

**ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИТОВ CANDIDA SPP. НА ФИБРОБЛАСТЫ  
КОЖИ ЧЕЛОВЕКА**

Игнатова Н.И.<sup>1</sup>,  
Заславская М.И.<sup>1</sup>,  
Александрова Н.А.<sup>1</sup>,  
Орлова О.Е.<sup>2</sup>,  
Мельников В.Г.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

<sup>2</sup>ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №67 им. Л.А.  
Ворохобова»

<sup>3</sup>ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.  
Габричевского» Роспотребнадзора

**IMPACT OF CANDIDA SPP. METABOLITES ON HUMAN SKIN  
FIBROBLASTS**

Ignatova N.I.<sup>a</sup>,  
Zaslavskaya M.I.<sup>a</sup>,  
Alexandrova N.A.<sup>a</sup>,  
Orlova O.E.<sup>b</sup>,  
Melnikov V.G.<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky  
Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian

<sup>b</sup>State Medical Institution of Moscow " City Clinical Hospital № 67 named after  
L.A. Vorokhobov "

**ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИТОВ CANDIDA**

**INFLUENCE OF CANDIDA METABOLITES**

**10.15789/2220-7619-IOC-1795**

**°Federal State Budgetary Institution "Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. N. Gabrichevsky" of Rospotrebnadzor**

**Резюме.** Возрастающее участие микроицетов в этиологии инфекционных заболеваний заставляет рассматривать их наравне с бактериальными и вирусными возбудителями. Большой вклад в течение тяжелых форм кандидозов вносят *C. auris*, *C. albicans*, не менее важен вклад *C. glabrata* и *C. krusei*. Постоянное присутствие кандид на эпителии и слизистой формирует систему устойчивого взаимодействия микроорганизмов и клеток человека, где кандиды оказывают как прямое, так и опосредованное влияние. Способность продуцировать метаболиты, содержащие факторы патогенности, является одним из важных факторов перехода к инвазивному кандидозу, где эпителиальные клетки человека функционируют как первый барьер, препятствующий инвазии *Candida spp.* во внутренние ткани хозяина. Целью настоящего исследования была характеристика результатов воздействия метаболитов эпидемиологически значимых видов кандид на нормальные фибробласты кожи человека. Исследование проводили на культуре фибробластов кожи человека *in vitro*. Оценивали влияние метаболитов кандид на структуру монослоя и жизнеспособность фибробластов в суспензионной культуре клеток. Эксперименты показали, что метаболиты кандид могут непосредственно вызывать гибель фибробластов кожи человека, при этом биоцидная активность является штамм-зависимым признаком. Прямая биоцидность в отношении дермальных клеток была наиболее характерна для штаммов *C. glabrata* и *C. krusei*, менее выражена у *C. albicans* и очень слабо - среди штаммов *C. auris*. Исследовался также механизм биоцидного действия секреторных продуктов разных видов кандид на дермальные фибробласты *in vitro*. Было установлено, что уже через час от начала эксперимента после обработки слоя дермальных клеток фунгальными метаболитами наблюдалась гибель фибробластов, которая усиливалась к трем часам. Гибель клеток происходила, в равной мере, как путем апоптоза, так и некроза. Нужно отметить, что биоцидный потенциал продуктов метаболизма не

коррелировал со способностью кандид расщеплять межклеточные связи в культуре фибробластов. Установлено, что метаболиты *C. auris*, показавшие слабую биоцидность в отношении отдельных клеток фибробластов, одновременно вызывали более выраженное, по сравнению с другими видами кандид, разрушение структуры клеточного монослоя. Возможно, именно это качество *C. auris*, позволяющее данному виду, эффективнее прочих кандид, разрушать плотную структуру тканей в организме человека, может служить объяснением их высокой инвазивности.

**Ключевые слова:** *Candida* spp., метаболиты, ферментативная активность, дермальные фибробласты, биоцидность, цитопатическое действие

**Abstract.** Micromycetes spp. have been increasingly involved in the etiology of infectious diseases guiding to consider them not as important as bacterial and viral pathogens. Nowadays a lot of severe forms of candidiasis are caused by *C. auris*, *C. albicans*, whereas *C. glabrata* and *C. krusei* are of similar importance. Members of these species were selected to investigate related metabolite action on human skin fibroblasts. *Candida* spp. being continuously found on the epithelium and mucosal membranes resulting in to sustained interaction between microbiota and human cells. Potential to produce metabolites containing pathogenicity factors is one of the crucial events for transition to invasive candidiasis, wherein human epithelial cells build up the front line of defense barrier preventing *Candida* spp. invasion into deeper host tissues. The study was aimed at assessing data on metabolite effects derived from epidemiologically relevant *Candida* spp. on primary human skin fibroblast culture in vitro. In particular, there were analyzed *Candida* spp. metabolites acting on fibroblast monolayer integrity and viability in cell suspension. It was found that *Candida* spp. metabolites might directly cause fibroblast death so that biocidal

activity was exhibited as a strain-specific feature. A direct biocidity against dermal cells was more typical for strains *C. glabrata* и *C. krusei*, less pronounced for *C. albicans* and very weak for *C. auris*. In addition, a mechanism for secretory product-related biocidal activity derived from various *Candida* spp. on dermal fibroblasts in vitro revealed that it resulted in fibroblasts death 1 hour after exposure that peaked at 3hrs. Cell death was equally proceeded via apoptosis and necrosis. Of note, biocidal effect of fungal metabolites showed no correlation with *Candida*-related potential to cleave intercellular junctions. It was found that *C. auris* metabolites showing weak biocidity against some fibroblasts simultaneously resulted in more marked disruption of cell monolayer compared to other *Candida* spp. Perhaps, it is just a feature of *C. auris* that might account for its higher invasiveness potential allowing to destroy tight human tissues more effectively compared to other *Candida* spp.

**Key words:** candida spp., metabolites, enzymatic activity, dermal fibroblasts, biocidity, cytopathic effect

1 **Введение**

2 Микروмицеты рода *Candida* являются основной причиной  
3 внутрибольничных микозов, в том числе инфекций кровотока. Значительный  
4 вклад в развитие тяжелых форм оппортунистических кандидозов вносят,  
5 преимущественно, *C. albicans* и *C. glabrata* [4,5,15]. *C. krusei* не так часто  
6 выделяют из клинического материала, как другие виды кандид, но они также  
7 способны вызывать тяжелые инфекции у иммунокомпромитированных лиц  
8 [4,6]. Кроме того, в последние годы наблюдается рост системных микозов,  
9 связанных с относительно новым патогеном - *C. auris* [3,7,11,12].  
10 Инфекция, вызванная *C. auris* может представлять глобальную угрозу  
11 здоровью населения из-за высокого уровня смертности, достигающей, по  
12 некоторым данным, 60%. [9].

13 Эпителиальные клетки человека функционируют как первый барьер,  
14 препятствующий инвазии *Candida spp.* во внутренние ткани хозяина. Для  
15 преодоления этого барьера кандиды могут использовать различные  
16 механизмы: адгезины, секрецию ферментов, морфологическую  
17 трансформацию и др. Известно, что *C. albicans* синтезируют широкий спектр  
18 экзоферментов, в частности, аспартилпротеазы и фосфолипазы, которые  
19 могут способствовать повреждению слизистых оболочек, кожи человека и  
20 инвазии в ткани [2,14,15]. Ферменты патогенности других видов кандид  
21 менее изучены. Полагают, что *C. glabrata* в основном, используют  
22 аспарагиновые протеазы [5], *C. krusei* - фосфолипазы [6].

23 Высокая способность кандид колонизировать эпителиальные ткани  
24 часто формирует систему устойчивого взаимодействия микроорганизма и  
25 здорового человека - кандидоносительство. В то же время, способность  
26 продуцировать метаболиты, содержащие факторы патогенности, является  
27 одним из важных факторов перехода от носительства к инвазивному  
28 кандидозу у пациентов со сниженным иммунитетом [15]. Таким образом,  
29 оценивая агрессивность фунгальных метаболитов в отношении клеток кожи

30 или слизистых можно оценить инвазивный потенциал различных видов  
31 кандид.

32 Целью настоящего исследования была характеристика результатов  
33 воздействия метаболитов эпидемиологически значимых видов кандид на  
34 нормальные фибробласты кожи человека.

### 35 **Материалы и методы**

36 В работе использовали клинические изоляты *C. albicans* (штаммы 195, 258,  
37 290, 601), *C. auris* (штаммы 70, 78, 84, 95), *C. krusei* (штаммы 489, 583, 780) и  
38 *C. glabrata* (44-1, 294, 584). Продукты секреции кандид (метаболиты)  
39 получали после культивирования (37°C, 24ч) микромицетов в жидкой среде  
40 Сабуро (HiMedia, Индия) путем сепарации от клеток при помощи фильтра  
41 (Corning, Германия) с диаметром пор 0,2 мкм. В каждом эксперименте  
42 использовали метаболиты только одного штамма кандид.

43 В качестве объекта воздействия метаболитов использовали нормальные  
44 (без патологии) фибробласты кожи человека как в виде суспензии  
45 изолированных клеток, так и в виде монослоя. Монослой фибробластов  
46 получали путем культивирования (48 ч, 37°C, 5% CO<sub>2</sub>) клеток в среде ДМЕМ  
47 («Панэко», Москва) с добавлением 5% фетальной бычьей сыворотки в  
48 пластиковых 12- и 96-луночных планшетах Corning (Германия).

49 *Оценка прямого биоцидного действия метаболитов кандид.* Готовили  
50 суспензию изолированных фибробластов ( $3 \times 10^6$ /мл), предварительно  
51 обработанных 0,25% раствором трипсина. К 50 мкл взвеси клеток добавляли  
52 300 мкл метаболитов, в контроле - среду Сабуро. Фибробласты  
53 термостатировали (37°C; 1-3 часа), затем отбирали 20 мкл суспензии клеток  
54 и окрашивали 0,4% водным раствором трипанового синего. Подсчет  
55 жизнеспособных (неокрашенных) клеток проводили на счетчике TC20  
56 Automated Cell Counter (BIO-RAD, Россия).

57 *Оценка цитопатического действия метаболитов кандид.* К монослою  
58 фибробластов, выращенных в 12-луночном планшете добавляли 1 мл

59 метаболитов кандид (в контроле - стерильную среду Сабуро), затем  
60 термостатировали (37°C, 24ч). После инкубации монослой клеток  
61 микроскопировали с помощью Leica DMIL (Германия).

62 *Оценка апоптоза и некроза фибробластов.* Для определения  
63 механизма гибели фибробластов использовали окрашивание клеток по  
64 технологии Apoptosis/Necrosis Detection Kit (ab176950, США). Согласно  
65 протоколу, в случае некроза мембранный краситель DNA Nuclear Green  
66 окрашивает ядерные мембраны поврежденных фибробластов в зеленый цвет;  
67 при апоптозе накопление фосфатидилсерина в клетках отмечается  
68 флуоресцентным красителем красного цвета. К монослою фибробластов,  
69 выращенных в 96-луночной планшете, добавляли метаболиты кандид (200  
70 мкл в одну лунку), инкубировали при 37°C. Контролем служила культура  
71 фибробластов в стерильной среде Сабуро. Через 1 и 3 часа от начала  
72 инкубации выявляли в монослое наличие клеток, имеющих признаки  
73 апоптоза или некроза/позднего апоптоза при помощи флуоресцентного  
74 микроскопа (Leica DMIL, Германия).

75 Все эксперименты ставили в трех повторах. Статистическую обработку  
76 результатов проводили с использованием непараметрического критерия  
77 Манна-Уитни в программе Statistica 6.0.

## 78 **Результаты и обсуждение**

79 Через час после добавления метаболитов кандид к суспензии  
80 фибробластов в ряде случаев отмечалась гибель клеток, которая усиливалась  
81 к трем часам от начала эксперимента (Табл.). При этом, наблюдалась  
82 тенденция: чаще всего агрессивность фунгальных метаболитов в отношении  
83 фибробластов была отмечена у штаммов *C. glabrata* и *C. krusei*, наименьший  
84 биоцидный эффект наблюдали среди штаммов *C. auris*. Так, продукты  
85 секреции *C. glabrata* и *C. krusei* обладали существенным ( $p < 0,05$ ) биоцидным  
86 действием в отношении фибробластов. Наиболее выражена биоцидность у  
87 штамма *C. glabrata* 44-1: его метаболиты в течение 3-х часов увеличивали



88 количество погибших фибробластов в  $14,24 \pm 9,1$  раза ( $p < 0,05$ ) (Табл.).  
89 Метаболиты *C. glabrata* 294, *C. glabrata* 584, *C. krusei* 780 и *C. albicans* 601  
90 через три часа инкубации вызывали гибель почти половины (42-49%)  
91 фибробластов в суспензии, а метаболиты *C. auris* 70 были способны  
92 индуцировать гибель около 13% фибробластов по окончании 3-х часового  
93 эксперимента (Табл.).

94 Таблица

95 Для последующих экспериментов с монослоем дермальных  
96 фибробластов - были отобраны штаммы *C. glabrata* 44-1, *C. albicans* 601, *C.*  
97 *krusei* 780 и *C. auris* 70 как обладающие максимальным биоцидным  
98 потенциалом среди представителей вида. Монослой фибробластов  
99 инкубировали ( $37^{\circ}\text{C}$ ) с продуктами метаболизма каждого штамма кандид в  
100 течение 1, 3 или 24 часов.

101 Эксперименты показали, что кратковременное (до 3 часов) воздействие  
102 метаболитов всех исследуемых штаммов на культуру фибробластов не  
103 меняло ее морфологию. В то же время, 24-часовое воздействие метаболитов  
104 *C. auris* 70 приводило к изменению структуры монослоя (Рис., А). Данный  
105 цитопатический эффект проявлялся в том, что фибробласты в значительной  
106 мере утрачивали межклеточные связи и отслаивались одиночно или  
107 небольшими группами от поверхности планшета; форма клеток существенно  
108 менялась.

109 Рисунок

110 Суточное воздействие метаболитов *C. albicans* 601 также способствовало  
111 нарушению структуры монослоя, но в меньшей степени: слой фибробластов  
112 разрыхлялся, клетки округлялись, однако, сцепление с поверхностью  
113 планшета сохранялось (Рис., А). В то же время, инкубация культуры  
114 фибробластов с метаболитами *C. krusei* 780 или *C. glabrata* 44-1 не приводила  
115 к существенным изменениям в структуре монослоя клеток (Рис., А). Стоит  
116 отметить, что проведение дополнительных экспериментов с другими

117 штаммами *C. auris* подтвердило ведущие позиции данного вида в  
118 способности разрушать межклеточные связи фибробластов в культуре  
119 (цитопатический эффект) по сравнению с различными штаммами *C. albicans*,  
120 *C. krusei* и *C. glabrata*.

121 Для исследования динамики и механизмов гибели клеток в монослое  
122 после воздействия фунгальных метаболитов использовали окрашивание  
123 культуры с помощью технологии Apoptosis/Necrosis Detection Kit (Рис., Б,  
124 В). Было обнаружено, что через 3 часа после обработки слоя дермальных  
125 клеток фунгальными метаболитами наблюдалась гибель фибробластов,  
126 которая происходила, в равной мере, как путем апоптоза, так и некроза. При  
127 этом, продукты секреции разных представителей кандид отличались по  
128 способности индуцировать гибель клеток в монослое: наибольший  
129 биоцидный эффект в культуре фибробластов проявляли метаболиты  
130 штаммов *C. krusei*, *C. glabrata* и *C. albicans*, в меньшей степени - *C. auris*  
131 (Рис., Б, В).

132 Наши эксперименты выявили высокую биологическую активность  
133 продуктов секреции исследуемых видов кандид. Метаболиты ряда штаммов  
134 *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. albicans* и *C. auris* были способны вызывать гибель  
135 фибробластов (биоцидный эффект). Кроме того, метаболиты *C. auris* и, в  
136 меньшей степени - *C. albicans*, могли разрушать межклеточные связи в  
137 монослое дермальных клеток. Исследование вариантов гибели фибробластов  
138 показало, что продукты метаболизма кандид способны не только вызывать  
139 деструкцию клеток, ведущую к некрозу, но и обладают более сложным  
140 контакт-зависимым механизмом, способным запускать апоптоз.  
141 Примечательно, что биоцидная активность была наиболее выражена у  
142 метаболитов *C. glabrata* и *C. krusei*, а не у наиболее патогенного вида кандид  
143 - *C. albicans*. По-видимому, это связано с тем, что *C. albicans*, кроме  
144 деструктивных ферментов, широко использует дополнительные стратегии и  
145 факторы патогенности, позволяющие данному виду до сих пор удерживать

146 лидирующие позиции в списке основных возбудителей оппортунистических  
147 микозов [10, 13, 15].

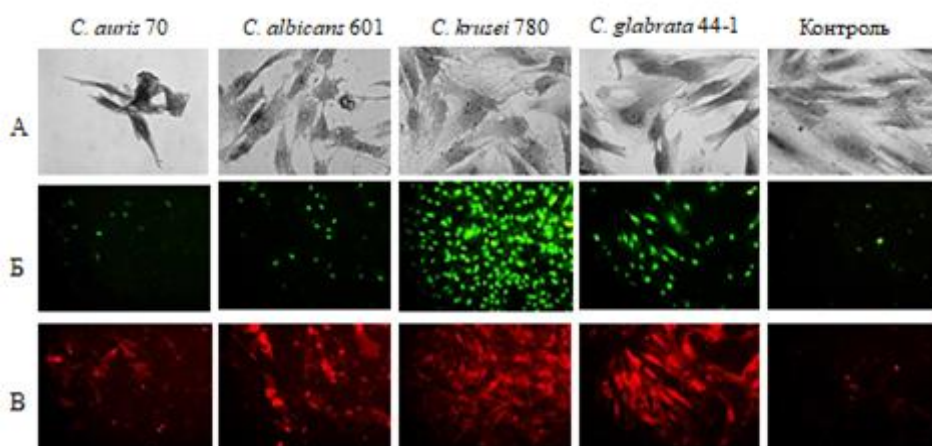
148       Обнаружение у метаболитов *C. auris* сильно выраженной способности  
149 к расщеплению межклеточных контактов в монослое фибробластов  
150 указывало на более развитые инвазивные способности данного вида по  
151 сравнению с другими кандидами [1]. При анализе данных по биоцидной  
152 активности метаболитов *C. auris* было установлено, что большинство  
153 исследуемых штаммов не оказывали прямого повреждающего (биоцидного)  
154 действия на клетки человека. Это согласуется с работой Brown J.L. et al [8],  
155 где было показано, что *C. auris* не вызывают воспаление в неповрежденной  
156 коже, хотя и способны индуцировать воспалительные реакции при раневых  
157 инфекциях и в кровотоке, что подчеркивает опасность этих микроорганизмов  
158 в условиях интенсивной терапии.

159       Таким образом, эксперименты показали, что метаболиты кандид могут  
160 непосредственно вызывать гибель фибробластов кожи человека, при этом  
161 биоцидная активность является штамм-зависимым признаком. Прямая  
162 биоцидность в отношении дермальных клеток была наиболее характерна для  
163 штаммов *C. glabrata* и *C. krusei*, менее выражена у *C. albicans* и очень слабо -  
164 среди штаммов *C. auris*. Длительное воздействие метаболитов кандид на  
165 клетки человека приводило к гибели фибробластов как через активацию  
166 апоптоза, так и путем некроза. Метаболиты некоторых кандид могли  
167 расщеплять монослой фибробластов на фрагменты, при этом не была  
168 отмечена корреляции между способностью штамма индуцировать гибель  
169 отдельных клеток и способностью к разрушению межклеточных связей в  
170 культуре. Наибольший деструктивный эффект в отношении монослоя  
171 дермальных клеток показали штаммы *C. auris*. Возможно, именно это  
172 качество *C. auris*, позволяющее данному виду, эффективнее прочих кандид,  
173 разрушать плотную структуру тканей в организме человека, может служить  
174 объяснением их высокой инвазивности.

## РИСУНКИ

**Рисунок.** Результаты инкубации монослоя дермальных фибробластов человека с метаболитами кандид. Контроль - монослой фибробластов после инкубации в среде Сабуро.

**Figure.** Candida metabolites affect human dermal fibroblast monolayer. Control - fibroblast monolayer incubated in Saburo medium.



А. морфология монослоя фибробластов после 24 часов воздействия метаболитов кандид (x 400);

A. morphology of fibroblast monolayer 24 hours after exposure to Candida metabolites (x 400);

Б. фибробласты монослоя в состоянии некроза/позднего апоптоза (флуоресценция зеленым светом) после 3-х часов воздействия метаболитов кандид (x 200);

B. fibroblast monolayer in necrosis/late apoptosis (green fluorescence) 3 hours after exposure to Candida metabolites (x 200);

В. фибробласты монослоя в состоянии апоптоза (флуоресценция красным светом) после 3-х часов воздействия метаболитов кандид (x 200).

C. fibroblast monolayer in apoptosis (red fluorescence ) 3 hours after exposure to Candida metabolites (x 200).

ТАБЛИЦЫ

Таблица

Table

Влияние метаболитов *Candida spp.* на жизнеспособность дермальных фибробластов человека

*Candida spp.* metabolites influence on dermal human fibroblasts viability

Штаммы кандид Candida strains	Процент жизнеспособных фибробластов после 1- и 3-часовой инкубации с метаболитами кандид Percentage of viable fibroblasts 1-and 3-hour after incubation with Candida metabolites		Кратность снижения жизнеспособности фибробластов относительно контроля fold decrease in fibroblast viability compared to control	
	1 ч 1h	3 ч 3h	1 ч 1h	3 ч 3h
Контроль Control	98,67 ± 0,58	96,67 ± 0,57	-	-
<i>C. albicans</i> 195	96,67 ± 1,53	96,00 ± 2,00	1,02 ± 0,02	1,01 ± 0,02
<i>C. albicans</i> 258	95,33 ± 1,66	93,26 ± 1,71	1,04 ± 0,03	1,06 ± 0,02
<i>C. albicans</i> 290	92,00 ± 1,00	92,00 ± 1,20	1,07 ± 0,01	1,05 ± 0,01
<i>C. albicans</i> 601	87,25 ± 2,36*	41,50 ± 5,25*	1,12 ± 0,01*	2,27 ± 0,26*
<i>C. auris</i> 70	92,75 ± 0,58*	80,00 ± 1,53*	1,05 ± 0,01	1,19 ± 0,02*
<i>C. auris</i> 78	97,82 ± 0,79	96,22 ± 2,03	1,02 ± 0,02	1,04 ± 0,02
<i>C. auris</i> 84	98,00 ± 1,00	97,67 ± 0,58	1,01 ± 0,01	0,98 ± 0,01
<i>C. auris</i> 95	97,33 ± 0,57	96,33 ± 2,08	1,01 ± 0,01	1,01 ± 0,03
<i>C. glabrata</i> 44-1	65,67 ± 1,53*	7,50 ± 5,57*	1,50 ± 0,03*	14,24 ± 9,10*
<i>C. glabrata</i> 294	89,00 ± 6,56*	40,25 ± 11,24*	1,11 ± 0,08*	2,31 ± 0,56*
<i>C. glabrata</i> 584	91,14 ± 4,22*	56,71 ± 7,35*	1,07 ± 0,04	1,78 ± 0,23*
<i>C. krusei</i> 489	93,35 ± 2,33*	87,29 ± 3,13*	1,04 ± 0,03	1,12 ± 0,04*
<i>C. krusei</i> 583	94,00 ± 2,01*	84,67 ± 3,21*	1,05 ± 0,03	1,14 ± 0,05*
<i>C. krusei</i> 780	90,67 ± 4,04*	50,33 ± 6,80*	1,09 ± 0,04	1,94 ± 0,25*

\* - статистически значимые различия с контролем (  $p < 0,05$  )

\* - significant differences with control group (  $p < 0,05$  )

## МЕТАДАННЫЕ

1. Для переписки: *Игнатова Надежда Ивановна*, кандидат биологических наук, доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

For correspondence: Nadezhda I. Ignatova, PhD, Associate Professor, Department of epidemiology, microbiology and evidence-based medicine, FSBEI HE PRMU MOH Russia

2. ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава РФ, 603005, Нижний Новгород, Россия

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian, 603005, Nizhny Novgorod, Russia

3. Почтовый адрес для переписки: 603104, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, д.70

4. 8(831)4221333 (служебн.), 89308172530, e-mail: [n.i.evteeva@gmail.com](mailto:n.i.evteeva@gmail.com)

5. Соавторы:

- Заславская М. И., д.б.н., доцент, профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

- Александрова Н.А., к.б.н., старший преподаватель кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

- Орлова О. Е., к.б.н., руководитель лаборатории микробиологии ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №67 им. Л.А. Ворохобова»



- Мельников В. Г., к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора

6. Влияние метаболитов *Candida spp.* на фибробласты кожи человека

7. Страниц - 8 , рисунков - 1, таблиц -1.

8. Краткое сообщение

9.                   Дата                   отправления                   работы:                   14.09.21

**ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ**

**ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИТОВ CANDIDA SPP. НА ФИБРОБЛАСТЫ  
КОЖИ ЧЕЛОВЕКА**

ИГНАТОВА Н.И.<sup>1</sup>, ЗАСЛАВСКАЯ М.И.<sup>1</sup>, АЛЕКСАНДРОВА Н.А.<sup>1</sup>,  
ОРЛОВА О.Е.<sup>2</sup>, МЕЛЬНИКОВ В.Г.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> - ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

<sup>2</sup> - ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №67 им. Л.А.  
Ворохобова»

<sup>3</sup> - ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.  
Габричевского» Роспотребнадзора

<sup>1</sup> - *Игнатова Н.И.*, кандидат биологических наук, доцент кафедры  
эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО  
«ПИМУ» Минздрава России

<sup>1</sup>- Заславская М. И., д.б.н., доцент, профессор кафедры эпидемиологии,  
микробиологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава  
России

<sup>1</sup>- Александрова Н.А., к.б.н., старший преподаватель кафедры  
эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО  
«ПИМУ» Минздрава России

<sup>2</sup>- Орлова О. Е., к.б.н., руководитель лаборатории микробиологии ГБУЗ г.  
Москвы «Городская клиническая больница №67 им. Л.А. Ворохобова»

<sup>3</sup>- Мельников В. Г., к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник ФБУН  
«Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.  
Габричевского» Роспотребнадзора

Сокращенное название: Влияние метаболитов Candida

Ключевые слова: Candida spp., метаболиты, ферментативная активность, дермальные фибробласты, биоцидность, цитопатическое действие

Адрес для переписки: 603104, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, д.70,  
8(831)4221333 (служебн.), e-mail: [n.i.evteeva@gmail.com](mailto:n.i.evteeva@gmail.com)

**INFLUENCE OF CANDIDA SPP. METABOLITES ON HUMAN SKIN FIBROBLASTS**

Ignatova N.I. <sup>a</sup>, Zaslavskaya M.I. <sup>a</sup>, Alexandrova N.A. <sup>a</sup>, Orlova O.E. <sup>b</sup>, Melnikov V.G. <sup>c</sup>

<sup>a</sup> - Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian

<sup>b</sup> - State Medical Institution of Moscow " City Clinical Hospital № 67 named after L.A. Vorokhobov "

<sup>c</sup> - Federal State Budgetary Institution "Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. N. Gabrichevsky" of Rospotrebnadzor

<sup>a</sup> - Ignatova Nadezhda I., PhD, Associate Professor, Department of epidemiology, microbiology and evidence-based medicine, FSBEI HE PRMU MOH Russia

<sup>a</sup> - Zaslavskaya Maya I., PhD, Associate Professor, Professor, Department of epidemiology, microbiology and evidence-based medicine, FSBEI HE PRMU MOH Russia

<sup>a</sup> - Alexandrova Natalya A., PhD, Senior lecturer, Department of epidemiology, microbiology and evidence-based medicine, FSBEI HE PRMU MOH Russia

<sup>b</sup> - Orlova Olga E., PhD, Manager of the Microbiology Laboratory, State Medical Institution of Moscow " City Clinical Hospital № 67 named after L.A. Vorokhobov "

<sup>c</sup> - Melnikov Vyacheslav G., PhD, Associate Professor, Leading researcher, Federal State Budgetary Institution "Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. N. Gabrichevsky" of Rospotrebnadzor

Short title: INFLUENCE OF CANDIDA METABOLITES

Key words: candida spp., metabolites, enzymatic activity, dermal fibroblasts, biocidity, cytopathic effect

Contacts: 603104, Nizhny Novgorod, Gagarina prospect, 70; 8(831)4221333  
(office), e-mail: [n.i.evteeva@gmail.com](mailto:n.i.evteeva@gmail.com)

### 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	Brown J. L., Delaney C., Short B., Butcher M.C., McCloud E., Williams C., Kean R., Ramage G. Candida auris phenotypic heterogeneity determines pathogenicity in vitro. Msphere., 2020, vol. 5, no. 3, pp. E00371-20.	-	doi:10.1128/mSphere.00371-20.
2	Calderone R.A., Fonzi W.A., Virulence factors of Candida albicans. Trends Microbiol., 2001, vol. 9, no. 7, pp. 327–335.	-	doi:10.1016/s0966-842x(01)02094-7
3	Du H., J., Hu T., Ennis C. L., Nobile C. J., <u>Huang</u> G. Candida auris: Epidemiology, biology, antifungal resistance, and virulence. PLoS pathogens., 2020, vol. 16, no. 10: e1008921.	-	doi:10.1371/journal.ppat.1008921
4	Eliakim-Raz N., Babaoff R., Yahav D., Yanai S., Shaked H., Bishara J. Epidemiology, microbiology, clinical characteristics, and outcomes of	-	doi:10.1016/j.ijid.2016.09.018

	candidemia in internal medicine wards - a retrospective study. <i>Int J Infect Dis.</i> , 2016, vol. 52, pp.49–54.		
5	Galocha M., Pais P., Cavaleiro M., Pereira D., Viana R., Teixeira M. C. Divergent approaches to virulence in <i>C. albicans</i> and <i>C. glabrata</i> : two sides of the same coin. <i>Int. J. Mol. Sci.</i> , 2019, vol. 20, no. 9:2345.	-	doi:10.3390/ijms20092345.
6	Gómez-Gaviria M., Mora-Montes H. M. Current Aspects in the Biology, Pathogeny, and treatment of <i>Candida krusei</i> , a Neglected Fungal Pathogen. <i>Infection and drug resistance</i> , 2020, vol. 13, pp. 1673-1689.	-	doi:10.2147/IDR.S247944
7	Larkin E., Hager C., Chandra J., Mukherjee P.K., Retuerto M., Salem I., Long L., Isham N., Kovanda L., Borroto-Esoda K., Wring S., Angulo D., Ghannoum M. The emerging pathogen <i>Candida auris</i> : growth phenotype, virulence factors, activity of antifungals, and effect of SCY-078, a novel glucan synthesis inhibitor, on growth morphology and biofilm formation. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> , 2017, vol.	-	doi.org/10.1128/ AAC.02396-16.

	61, pp.02396-16.		
8	Lockhart S.R., Etienne K.A., Vallabhaneni S., Farooqi J., Chowdhary A., Govender N.P., Colombo A. L., Calvo B., Cuomo C. A., Desjardins C. A., Berkow E. L., Castanheira M., Magobo R. E., Jabeen K., Asghar R. J., Meis J. F., Jackson B., Chiller T., Litvintseva A. P. Simultaneous emergence of multidrug-resistant <i>Candida auris</i> on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. <i>Clin Infect Dis.</i> , 2017, vol. 64, no. 2, pp.134–140.	-	doi: 10.1093/cid/ciw691
9	Nett J. E. <i>Candida auris</i> : An emerging pathogen “incognito”? <i>PLoS Pathog.</i> , 2019, vol. 15, no. 4, pp. e1007638.	-	<a href="https://doi.org/10.1371/journal.Ppat.1007">https://doi.org/10.1371/journal.Ppat.1007</a>
10	Pereira R., Dos Santos Fontenelle R.O., de Brito EHS, de Morais S.M. <u>Biofilm of <i>Candida albicans</i>: formation, regulation and resistance.</u> <i>J Appl Microbiol.</i> , 2021, vol. 131, no. 1, pp. 11-22.	-	doi: 10.1111/jam.14949.
11	Rossato L., Colombo A.L. <i>Candida auris</i> : What have we learned about its mechanisms of pathogenicity?. <i>Front</i>	-	doi:10.3389/fmicb.2018.03081



	<i>Microbiol.</i> , 2018, vol. 9:3081.		
12	Schelenz S., Hagen F., Rhodes J.L., Abdolrasouli A., Chowdhary A., Hall A., Ryan L., Shackleton J., Trimlett R., Meis J. F., Armstrong-James D., Fisherb M. C. First hospital outbreak of the globally emerging <i>Candida auris</i> in a European hospital. <i>Antimicrob Resist Infect Control.</i> , 2016, vol. 5, no. 35.	-	doi.org/10.1186/s13756-016-0132-5
13	Staniszewska M. Virulence factors in <i>Candida</i> species. <i>Curr Protein Pept Sci.</i> , 2020, vol. 21, no. 3, pp.313-323.	-	doi: 10.2174/138920372066619072215241 5
14	Staniszewska M., Bondaryk M., Zbigniew O. Contribution of aspartic proteases in <i>Candida</i> virulence. Protease inhibitors against <i>Candida</i> infections. <i>Current Protein &amp; Peptide Science</i> , 2017, vol. 18, no. 10, pp. 1050-1062.	-	doi: 10.2174/13892037176661608091557 49
15	Talapko J., Juzbašić M., <u>Matijević T.</u> , Pustijanac E., Bekić S., Kotris I., <u>Škrlec I.</u> <i>Candida albicans</i> - The virulence factors and clinical manifestations of infection. <i>Journal of fungi (Basel, Switzerland)</i> , vol. 7, no. 2, p. 79.	-	doi:10.3390/jof7020079

