

**ЭКСПРЕССИЯ CDR1, CDR2, MDR1 И ERG11 У УСТОЙЧИВЫХ К  
АЗОЛАМ ШТАММОВ CANDIDA ALBICANS, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ВИЧ-  
ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ В ГОРОДЕ МОСКВА.**

Воропаев А.Д.<sup>1</sup>,

Екатеринчев Д.А.<sup>1</sup>,

Урбан Ю.Н.<sup>2</sup>,

Зверев В.В.<sup>1</sup>,

Несвижский Ю. В.<sup>1</sup>,

Воропаева Е.А.<sup>2</sup>

Лиханская Е.И.<sup>2</sup>,

Афанасьев М.С.<sup>1</sup>,

Афанасьев С. С.<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

<sup>2</sup>ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва;

**CDR1, CDR2, MDR1 AND ERG11 EXPRESSION IN AZOLE RESISTANT  
CANDIDA ALBICANS ISOLATED FROM HIV-INFECTED PATIENTS IN  
CITY OF MOSCOW**

Voropaev A.D.<sup>a</sup>,

Yekaterinchev D.A.<sup>a</sup>,

Nesvizhsky Yu.V.<sup>a</sup>,

Zverev V.V.<sup>a</sup>,

Afanasiev S.S.<sup>b</sup>,

Afanasiev M.S.<sup>a</sup>,

Likhanskaya E.I.<sup>b</sup>,

Urban Y.N.<sup>b</sup>,

Voropaeva E.A.<sup>b</sup>.

<sup>a</sup>First MSMU I.M. Sechenov (Sechenov University)

<sup>b</sup>G.N. Gabrichevsky research institute for epidemiology and microbiology

**Резюме.** Грибы рода *Candida* – повсеместно распространенные оппортунисты человека, способные вызывать инфекции различной локализации, а также угрожающие жизни состояния у иммунокомпрометированных пациентов, таких как ВИЧ-инфицированные, пациенты с различными онкологическими заболеваниями, пациенты, проходящие трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, число которых в последние годы неуклонно растет. Кроме того, распространяется устойчивость к противогрибковым препаратам. Природно-чувствительные к азолам *Candida albicans* обладают разнообразными механизмами приобретенной устойчивости, включая эффлюксные переносчики и амплификацию гена белка мишени. Данное исследование проводилось с целью оценить распространенность данных механизмов в выборке изолятов, выделенных от ВИЧ-инфицированных пациентов в Московском регионе Российской Федерации, охарактеризовать взаимосвязь данных механизмов и закономерности развития устойчивости. 18 устойчивых к флуконазолу и вориконазолу штаммов *C. albicans* были выделены от ВИЧ-инфицированных пациентов с рецидивирующим орофарингеальным кандидозом, находящихся на лечении в ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ. Уровни экспрессии генов ERG11, MDR1, CDR1, CDR2, участвующих в формировании приобретенной устойчивости к азолам были измерены с помощью количественной полимеразной цепной реакции, метода -2ΔΔСТ с генами АСТ и РМА в качестве контрольных генов и референсных значений чувствительных изолятов. Уровни экспрессии выше средних значений чувствительных изолятов более чем на 3 стандартных отклонения считались достоверно повышенными. У большей части изолятов обнаружены повышенные уровни экспрессии генов CDR1 и CDR2: 89% и 78% соответственно. Уровень экспрессии гена MDR1 был повышен только в 28% случаев. Уровни экспрессии ERG11 были достоверно повышенными у 78% изолятов. У 4 штаммов были значительно повышены уровни экспрессии всех

исследуемых генов устойчивости. В данной выборке изолятов *C. albicans* приобретенная устойчивость в основном связана с эффлюксными переносчиками, кодируемыми генами CDR1 и CDR2. Также, у большинства изолятов выявлен повышенный уровень экспрессии гена белка мишени азолов – ERG11. Уровень экспрессии гена эффлюксного переносчика MDR1 был повышен в наименьшем числе образцов. Нельзя также исключать вероятную роль других механизмов приобретенной устойчивости, таких как мутации в гене ERG11. Можно предположить, что выявленные механизмы устойчивости являются следствием длительного, широкого, а порой и бесконтрольного применения азолов, в том числе для лечения и профилактики кандидозов в группе ВИЧ-инфицированных пациентов.

**Ключевые слова:** *Candida albicans*, ВИЧ, флуконазол, Erg11, CDR1, CDR2, MDR1

**Abstract.** *Candida* fungi are common opportunistic microorganisms capable of causing infections of various localization, as well as life-threatening conditions in immunocompromised patients, such as HIV-infected individuals, oncology patients, subjects undergoing HSCT, which number has been steadily increasing in recent years. In addition, resistance to anti-fungal drugs has been spreading as well. Naturally sensitive to azoles, *C. albicans* possess a variety of mechanisms of acquired resistance, including efflux transporters and target protein-encoding gene amplification. This study was conducted to assess a prevalence of such mechanisms in the isolates sample obtained from HIV-infected patients in the Moscow region of the Russian Federation, characterize a relationship between these mechanisms and patterns of developing drug resistance. 18 strains of *C. albicans* resistant to fluconazole and voriconazole were isolated from HIV-infected patients with recurrent oropharyngeal candidiasis in the Moscow region. The expression levels of

the ERG11, MDR1, CDR1, CDR2 genes involved in the formation of acquired azole resistance were measured using quantitative PCR, the  $-2\Delta\Delta CT$  method with ACT and PMA genes as control genes and reference values of sensitive isolates. Expression levels exceeding the average values of sensitive isolates by more than 3 standard deviations were considered significantly elevated. In most of the isolates, elevated levels of CDR1 and CDR2 gene expression were found: 89% and 78%, respectively. The expression level of the MDR1 gene was increased only in 28% of cases. ERG11 expression levels were significantly elevated in 78% of the isolates. Expression levels of all resistance genes studied were significantly increased in 4 strains. In this sample of *C. albicans* isolates, acquired resistance is mainly associated with efflux vectors encoded by the CDR1 and CDR2 genes. Also, in most isolates, an increased expression level for the azole target protein gene – ERG11 was detected. The expression level of the efflux transporter gene MDR1 was increased in the smallest number of samples. It is also impossible to exclude a potential role of other mechanisms in developing acquired resistance, such as mutations in the ERG11 gene. It can be assumed that the identified mechanisms of resistance result from long-term, widespread, and sometimes uncontrolled use of azoles, including those in treatment and prevention of candidiasis in HIV-infected patients.

**Keywords:** *Candida albicans*, HIV, fluconazole, ERG11, CDR1, CDR2, MDR1

1 **Введение**

2 *Candida spp.* – убиквитарные условно-патогенные микроорганизмы,  
3 способные вызывать инфекции различной локализации, а также угрожающие  
4 жизни состояния у иммунокомпрометированных пациентов [1]. У 90% ВИЧ-  
5 инфицированных наблюдается как минимум один эпизод орофарингеального  
6 кандидоза. Всего в данной группе пациентов ежегодно регистрируется около  
7 2 млн случаев орального кандидоза и 1,3 млн случаев кандидоза пищевода [2].  
8 Рецидивирующий орофарингеальный кандидоз, вызываемый *C. albicans*  
9 значительно ухудшает качество жизни иммунокомпрометированных  
10 пациентов [3].

11 В последнее время повышается доля устойчивых к противогрибковым  
12 препаратам штаммов *Candida spp.* [4]. В исследовании SENTRY на 20788  
13 инвазивных изолятах *Candida spp.* отмечено нарастание устойчивости к  
14 флуконазолу [5]. По данным отечественного исследования КРИТ (Кандидоз в  
15 отделениях Реанимации и Интенсивной Терапии) устойчивость к флуконазолу  
16 достигает 21% [6]. При этом природно-чувствительные к азолам *C. albicans*  
17 приобретают устойчивость за счет разнообразных механизмов приобретенной  
18 резистентности, таких как повышенная экспрессия генов эффлюксных  
19 переносчиков и амплификация гена белка-мишени [7,8].

20 Среди механизмов устойчивости к азолам отмечена значимость двух  
21 основных типов эффлюксных переносчиков: ABC (ATP-binding cassette) и  
22 MFS (Major-Facilitator superfamily) [9]. ABC транспортеры функционируют за  
23 счет гидролиза АТФ, MFS – за счет протонного хемиосмотического градиента.  
24 Среди ABC транспортеров в устойчивости к противогрибковым препаратам  
25 принимают участие CDR1 и CDR2, среди MFS – MDR1. Повышенная  
26 экспрессия эффлюксных переносчиков CDR1, CDR2, MDR1 позволяет  
27 удалять из клетки различные токсичные вещества, в том числе  
28 противогрибковые препараты [10]. Если CDR1 и CDR2 обеспечивают

29 резистентность ко всем азолам, то MDR1 - преимущественно к флуконазолу  
30 [11]. Кроме того, CDR1 и CDR2 могут способствовать устойчивости к  
31 топическим препаратам тербинафину и аморолфину, но не к эхинокандинам,  
32 амфотерицину В или флюцитозину [12]. Приобретенная устойчивость  
33 возникает одновременно в отношении всех имидазолов и какой-либо части  
34 препаратов из ряда триазолов. Так, утрата CDR1 приводит к повышенной  
35 чувствительности *C. albicans* к азолам, в то время как потеря MDR1 не  
36 оказывает существенного влияния на базовый уровень устойчивости к этим  
37 препаратам [13].

38 Гиперэкспрессия гена ERG11, кодирующего ланостерол-14 $\alpha$ -диметилазу,  
39 повышает необходимую минимальную подавляющую концентрацию  
40 препарата [14]. Азолы снижают активность фермента ланостерол-14 $\alpha$ -  
41 диметилазы, который относится к семейству цитохромов P450 (CYP51A) и  
42 катализирует один из этапов биосинтеза эргостерола - ключевого компонента  
43 клеточной стенки гриба. У устойчивых к азолам клинических изолятов  
44 *Candida spp.* выявляется повышенная концентрация фермента 14- $\alpha$ -  
45 диметилазы, что может быть обусловлено повышенной экспрессией гена  
46 ERG11 [15]. ERG11 регулируется преимущественно транскрипционным  
47 фактором UPC2, CDR1 и CDR2 – TAC1, MDR1 – MRR1. UPC2, TAC1 и MRR1  
48 относятся к одному семейству транскрипционных факторов (zinc cluster  
49 transcription factors (ZCFs)), внутри которого также обнаружен фактор MRR2,  
50 влияющий преимущественно на экспрессию CDR1 [16].

51 Несмотря на изученность механизмов приобретенной устойчивости *C.*  
52 *albicans* к азолам, исследования, касающиеся распространенности данных  
53 механизмов, совсем немногочисленны. В одном из первых исследований,  
54 характеризующем распространенность различных механизмов устойчивости  
55 среди небольшой выборки (n=20) лиц со СПИД и рецидивирующим  
56 орофарингеальным кандидозом из США, преобладающим механизмом

57 оказалась повышенная экспрессия эффлюксных переносчиков CDR1 и CDR2  
58 (55% штаммов), а также MDR1 (55%). Гиперэкспрессия гена ERG11,  
59 ответственного за синтез фермента-мишени азолов, наблюдалась у 35%  
60 штаммов. [17]. В швейцарском исследовании на 16 изолятах *C. albicans* от  
61 пациентов со СПИД выявлено преобладание гиперэкспрессии CDR1 и MDR1  
62 [18]. В исследовании, проведенном в Сингапуре в 2012–2015 гг. у всех  
63 изолятов *C. albicans* обнаружена повышенная экспрессия CDR2, у двух  
64 штаммов также повышена экспрессия MDR1 [19]. У пациентов из Китая  
65 отмечалось повышение экспрессии MDR1, CDR1, CDR2 и TAC1 (регулятор  
66 транскрипции CDR1, CDR2) [20]. В российском исследовании 47 штаммов  
67 *Candida spp.*, выделенных от пациенток с кольпитом и сальпингоофоритом  
68 отмечалась значимость MDR1 [21]. Повышенная экспрессия CDR1 и CDR2  
69 наблюдалась у пациентов, длительно получающих противогрибковую  
70 терапию [22].

71 Данные о механизмах устойчивости *Candida spp.* имеют большое значение  
72 для актуальных рекомендаций по терапии грибковых инфекций, а также для  
73 поиска новых противогрибковых препаратов, к примеру ингибиторов  
74 эффлюксных переносчиков [23]. Механизмы устойчивости к  
75 противогрибковым препаратам, как и факторы их активации по отдельности,  
76 хорошо известны, однако процессы совместной активации все еще не до конца  
77 изучены [24]. Анализ распределения показателей экспрессии основных генов,  
78 связанных с устойчивостью, может помочь в развитии понимания механизмов,  
79 управляющих развитием резистентности *C. albicans* в ответ на воздействие  
80 ксенобиотиков.

81 Приведенные факты, несмотря на актуальности проблемы  
82 лекарственной резистентности, указывают на ограниченность информации о  
83 популяционной распространенности молекулярно-генетических механизмов  
84 устойчивости *Candida spp.* к антимикотическим препаратам на территории



85 Российской Федерации. Это ограничивает наши прогностические  
86 возможности в плане преодоления резистентности и повышения  
87 эффективности специфической терапии.

88 В связи со сказанным целью настоящей работы было оценить  
89 распространенность повышенной экспрессии генов CDR1, CDR2, ERG11 и  
90 MDR1 в устойчивой к азолам выборке изолятов *C. albicans*, выделенных от  
91 ВИЧ-инфицированных пациентов в Московском регионе Российской  
92 Федерации, и охарактеризовать возможные закономерности и взаимосвязи  
93 данных механизмов.

#### 94 **Материалы и методы.**

95 В исследование включены 22 штамма *C. albicans* из коллекции ФБУН  
96 МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора: 18 устойчивых к  
97 флуконазолу и вориконазолу штаммов, выделенных от ВИЧ-инфицированных  
98 пациентов с рецидивирующим орофарингеальным кандидозом, находящихся  
99 на лечении в ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ и 7 чувствительных штаммов в качестве  
100 контрольных образцов. У всех обследованных лиц было получено  
101 информированное согласие на использование данных лабораторных анализов  
102 в научных целях. Все исследования проведены с согласия Комитета по этике  
103 при ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 4 от 25.04.2014) на  
104 основании требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской  
105 ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских  
106 исследований с участием человека» от июня 1964 г.

107 Штаммы культивировались на плотной питательной среде Сабуро и  
108 хромогенном агаре для грибов рода *Candida* (HiChrome Himedia, Индия).  
109 Видовая идентификация проводилась рутинными методами, в том числе с  
110 помощью микроскопии нативных и окрашенных по Граму препаратов, тестов  
111 на образование ростовых трубок в присутствии сыворотки и способности к  
112 образованию гиф на кукурузном агаре по Дальмау, оценке морфологии, а

113 также с помощью биохимических тестов (remel RapID Yeast Plus).  
 114 Идентификация подтверждалась методом полимеразной цепной реакции  
 115 (ПЦР) с видоспецифическими праймерами (АмплиСенс *C. albicans* / *C.*  
 116 *glabrata* / *C. krusei*– МУЛЬТИПРАЙМ-FL, Россия). Устойчивость к  
 117 флуконазолу и вориконазолу определялась диско-диффузионным методом в  
 118 соответствии со стандартами CLSI M44 и M60, методом микроразведений с  
 119 помощью планшетов Sensititre YeastOne10 (Trek diagnostic system,  
 120 Великобритания)

121 Уровни экспрессии генов ERG11, MDR1, CDR1, CDR2 были измерены с  
 122 помощью количественной ПЦР и метода  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  для анализа, где  $\Delta C_T = C_{T,X} - C_{T,R}$   
 123 – разница между пороговыми циклами исследуемого и контрольного генов, и  
 124  $-\Delta\Delta C_T = -(\Delta C_{T,q} - \Delta C_{T,cb})$  – разница между значением, полученным для  
 125 образца q и базовым значением, полученным для чувствительных изолятов  
 126 [25]. Выделение РНК проводилось с помощью реагента для выделения  
 127 суммарной РНК ExtractRNA (ЗАО Евроген, Россия) в соответствии с  
 128 инструкцией производителя из суточной чистой культуры исследуемого  
 129 штамма. Обратная транскрипция проводилась с помощью набора Реверта-L  
 130 (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия) в соответствии с  
 131 инструкцией производителя: 30 минут при 37 С°.

132 В работе использовались следующие праймеры:

- 133• ERG11-F aactacttttgtttataatttaagatggactattga
- 134• ERG11-R aatgatttctgctggttcagtaggt
- 135• MDR1-F ttacctgaaacttttgcaaaaca
- 136• MDR1-R acttgtgattctgtcgttaccg
- 137• CDR2-F ggtattggctggcctaattgtga
- 138• CDR2-R gcttgaatcaataagtgaatggattac
- 139• CDR1-F ttagccagaactttcactcatgatt
- 140• CDR1-R tatttatttcttcatgttcatatggattga

- 141● PMA1-F ttgaagatgaccacccaatcc
- 142● PMA1-R gaaacctctggaagcaattgg
- 143● ACT1-F ttggtgatgaagcccaatcc
- 144● ACT1-R catatcgtcccagttggaaca

145 Амплификация проводилась с помощью набора реактивов для  
146 проведения ПЦР в реальном времени в присутствии интеркалирующего  
147 красителя Sybr-Green I (ЗАО Синтол, Россия) с использованием  
148 амплификатора Applied Biosystems 7500 Real Time PCR System (США) со  
149 следующими параметрами:

- 150● 95 С° 3 минуты;
- 151● ×40
- 152○ 95 С° 10 секунд
- 153○ 55 С° 20 секунд

154 Гены домашнего хозяйства ACT и PMA использовались в качестве  
155 контрольных генов. Базовые значения  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  для генов ERG11, MDR1, CDR1,  
156 CDR2 получены при исследовании чувствительных изолятов (n=7). Уровень  
157 экспрессии исследуемого штамма считался достоверно повышенным в случае,  
158 если он превышал базовые средние значения для чувствительных изолятов (m)  
159 более чем на 3 стандартных отклонения (3σ).

160 Для статистического анализа использовалось программное обеспечение  
161 Microsoft Excel, scipy. Для оценки значимости различий между группами  
162 использовался точный критерий Фишера. Критический уровень ошибки при  
163 проверке статистических гипотез принимался равным или менее 0,05.

#### 164 **Результаты.**

165 В ходе проведенного исследования было установлено, что у каждого из  
166 устойчивых штаммов в нашей выборке повышен уровень экспрессии по  
167 крайней мере одного из изучаемых генов (p=0,0001) (Рисунок 1).

168 Уровни экспрессии ERG11 были значительно повышенными в 77%  
169 (n=14) изолятов. У одного штамма (№128) был повышен уровень экспрессии  
170 только ERG11. Уровень экспрессии гена MDR1 был повышен только в 27%  
171 случаев (n=5). У подавляющего большинства изолятов обнаружены  
172 повышенные уровни экспрессии генов CDR1 и CDR2: 88% (n=16) и 83%  
173 (n=15) соответственно (Рисунок 2). При этом уровень экспрессии CDR2, но не  
174 CDR1 был повышен только у одного штамма. У данного штамма (№122),  
175 помимо этого, отмечалась гиперэкспрессия ERG11, и нормальный уровень  
176 экспрессии MDR1. В то же время гиперэкспрессия CDR1 без CDR2 отмечалась  
177 у трех штаммов, у одного из них без гиперэкспрессии других генов, у двух –  
178 ERG11, но не MDR1. У 1 штамма (№ 51.2) была выявлена повышенная не  
179 менее чем в 10 раз, по сравнению с другими штаммами, экспрессия всех  
180 исследуемых генов, за исключением ERG11. Штаммы с изолированным  
181 повышением экспрессии MDR1 или MDR1 и ERG11 отсутствовали.

182 У 13 штаммов (59%) одновременно был повышен уровень CDR1 и  
183 CDR2. Выявлена равноценная взаимосвязь экспрессии CDR1 и CDR2 ( $p$   
184  $<0,01$ ). У 2 штаммов (9%) повышен уровень только CDR1, CDR2. У 1 штамма  
185 (№8.2) повышен уровень экспрессии только гена CDR1, при этом в выборке  
186 отсутствуют штаммы с изолированной гиперэкспрессией CDR2.

187 У 5 штаммов (22%) была выявлена коэкспрессия MDR1, CDR1, CDR2, у  
188 4 штаммов (18%) – коэкспрессия всех исследуемых генов. Таким образом, при  
189 повышении экспрессии MDR1 наблюдалось одновременное повышение  
190 экспрессии CDR1/2 (100%, n=5) и ERG11 (92,9%, n=4) ( $p <0,05$ ). При этом  
191 обратного влияния повышения экспрессии CDR1/2, ERG11 на экспрессию  
192 MDR1 не выявлено.

193 У 10 штаммов (45,5%) была обнаружена коэкспрессия CDR1, CDR2 и  
194 ERG11. Выявлена равноценная взаимосвязь экспрессии ERG11 и CDR1,  
195 ERG11 и CDR2 ( $p <0,05$ ). Кроме того, выявлена взаимосвязь между

196 повышением экспрессии ERG11 и одновременным повышением экспрессии  
197 CDR1, CDR2 ( $p < 0,05$ ). Также выявлена взаимосвязь между повышением  
198 экспрессии CDR2 и одновременным повышением экспрессии ERG11 и CDR1  
199 ( $p < 0,05$ ).

## 200 **Обсуждение**

201 Таким образом, было установлено, что в данной выборке изолятов *C.*  
202 *albicans* приобретенная устойчивость связана с несколькими вариантами  
203 коэкспрессии генов ERG11, CDR1, CDR2 и MDR1.

204 Различные механизмы устойчивости к азолам, включая повышение  
205 экспрессии генов эффлюксных переносчиков подробно описаны для одного из  
206 первых выявленных устойчивых к азолам штаммов *C. albicans* – штамма  
207 Дарлингтон, выделенного от пациента с рецидивирующим кандидозом кожи и  
208 слизистых оболочек (Darlington strain). Селективное ингибирование MDR1 и  
209 CDR1 у данного штамма не приводило к снижению устойчивости к  
210 флуконазолу или вориконазолу. Однако, при ингибировании CDR1  
211 восстанавливалась чувствительность к итраконазолу и позаконазолу. Это  
212 позволяет предположить влияние MDR1 на устойчивость к  
213 короткоцепочечным азолам – флуконазолу и вориконазолу, но не к  
214 итраконазолу и позаконазолу. Повышенная экспрессия ERG11, также  
215 обеспечивает устойчивость лишь к короткоцепочечным азолам [26]. В другом  
216 подобном исследовании описывается серия из 17 штаммов *C. albicans*,  
217 выделенных за два года от ВИЧ-инфицированного пациента, получавшего  
218 терапию азолами против рецидивирующего орофарингеального кандидоза. За  
219 период исследования уровень устойчивости возрос более чем в 200 раз, были  
220 выявлены мутации в гене ERG11, регуляторах транскрипции Tac1, Urc2, что  
221 приводило к повышенной экспрессии CDR1, CDR2, ERG11. Уровень  
222 экспрессии MDR1 также был повышен [27].

223 По данным нашего исследования у 59% штаммов были одновременно  
224 повышены уровни CDR1 и CDR2. Подобные результаты достаточно  
225 характерны для устойчивых к азолам клинических изолятов *C. albicans* [28].  
226 Это может быть обусловлено тем, что гены, кодирующие эффлюксные  
227 переносчики CDR1 и CDR2, расположены в одном локусе на хромосоме 3, и  
228 часто обнаруживается их одновременная гиперэкспрессия [29]. Следует  
229 отметить, что CDR1, CDR2 также регулируются общими механизмами,  
230 такими как промотор TAC1, расположенный в одном локусе на левом плече  
231 хромосомы 5 вместе с геном ERG11, промоторами CaNDT80, CaFCR1 и  
232 CaFCR3 [30].

233 В то же время в исследованной выборке имеются штаммы с изолированной  
234 экспрессией CDR1 либо CDR2. Эти данные также находят подтверждение в  
235 результатах других исследователей: делеция CDR2 оказывает заметно  
236 меньшее воздействие на устойчивость к азолам по сравнению с отсутствием  
237 CDR1 [31].

238 У подавляющего большинства изолятов был выявлен повышенный уровень  
239 экспрессии гена белка мишени азолов – ERG11. Также обнаруживалась  
240 коэкспрессия ERG11 с как минимум одним из исследуемых генов. Однако в  
241 литературе имеются противоречивые сведения относительно  
242 распространенности экспрессии этого гена и его влияния на устойчивость к  
243 различным группам противогрибковых препаратов [32]. Многие  
244 исследователи отмечают, что в случае повышенной экспрессии ERG11  
245 минимальная подавляющая концентрация для препарата пропорционально  
246 повышается, в то время как мутационные механизмы обеспечивают полную  
247 устойчивость к антимикотику [33].

248 Уровень экспрессии гена эффлюксного переносчика MDR1 был повышен в  
249 наименьшем числе образцов, хотя в работах ряда исследователей данный  
250 механизм был более распространенным [20]. Изолированная гиперэкспрессия

251 MDR1 не оказывает воздействия, сравнимого с другими эффлюксными  
252 переносчиками. Тем не менее он способен обеспечивать устойчивость к  
253 флуконазолу – наиболее часто рекомендуемому противогрибковому  
254 препарату [34]. Ген MDR1 находится на хромосоме 6 и регулируется фактором  
255 транскрипции Mrr1 (Multidrug resistance regulator 1), мутации в котором могут  
256 приводить к конститутивному повышению его экспрессии [35].

257 В нашей выборке повышенный уровень экспрессии MDR1 сопровождался  
258 одновременным повышением уровней экспрессии CDR1, CDR2 и ERG11 ( $p$   
259  $<0,05$ ). Это наблюдение может быть обусловлено функционированием  
260 транскрипционного фактора Efg1, который к тому же регулирует образование  
261 гиф и другие факторы вирулентности *C. albicans*, и рассматривается в качестве  
262 терапевтической мишени для новых препаратов [36]. Возможно также  
263 положительное влияние транскрипционного фактора Urc2, регулирующего  
264 преимущественно ERG11, на экспрессию MDR1 и CDR1 [37].

265 Практически в половине случаев (45,5%) наблюдалась коэкспрессия  
266 CDR1, CDR2 и ERG11. Выявлена двусторонняя зависимость повышения  
267 экспрессии данных генов ( $p <0,05$ ). Кроме того, установлена зависимость  
268 одновременного повышения уровня экспрессии CDR1, CDR2 при повышении  
269 ERG11 ( $p <0,05$ ) и ERG11, CDR1 при повышении экспрессии CDR2 ( $p <0,05$ ).  
270 В литературе встречаются случаи возникновения анеуплоидии левого плеча  
271 пятой хромосомы *C. albicans*, где находится ERG11, а также регулятор  
272 транскрипции TAC1, влияющий на экспрессию CDR1 и CDR2, что ведет к  
273 одновременной гиперэкспрессии гена 14- $\alpha$ -диметилазы и эффлюксных  
274 насосов CDR1 и CDR2 [38]. В то же время на левом плече хромосомы 5  
275 находятся гены PGA4, CHT2, CNB1, и MID1, ассоциированные с  
276 устойчивостью к эхинокандинам. Таким образом, появление подобной  
277 перестройки может быть механизмом множественной устойчивости к  
278 противогрибковым препаратам [39]. Также может играть роль

279 транскрипционный фактор Ace2, который активирует гены CDR1, CDR2,  
280 ERG11 и снижает экспрессию MDR1 [40].

281 По результатам нашего исследования можно предположить, что  
282 выявленные механизмы устойчивости являются следствием длительного,  
283 широкого, а порой и бесконтрольного применения флуконазола, в том числе  
284 для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов. Возможно приобретение  
285 устойчивости, выходящей за рамки спектра короткоцепочечных азолов.  
286 Подобные явления могут приводить к неэффективной терапии случаев  
287 инвазивного кандидоза дорогостоящими резервными препаратами. Кроме  
288 того, нельзя исключать опасность широкого распространения штаммов  
289 *Candida spp.* с приобретенной устойчивостью.



**РИСУНКИ**

Рисунок 1. Уровни экспрессии ERG11, MDR1, CDR1, CDR2 (-2ΔΔCT), линией обозначен уровень  $m+3\sigma$ , 1.1-128 – устойчивые изоляты, 201/2-245/1 – чувствительные изоляты.

Figure 1. ERG11, MDR1, CDR1, CDR2 expression levels (-2ΔΔCT), line depicts  $m+3\sigma$  level, 1.1-128 - resistant isolates, susceptible controls - 201/2-245/1.

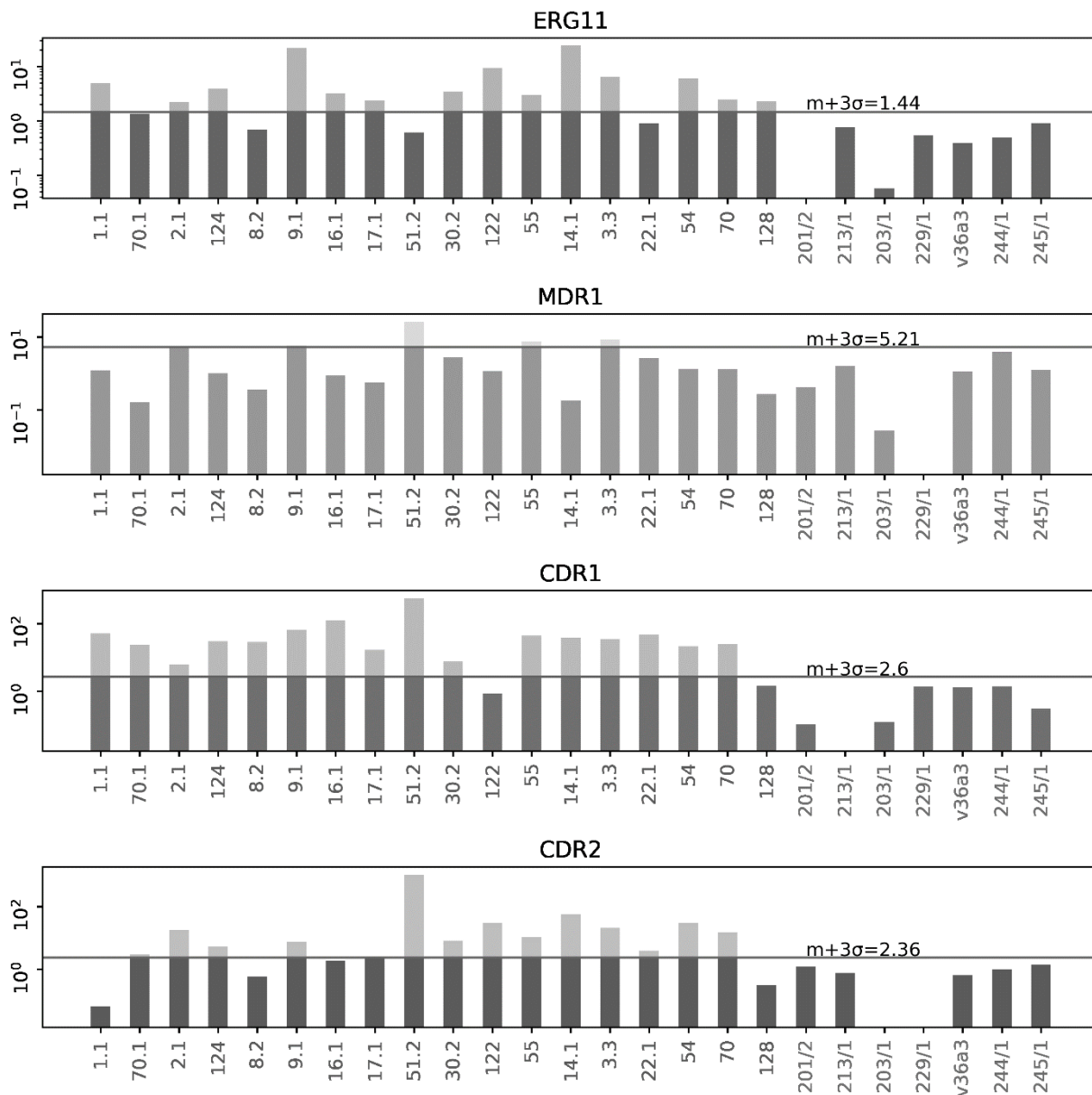
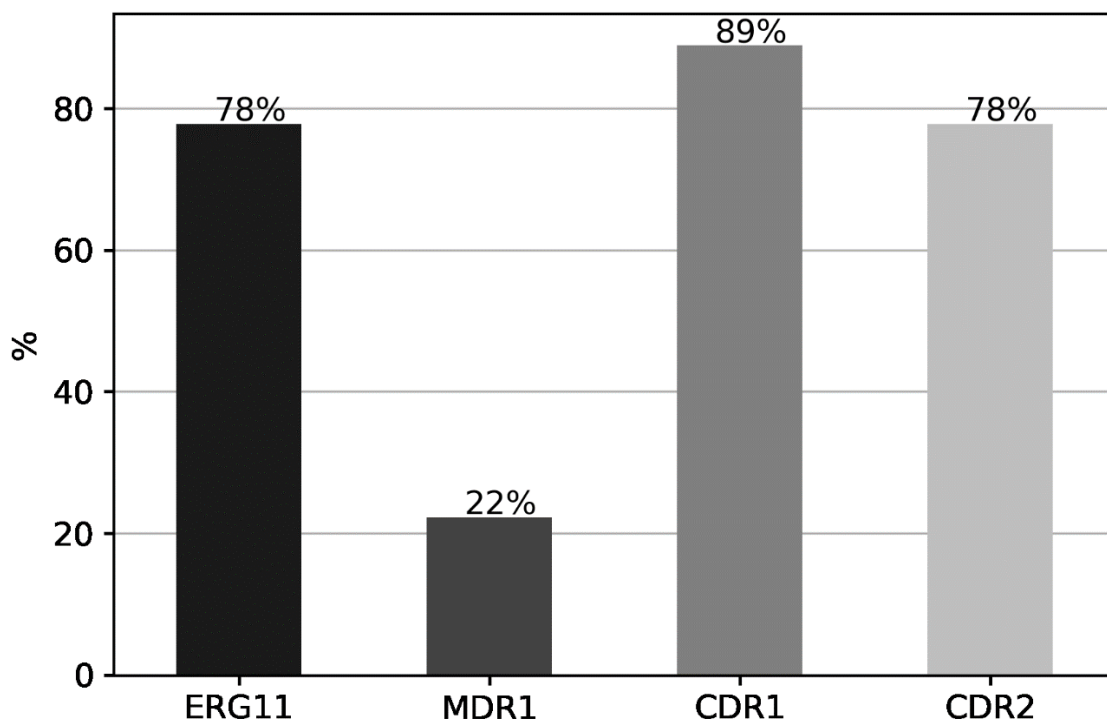


Рисунок 2. Доли штаммов с повышенным уровнем экспрессии ERG11, MDR1, CDR1, CDR2

Figure 2. Percentage of strains with elevated expression level of ERG11, MDR1, CDR1, CDR2



## ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ\_МЕТАДААННЫЕ

### ЭКСПРЕССИЯ CDR1, CDR2, MDR1 И ERG11 У УСТОЙЧИВЫХ К АЗОЛАМ ШТАММОВ CANDIDA ALBICANS, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ В ГОРОДЕ МОСКВА.

**Блок 1.** Информация об авторе ответственном за переписку

**Воропаев А.Д.**, аспирант кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГАОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) аспирант, Адрес: 125009, Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 10, РФ, Телефон: +79165981412, email: [advoropaev@gmail.com](mailto:advoropaev@gmail.com)

**Voropaev A.D.**, First MSMU I.M. Sechenov (Sechenov University), postgraduate student, 125009, Moscow, Mokhovaya st. 11/10 Russia, +79165981412, email: [advoropaev@gmail.com](mailto:advoropaev@gmail.com)

ФГАОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)  
First MSMU I.M. Sechenov (Sechenov University)

**Блок 2.** Информация об авторах

**Воропаев А.Д.**, аспирант кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГАОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Voropaev A.D.**, First MSMU I.M. Sechenov (Sechenov University), postgraduate student

**Екатеринчев Д.А.**, аспирант кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии имени А.А. Воробьева института общественного здоровья имени Ф.Ф. Эрисмана, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Yekaterinchev D.A.**, First MSMU I.M. Sechenov (Sechenov University), postgraduate student

**Урбан Ю.Н.**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского (125212, г. Москва, Россия)

**Urban Y.N.**, PhD, senior researcher in the laboratory for clinical microbiology and biotechnology of G.N. Gabrichevsky research institute for epidemiology and microbiology

**Зверев В.В.**, академик РАН, доктор биологических наук, профессор заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГАОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Zverev V.V.**, academician of the RAS, doctor of biological sciences, prof., First MSMU I.M. Sechenov (Sechenov University), head of the Department of microbiology, virology and immunology

**Несвижский Ю. В.**, Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГАОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Nesvizhsky Yu.V.**, MD, prof., First MSMU I.M. Sechenov (Sechenov University),  
prof. of the Department of microbiology, virology and immunology

**Воропаева Е.А.**, доктор биологических наук, доцент, главный научный  
сотрудник, руководитель отдела медицинской биотехнологии Московского  
научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им.  
Г.Н. Габричевского (125212, г. Москва, Россия),

**Voropaeva E.A.**, doctor of biological sciences, assistant prof., chief researcher,  
head of medical biotechnology department of G.N. Gabrichevsky research institute  
for epidemiology and microbiology

**Лиханская Е.И.**, кандидат биологических наук, руководитель лаборатории  
микробиологии и профилактики кишечных инфекций Московского научно-  
исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.  
Габричевского (125212, г. Москва, Россия)

**Likhanskaya E.I.**, PhD, head of the laboratory for microbiology and prophylaxis of  
intestinal infections of G.N. Gabrichevsky research institute for epidemiology and  
microbiology

**Афанасьев М.С.**, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической  
аллергологии и иммунологии ФГАОУ ВО Первый московский  
государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава  
России (Сеченовский Университет)

**Afanasiev M.S.**, MD, prof., Department of clinical allergology and immunology of  
First MSMU I.M. Sechenov (Sechenov University)

**Афанасьев С. С.**, Заслуженный деятель науки РФ, профессор, доктор  
медицинских наук, главный научный сотрудник ФБУН «Московский научно-

исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора.

**Afanasiev S.S.**, MD, prof., chief researcher, G.N. Gabrichevsky research institute for epidemiology and microbiology

Воропаев А.Д.<sup>1</sup>,

Екатеринчев Д.А.<sup>1</sup>,

Урбан Ю.Н.<sup>2</sup>,

Зверев В.В.<sup>1</sup>,

Несвижский Ю. В.<sup>1</sup>,

Воропаева Е.А.<sup>2</sup>,

Лиханская Е.И.<sup>2</sup>,

Афанасьев М.С.<sup>1</sup>,

Афанасьев С. С.<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

<sup>2</sup>ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва;

Voropaev A.D.<sup>a</sup>,

Yekaterinchev D.A.<sup>a</sup>,

Nesvizhsky Yu.V.<sup>a</sup>,

Zverev V.V.<sup>a</sup>,

Afanasiev S.S.<sup>b</sup>,

Afanasiev M.S.<sup>a</sup>,

Likhanskaya E.I.<sup>b</sup>,

Urban Y.N.<sup>b</sup>,

Voropaeva E.A.<sup>b</sup>.

<sup>a</sup>First MSMU I.M. Sechenov (Sechenov University)

<sup>b</sup>G.N. Gabrichevsky research institute for epidemiology and microbiology

### **Блок 3. Метаданные статьи**

**Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:**

ЭКСПРЕССИЯ CDR1, CDR2, MDR1 И ERG11

CDR1, CDR2, MDR1 AND ERG11 EXPRESSION

**Ключевые слова:** Candida albicans, ВИЧ, флуконазол, Erg11, CDR1, CDR2, MDR1

**Keywords:** Candida albicans, HIV, fluconazole, ERG11, CDR1, CDR2, MDR1

Оригинальная статья

Количество страниц текста – 11, количество рисунков – 2.

19.04.2022

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или
1	Pankhurst C.L., Candidiasis (oropharyngeal) // BMJ Clin Evid. 2013. Т. 2013, № July. С. 1304.	-	<a href="http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3821534&amp;tool=pmcentrez&amp;rendertype=abstract">http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3821534&amp;tool=pmcentrez&amp;rendertype=abstract</a> .
2	Bongomin F., Gago S., Oladele R., Denning D. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases—Estimate Precision // Journal of Fungi. 2017. Т. 3, № 4. С. 57.	-	<a href="http://www.mdpi.com/2309-608X/3/4/57">http://www.mdpi.com/2309-608X/3/4/57</a> [DOI:10.3390/jof3040057]
3	Orlandini R.K., Bepu D.A.N., Saraiva M. da C.P., Bollela V.R., Motta A.C.F., Lourenço A.G. Are Candida albicans isolates from the oral cavity of HIV-infected patients more virulent than from non-HIV-infected patients? Systematic review and meta-analysis //	-	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0882401020308433">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0882401020308433</a> [DOI:10.1016/j.micpath.2020.104477]



	Microbial Pathogenesis. 2020. Т. 149. С. 104477.		
4	Hoving J.C., Brown G.D., Gómez B.L., Govender N.P., Limper A.H., May R.C., Meya D.B. AIDS-Related Mycoses: Updated Progress and Future Priorities // Trends in Microbiology. 2020. Т. 28, № 6. С. 425–428.	-	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0966842X20300111">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0966842X20300111</a> [DOI:10.1016/j.tim.2020.01.009]
5	Pfaller M.A., Carvalhaes C.G., DeVries S., Huband M.D., Castanheira M. Elderly versus nonelderly patients with invasive fungal infections: species distribution and antifungal resistance, SENTRY antifungal surveillance program 2017-2019 // Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2022. Т. 102, № 4. С. 115627.	-	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0732889321003187">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0732889321003187</a> [DOI:10.1016/j.diagmicrobio.2021.115627]
6	Веселов А.В., Козлов Р.С. Инвазивный кандидоз: современные аспекты эпидемиологии, диагностики, терапии и профилактики у различных категорий	Veselov A.V., Kozlov R.S. Invasive candidiasis: modern aspects of epidemiology,	<a href="https://www.researchgate.net/publication/303822886_Invasive_Candidiasis_Current_Aspects_Of_Epidemiology_Diagnosis_Therapy_And_Prevention_In_Different_Categories_Of_Patients_in_questions_and_answers">https://www.researchgate.net/publication/303822886_Invasive_Candidiasis_Current_Aspects_Of_Epidemiology_Diagnosis_Therapy_And_Prevention_In_Different_Categories_Of_Patients_in_questions_and_answers</a>

	пациентов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2016. Т. 18, № 2. С. 105.	diagnosis, therapy, and prevention in various categories of patients // Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy.	
7	Garcia-Effron G. Molecular Markers of Antifungal Resistance: Potential Uses in Routine Practice and Future Perspectives // JoF. 2021. Vol. 7, No. 3. P. 197	-	<a href="https://www.mdpi.com/2309-608X/7/3/197">https://www.mdpi.com/2309-608X/7/3/197</a> . [DOI:10.3390/jof7030197]
8	Rajadurai S.G., Maharajan M.K., Veettil S.K., Gopinath D. Comparative Efficacy and Safety of Antifungal Agents in the Prophylaxis of Oropharyngeal Candidiasis among HIV-Infected Adults: A Systematic Review and Network Meta-Analysis: 4 // Life. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 2022. Т. 12, № 4. С. 515.	-	<a href="https://www.mdpi.com/2075-1729/12/4/515">https://www.mdpi.com/2075-1729/12/4/515</a> . [DOI:10.3390/life12040515]

9	Redhu A.K., Shah A.H., Prasad R. MFS transporters of Candida species and their role in clinical drug resistance // FEMS Yeast Research. 2016. Vol. 16, No. 4. P. 1-12	-	<a href="https://academic.oup.com/femsyr/article/16/4/fow043/2680352">https://academic.oup.com/femsyr/article/16/4/fow043/2680352</a> [DOI:10.1093/femsyr/fow043]
10	Bhattacharya S., Sae-Tia S., Fries B.C. Candidiasis and Mechanisms of Antifungal Resistance // Antibiotics. 2020. Vol. 9, No. 6. P. 312	-	<a href="https://www.mdpi.com/2079-6382/9/6/312">https://www.mdpi.com/2079-6382/9/6/312</a> [DOI:10.3390/antibiotics9060312]
11	Liu J.-Y.Y., Shi C., Wang Y., Li W.-J.J., Zhao Y., Xiang M.-J.J. Mechanisms of azole resistance in Candida albicans clinical isolates from Shanghai, China // Research in Microbiology. Elsevier Masson SAS, 2015. T. 166, № 3. C. 153–161.	-	<a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.resmic.2015.02.009">http://dx.doi.org/10.1016/j.resmic.2015.02.009</a> [DOI:10.1016/j.resmic.2015.02.009]
12	Morschhäuser J. Regulation of multidrug resistance in pathogenic fungi // Fungal Genetics and Biology. 2010. Vol. 47, No. 2. P. 94-106	-	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S108718450901479">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S108718450901479</a> [DOI:10.1016/j.fgb.2009.08.002]

13	Paul S., Moyer-Rowley W.S. Multidrug resistance in fungi: regulation of transporter-encoding gene expression // Front. Physiol. Frontiers, 2014. Vol.	-	<a href="https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2014.00143/full">https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2014.00143/full</a> [DOI:10.3389/fphys.2014.00143]
14	Moye-Rowley W.S. Linkage between genes involved in azole resistance and ergosterol biosynthesis // PLOS Pathogens. Public Library of Science, 2020. Vol. 16, No. 9.	-	<a href="https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1008819">https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1008819</a> [DOI:10.1371/journal.ppat.1008819]
15	Sanguinetti M., Posteraro B., Lass-Flörl C. Antifungal drug resistance among Candida species: Mechanisms and clinical impact // Mycoses. 2015. Vol. 58, No. S2. P. 2-13	-	<a href="http://doi.wiley.com/10.1111/myc.12330">http://doi.wiley.com/10.1111/myc.12330</a> [DOI:10.1111/myc.12330]
16	Hampe I.A.I., Friedman J., Edgerton M., Morschhäuser J. An acquired mechanism of antifungal drug resistance simultaneously enables Candida albicans to escape from intrinsic host defenses // PLoS Pathog. 2017. T. 13, № 9. C. e1006655.	-	<a href="https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1006655">https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1006655</a> [DOI:10.1371/journal.ppat.1006655]

17	Perea S., López-Ribot J.L., Kirkpatrick W.R., McAtee R.K., Santillán R.A., Martínez M., Calabrese D., Sanglard D., Patterson T.F. Prevalence of Molecular Mechanisms of Resistance to Azole Antifungal Agents in <i>Candida albicans</i> Strains Displaying High-Level Fluconazole Resistance Isolated from Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology (ASM), 2001. T. 45, № 10. C. 2676.	-	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC90716/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC90716/</a> . [DOI:10.1128/AAC.45.10.2676-2684.2001]
18	Assress H.A., Selvarajan R., Nyoni H., Mamba B.B., Msagati T.A.M. Antifungal azoles and azole resistance in the environment: current status and future perspectives—a review // Rev Environ Sci Biotechnol. 2021.	-	<a href="https://doi.org/10.1007/s11157-021-09594-w">https://doi.org/10.1007/s11157-021-09594-w</a> [DOI:10.1007/s11157-021-09594-w]
19	Teo J.Q.-M., Lee S.J.-Y., Tan A.-L., Lim R.S.-M., Cai Y., Lim T.-P., Kwa A.L.-H. Molecular	-	<a href="https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-019-3672-5">https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-019-3672-5</a>

	mechanisms of azole resistance in <i>Candida</i> bloodstream isolates // BMC Infect Dis. 2019. Т. 19, № 1. С. 63.		[DOI:10.1186/s12879-019-3672-5]
20	Shi C., Liu J., Li W., Zhao Y., Meng L., Xiang M. Expression of fluconazole resistance-associated genes in biofilm from 23 clinical isolates of <i>Candida albicans</i> // Braz J Microbiol. 2019. Т. 50, № 1. С. 157–163.	-	<a href="https://doi.org/10.1007/s42770-018-0009-2">https://doi.org/10.1007/s42770-018-0009-2</a> [DOI:10.1007/s42770-018-0009-2]
21	Пашинина О.А., Карташова О.Л., Пашкова Т.М., Попова Л.П. Антимикотикорезистентность грибов рода <i>Candida</i> , выделенных из репродуктивного тракта женщин с воспалительными заболеваниями гениталий: 3 // Бюллетень Оренбургского Научного Центра Уро Ран. Россия, Оренбург: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Оренбургский научный центр	<b>Pashinina O.A., Kartashova O.L., Pashkova T.M., Popova L.P. Antimycotic resistance of <i>Candida</i> fungi isolated from the reproductive tract of women with inflammatory diseases of the genitals: 3 // Bulletin of the Orenburg</b>	<a href="https://cyberleninka.ru/article/n/antimikotikorezistentnost-gribov-roda-candida-vydelennyh-iz-reproduktivnogo-trakta-zhenschin-s-vospalitelnymi-zabolevaniyami">https://cyberleninka.ru/article/n/antimikotikorezistentnost-gribov-roda-candida-vydelennyh-iz-reproduktivnogo-trakta-zhenschin-s-vospalitelnymi-zabolevaniyami</a>

	Уральского отделения Российской академии наук», 2016. № 3. С. 2.	Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. Russia, Orenburg: Federal State Budgetary Institution of Science "Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences", 2016. No. 3. P. 2	
22	Sanglard D., Coste A., Ferrari S. Antifungal drug resistance mechanisms in fungal pathogens from the perspective of transcriptional gene regulation // FEMS Yeast Research. 2009. Vol. 9, No. 7. P. 1029-1050	-	<a href="https://doi.org/10.1111/j.1567-1364.2009.00578.x">https://doi.org/10.1111/j.1567-1364.2009.00578.x</a> [DOI:10.1111/j.1567-1364.2009.00578.x]
23	Niimi M., Niimi K., Tanabe K., Cannon R.D., Lamping E. Inhibitor Resistant Mutants Give	-	<a href="https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.01748-21">https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.01748-21</a> [DOI:10.1128/AAC.01748-21]

	Important Insights into <i>Candida albicans</i> ABC Transporter Cdr1 Substrate Specificity and Help Elucidate Efflux Pump Inhibition // Antimicrob Agents Chemother. 2021. C. AAC.01748-21.		
24	Perlin D.S., Rautemaa-Richardson R., Alastruey-Izquierdo A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management // The Lancet Infectious Diseases. Elsevier Ltd, 2017. Vol. 17, No. 12. P. e383–e392	-	<a href="http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30316-X">http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30316-X</a> [DOI:10.1016/S1473-3099(17)30316-X]
25	Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method // Methods. 2001. Vol. 25, No. 4. P. 402-408	-	<a href="https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1046202301912629">https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1046202301912629</a> [DOI:10.1006/meth.2001.1262]
26	Graham D.O., Wilson R.K., Ruma Y.N., Keniya M.V., Tyndall J.D.A., Monk B.C. Structural Insights into the Azole Resistance	-	<a href="https://www.mdpi.com/2309-608X/7/11/897">https://www.mdpi.com/2309-608X/7/11/897</a> [DOI:10.3390/jof7110897]



	of the <i>Candida albicans</i> Darlington Strain Using <i>Saccharomyces cerevisiae</i> Lanosterol 14 $\alpha$ -Demethylase as a Surrogate // <i>JoF</i> . 2021. Т. 7, № 11. С. 897.		
27	Robbins N., Caplan T., Cowen L.E. Molecular Evolution of Antifungal Drug Resistance // <i>Annu. Rev. Microbiol.</i> 2017. Vol. 71, No. 1. P. 753-775	-	<a href="https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-micro-030117-020345">https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-micro-030117-020345</a> [DOI:10.1146/annurev-micro-030117-020345]
28	Беженар М.Б., Плахова К.И. Механизмы развития резистентности к противогрибковым препаратам грибов рода <i>Candida</i> при рецидивирующем течении урогенитального кандидоза // Молекулярная Генетика, Микробиология И Вирусология. 2020. Т. 38, № 1.	Bezhenar M.B., Plakhova K.I. Mechanisms of developing antifungal drug resistance of <i>candida</i> spp. in recurrent urogenital candidiasis <i>Molecular Genetics, Microbiology and Virology</i> . 2020. Т. 35. № 1. С. 14-21.	<a href="https://elibrary.ru/item.asp?id=42811927">https://elibrary.ru/item.asp?id=42811927</a> [DOI: 10.17116/molgen20203801115]

29	Maras B., Maggiore A., Mignogna G., D'Erme M., Angiolella L. Hyperexpression of CDRs and HWP1 genes negatively impacts on <i>Candida albicans</i> virulence // PLOS ONE. Public Library of Science, 2021. T. 16, № 6.	-	<a href="https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0252555">https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0252555</a> [DOI:10.1371/journal.pone.0252555]
30	Biswas C., Chen C.-A., Halliday C., Kennedy K., Playford E.G., Marriott D.J., Slavin M.A., Sorrell T.C., Sintchenko V. Identification of genetic markers of resistance to echinocandins, azoles and 5-fluorocytosine in <i>Candida glabrata</i> by next-generation sequencing: a feasibility study // Clin Microbiol Infect. 2017. T. 23. C. 676.	-	<a href="https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(17)30183-0/fulltext">https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(17)30183-0/fulltext</a> [DOI:10.1016/j.cmi.2017.03.014]
31	Lee Y., Puumala E., Robbins N., Cowen L.E. Antifungal Drug Resistance: Molecular Mechanisms in <i>Candida albicans</i> and Beyond // Chemical Reviews. 2020.	-	<a href="https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.chemrev.0c00199">https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.chemrev.0c00199</a> [DOI:10.1021/acs.chemrev.0c00199]
32	Zhang J., Li L., Lv Q., Yan L., Wang Y., Jiang Y. The Fungal CYP51s: Their Functions,	-	<a href="https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.chemrev.0c00199">https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.chemrev.0c00199</a> [DOI:10.1021/acs.chemrev.0c00199]

	Structures, Related Drug Resistance, and Inhibitors // Front Microbiol. 2019. Т. 10, № April. С. 691.		
33	Oliveira J.M.V., Oliver J.C., Dias A.L.T., Padovan A.C.B., Caixeta E.S., Ariosa M.C.F. Detection of ERG11 Overexpression in <i>Candida albicans</i> isolates from environmental sources and clinical isolates treated with inhibitory and subinhibitory concentrations of fluconazole // Mycoses. 2021. Т. 64, № 2. С. 220–227	-	<a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/myc.13208">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/myc.13208</a> [DOI:10.1111/myc.13208]
34	Banerjee A., Pata J., Sharma S., Monk B.C., Falson P., Prasad R. Directed Mutational Strategies Reveal Drug Binding and Transport by the MDR Transporters of <i>Candida albicans</i> // JoF. 2021. Т. 7, № 2. С. 68.	-	<a href="https://www.mdpi.com/2309-608X/7/2/68">https://www.mdpi.com/2309-608X/7/2/68</a> [DOI:10.3390/jof7020068]
35	Morio F., Pagniez F., Besse M., Oise Gay-Andrieu F., Miegerville M., Le Pape P. Deciphering azole resistance mechanisms with	-	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924857913002720?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924857913002720?via%3Dihub</a> [DOI:10.1016/j.ijantimicag.2013.07.013.]

	a focus on transcription factor-encoding genes TAC1, MRR1 and UPC2 in a set of fluconazole-resistant clinical isolates of <i>Candida albicans</i> // International Journal of Antimicrobial Agents. 2013. T. 42. C. 410–415.		
36	Araújo D., Mil-Homens D., Henriques M., Silva S. Anti-EFG1 2'-OMethylRNA oligomer inhibits <i>Candida albicans</i> filamentation and attenuates the candidiasis in <i>Galleria mellonella</i> // Molecular Therapy - Nucleic Acids. 2021. C. S2162253121003218.	-	<a href="https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2162253121003218">https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2162253121003218</a> [DOI:10.1016/j.omtn.2021.12.018]
37	Flowers S.A., Barker K.S., Berkow E.L., Toner G., Chadwick S.G., Gyax S.E., Morschhäuser J., Rogers P.D. Gain-of-Function Mutations in UPC2 Are a Frequent Cause of ERG11 Upregulation in Azole-Resistant Clinical Isolates of <i>Candida albicans</i>	-	<a href="http://ec.asm.org/lookup/doi/10.1128/EC.00215-12">http://ec.asm.org/lookup/doi/10.1128/EC.00215-12</a> [DOI:10.1128/EC.00215-12]

	// Eukaryotic Cell. 2012. Т. 11, № 10. С. 1289–1299.		
38	Kukurudz R.J., Chapel M., Wonitowy Q., Bukari A.-R.A., Sidney B., Sierhuis R., Gerstein A.C. Acquisition of cross-azole tolerance and aneuploidy in <i>Candida albicans</i> strains evolved to posaconazole: preprint. <i>Evolutionary Biology</i> , 2022.	-	<a href="http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.01.06.475277">http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.01.06.475277</a> [DOI:10.1101/2022.01.06.475277]
39	Sah S.K., Hayes J.J., Rustchenko E. The role of aneuploidy in the emergence of echinocandin resistance in human fungal pathogen <i>Candida albicans</i> // <i>PLOS Pathogens</i> . 2021. Vol. 17, No. 5. P. e1009564	-	<a href="http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1009564">http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1009564</a> [DOI:10.1371/journal.ppat.1009564]
40	Wakade R.S., Ristow L.C., Stamnes M.A., Kumar A., Krysan D.J. The Ndr/LATS Kinase Cbk1 Regulates a Specific Subset of Ace2 Functions and Suppresses the Hypha-to-Yeast Transition in <i>Candida albicans</i> // <i>mBio</i> . American Society for Microbiology, 2020.	-	<a href="https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/mBio.01900-20">https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/mBio.01900-20</a> [DOI:10.1128/mBio.01900-20]

ЭКСПРЕССИЯ CDR1, CDR2, MDR1 И ERG11  
CDR1, CDR2, MDR1 AND ERG11 EXPRESSION

10.15789/2220-7619-CCM-1931