

Анализ резистентности штаммов одних и тех же видов дрожжевых грибов, выделенных из почв с различной антропогенной нагрузкой, и клинического материала

Ахапкина И. Г.¹, Глушакова А. М.^{1,2}, Родионова Е. Н.¹, Качалкин А. В.^{2,3}

¹ ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова, 105064, Москва;

² ФГБОУВО Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, 119991, Москва;

³ Всероссийская коллекция микроорганизмов, Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г. К. Скрыбина РАН, 142290 Пущино, Московская область

Урбаноземы г. Москвы заселены большим количеством резистентных штаммов тех видов дрожжевых грибов, которые все чаще выявляются в клиническом материале в качестве инфекционных агентов кандидозов, как например *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*. Увеличение антропогенной нагрузки (почвы зон размещения бытовых отходов) приводит к внутривидовой селекции резистентных штаммов, в частности *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. intermedia*.

Ключевые слова: дрожжевые грибы, окружающая среда, антропогенная нагрузка, *Candida*, кандидозы, резистентность.

Введение. Человек постоянно меняет окружающую среду для повышения комфортности своего проживания. Одновременно под влиянием антропогенного фактора происходит активная перестройка природных сообществ микромицетов. Отмечаются такие изменения, как редукция видового разнообразия, замена одних видов на другие, смена доминирующего вида [1, 2]. Названные изменения сопровождаются значительными изменениями физиолого-биохимических свойств микроскопических грибов, демонстрацией патогенных свойств и антибиотикоустойчивости. Следовательно, резистентность грибов можно рассматривать и в качестве приобретенного свойства микроорганизмов в процессе коэволюции сообществ и одновременно в качестве одного из факторов коэволюции сообществ микроорганизмов в конкурентных условиях внутри ассоциации, на которые оказывает влияние жизнедеятельность человека. Можно сказать, что в известной степени резистентность микромицетов определяет процесс антропогенного расселения видов, постепенно включая в него человеческий организм в качестве питательной среды и мобильного транспорта. Отметим, что люди постоянно контактируют с дрожжевыми грибами, местами обитания которых являются почва, пыль, растения, сочные плоды, продукты питания, человеческий организм. В настоящее время все чаще отмечаются случаи включения дрожжевых грибов, в частности рода *Candida*, в состав нормальной микрофлоры кожи, слизистых,

желудочно-кишечного тракта человека, т. е. инвазии микромицетами имеют форму носительства [3]. Развитие микозов и распространение грибных инфекций связывают с иммунокомпрометацией макроорганизма, обусловленной различными причинами – онкозаболевания, трансплантация органов, медицинский инструментарий, прием антибиотиков и антифунгальных препаратов [4, 5]. Поэтому увеличение количества антибиотикоустойчивых штаммов грибов в окружающей человека среде несет большую опасность, особенно для иммунокомпрометированных людей.

Проблема инфицирования дрожжевыми грибами, распространение инфекции в замкнутых коллективах (отделения интенсивной терапии и др.), механизмы развития системных микозов, эффективность современных антимикотиков, географические особенности видового разнообразия клинических изолятов с высокой степенью резистентности широко изучаются во всем мире [6, 7, 8, 9]. Однако основным направлением исследований является изучение вирулентности и резистентности штаммов дрожжей, выделенных из клинического материала, при этом параллельно не рассматриваются свойства штаммов тех же видов дрожжей, которые находятся в непосредственном окружении человека и с которыми люди контактируют постоянно. Внутривидовая изменчивость дрожжевых грибов в условиях активной урбанизации среды обитания микромицетов с течением времени приводит к перетеканию от-

дельных штаммов одного вида микроорганизма из разряда непатогенных для человека или слабовирулентных в разряд активных этиологических агентов системных микозов. В качестве примера можно привести увеличение числа внутрибольничных микозов, обусловленных *C. glabrata*, *C. parapsilosis* и *C. krusei* [10, 11, 12].

В связи с вышесказанным целью настоящего исследования был анализ резистентности штаммов одних и тех же видов дрожжевых грибов, выделенных из почв с различной антропогенной нагрузкой, и клинического материала для оценки присутствия в окружающей среде в условиях мегаполиса перспективных участников микозов с высокой степенью антибиотикоустойчивости.

Материалы и методы. В работе использовали 128 штаммов дрожжевых грибов следующих видов: *Candida albicans*, *C. parapsilosis*, *C. intermedia*, *C. tropicalis*, *C. krusei* (*Pichia kudriavzevii*), *C. glabrata*, *C. lusitaniae* (*Clavispora lusitaniae*), *C. guilliermondii* (*Meyerozyma guilliermondii*). 87 штаммов дрожжевых грибов были выделены из почв с различной антропогенной нагрузкой в течение 2016–2018 гг. в г. Москве и размещены в коллекции культур дрожжей кафедры биологии почв факультета почвоведения МГУ. Из 87 штаммов 26 выделены из внутригородских зон размещения бытовых отходов, 20 – из придорожных зон городских автомагистралей, 21 – из почв лугов разнотравных (Национальный парк «Лосиный остров»), 20 – из почв смешанных лесов (Природно-исторический парк «Измайлово»). 41 клинический изолят был выделен в течение трех месяцев 2019 г. со слизистой влагалища и получен из ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» МЗ России. Антибиотикочувствительность грибов определяли диско-диффузным методом при помощи расширенного набора дисков с противогрибными препаратами согласно прилагаемой инструкции (НИЦФ, Россия). Агаризованная глюкозо-пептонная среда лабораторного приготовления: агар – 20 г/л, пептон – 5 г/л, дрожжевой экстракт – 2,5 г/л, глюкоза – 10 г/л. Готовили разведение каждого штамма, соответствующего по плотности 0,5 по стандарту Мак-Фарланда и содержащего примерно $1,4 \times 10^8$ КОЕ/мл. 1 мл разведения наносили на поверхность плотной среды в чашках Петри и тщательно растирали шпателем до тех пор, пока поверхность не становилась полностью сухой. Через 15 минут после инокуляции на поверхность питательной среды помещали диски с антибиотиками. Чашки со всеми исследуемыми штаммами параллельно инкубировали при $t = 25^\circ\text{C}$ и при $t = 37^\circ\text{C}$ в течение

72 и 24 часов соответственно. Учет результатов проводили в отраженном свете при помощи штангенциркуля. Диаметр зон подавления роста измерялся с точностью до 1 мм. Все штаммы исследовали для каждого антибиотика в трех повторностях.

Результаты. Виды дрожжей, выделенные из клинического материала, по частоте выявления располагаются в следующем ряду: *C. parapsilosis* (21,95%), *C. albicans* (17,07%), *C. tropicalis* (12,19%), *C. guilliermondii* (12,19%), *C. krusei* (9,76%), *C. glabrata* (9,76%), *C. lusitaniae* (9,76%), *C. intermedia* (7,32%). Природные изоляты продемонстрировали следующую последовательность в ряду убывания частоты выявления: *C. lusitaniae* (14,94%), *C. tropicalis* (14,94%), *C. glabrata* (13,79%), *C. intermedia* (13,79%), *C. parapsilosis* (11,5%), *C. guilliermondii* (11,5%), *C. krusei* (10,34%), *C. albicans* (9,2%). Данные чувствительности *in vitro* дрожжевых грибов рода *Candida* к различным антимикотикам и относительное количество резистентных штаммов разных видов грибов в зависимости от места выделения представлены в табл. 1 и 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Обращает на себя внимание сходство отношения к антифунгальным препаратам штаммов дрожжей, выделенных из почв с наименьшей в нашем исследовании антропогенной нагрузкой – лугов и лесов городских зон отдыха. 100% штаммов *C. parapsilosis* и *C. krusei*, 83,33% штаммов *C. glabrata* продемонстрировали резистентность ко всем антимикотикам. При этом 100% штаммов *C. albicans*, 60% – *C. intermedia*, 66,67% – *C. tropicalis*, 83,33% – *C. guilliermondii*, 80% – *C. lusitaniae* оказались чувствительными ко всем антифунгальным препаратам. Флуконазол оказал фунгистатическое действие на 40% штаммов *C. intermedia*, 33,33% – *C. tropicalis*, 20% – *C. lusitaniae*, 16,67% – *C. guilliermondii*.

Почвы придорожных зон городских автомагистралей поглощают значительное количество автомобильных выбросов, в которых находятся серосодержащие соединения и окислы свинца. Вполне вероятно, что содержание в почвах окислов тяжелых металлов и повышенные концентрации солевых реагентов приводят к селекции штаммов, способных противостоять определенным антропогенным факторам, либо изменяют морфологический характер развития колоний дрожжей, в частности формирование общего внешнего полисахаридного матрикса, препятствующего воздействию неблагоприятных условий внешней сре-

Таблица № 1

Резистентность к антифунгальным препаратам дрожжевых грибов, выделенных из почв с различной антропогенной нагрузкой и клинического материала

Место выделения	флуконазол	нистатин	клотримазол	интрако-назол	амфотери-цин В	флуконазол	нистатин	клотримазол	интрако-назол	амфотери-цин В
	<i>C. albicans</i>					<i>C. parapsilosis</i>				
1	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
1	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1	+	-	-	-	-	±	-	-	-	-
1	±	-	-	-	-	±	-	-	-	-
1	+	-	-	±	-	±	-	-	-	-
1	+	-	-	±	-	±	-	-	-	-
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1						±	-	-	-	-
1						-	-	-	-	-
2	+	+	-	+	-	+	+	-	±	-
2	+	+	+	+	+	+	+	-	±	-
2	+	+	-	+	+					
3	±	-	-	-	-	±	-	-	-	-
3	±	-	-	±	-	±	-	-	-	-
3						±	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
4	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
5	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
5						+	+	+	+	+
5						+	+	+	+	+
	<i>C. intermedia</i>					<i>C. tropicalis</i>				
1	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
1	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-
1	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
1						±	-	-	±	-
1						±	-	-	-	-
2	+	+	-	±	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	-	+	+	-	±	-
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	+	+	-	±	-
3	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-
3	+	+	+	±	-	+	+	-	±	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	±	-	-	-	-	±	-	-	-	-
4						-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Место выделения	флуконазол	нистатин	клотримазол	интрак-назол	амфотери-цин В	флуконазол	нистатин	клотримазол	интрак-назол	амфотери-цин В
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	±	-	-	-	-	±	-	-	-	-
	<i>C. krusei</i>					<i>C. guilliermondii</i>				
1	+	+	-	±	-	±	-	-	-	-
1	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-
1	±	-	-	-	-	±	-	-	-	-
1	+	+	-	+	+	±	-	-	-	-
1						+	-	-	±	-
2	+	+	-	+	+	+	+	-	±	-
2	+	+	+	+	+	+	-	-	±	-
2	+	+	+	+	+	+	+	-	±	+
3	+	-	-	±	-	-	-	-	-	-
4	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
4	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
4	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
4						±	-	-	-	-
5	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
5	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
	<i>C. glabrata</i>					<i>C. lusitaniae</i>				
1	±	-	-	-	-	+	+	+	+	+
1	+	-	-	±	-	+	+	-	±	-
1	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+
1	±	-	-	±	-	+	+	+	±	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+	±	-
2	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2						+	+	-	-	+
3	±	-	-	-	-	±	+	-	±	-
3	±	-	-	±	-	+	+	-	+	-
3	±	-	-	-	-	±	-	-	-	-
3						±	-	-	-	-
4	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
4	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
4	+	+	+	+	+					
5	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
5	+	+	+	+	+	±	-	-	-	-
5	+	+	-	±	-	-	-	-	-	-

1 – слизистая влагаллица; 2 – почвы зон размещения бытовых отходов;
 3 – почвы придорожных зон городских автомагистралей; 4 – почвы лугов разнотравных; 5 – почвы лесов смешанных
 «+» – резистентны; «±» – фунгистатическое действие; «-» – фунгицидное действие

Относительное количество резистентных штаммов одних и тех же видов дрожжевых грибов среди природных и клинических изолятов

Вид дрожжевых грибов	Место выделения	Относительное количество резистентных штаммов к антимикотикам (%)				
		флуконазол	нистатин	клотримазол	интраконазол	амфотерицин В
<i>C. albicans</i>	1	71,43	28,57	28,57	28,57	28,57
<i>C. albicans</i>	2	100	100	33,33	100	66,67
<i>C. albicans</i>	3	0	0	0	0	0
<i>C. albicans</i>	4	0	0	0	0	0
<i>C. albicans</i>	5	0	0	0	0	0
<i>C. tropicalis</i>	1	40	40	40	40	40
<i>C. tropicalis</i>	2	75	75	50	50	50
<i>C. tropicalis</i>	3	66,67	66,67	0	0	0
<i>C. tropicalis</i>	4	0	0	0	0	0
<i>C. tropicalis</i>	5	0	0	0	0	0
<i>C. glabrata</i>	1	50	0	0	0	25
<i>C. glabrata</i>	2	100	100	100	100	100
<i>C. glabrata</i>	3	0	0	0	0	0
<i>C. glabrata</i>	4	100	100	100	100	100
<i>C. glabrata</i>	5	100	100	66,67	66,67	66,67
<i>C. lusitanae</i>	1	100	100	75	50	75
<i>C. lusitanae</i>	2	100	100	50	50	75
<i>C. lusitanae</i>	3	25	50	0	25	0
<i>C. lusitanae</i>	4	0	0	0	0	0
<i>C. lusitanae</i>	5	0	0	0	0	0
<i>C. intermedia</i>	1	0	0	0	0	0
<i>C. intermedia</i>	2	100	100	75	75	75
<i>C. intermedia</i>	3	33,33	33,33	33,33	0	0
<i>C. intermedia</i>	4	0	0	0	0	0
<i>C. intermedia</i>	5	0	0	0	0	0
<i>C. krusei</i>	1	50	50	100	25	25
<i>C. krusei</i>	2	100	100	66,67	100	100
<i>C. krusei</i>	3	100	0	0	0	0
<i>C. krusei</i>	4	100	100	100	100	100
<i>C. krusei</i>	5	100	100	100	100	100
<i>C. parapsilosis</i>	1	11,11	11,11	11,11	11,11	11,11
<i>C. parapsilosis</i>	2	100	100	0	0	0
<i>C. parapsilosis</i>	3	0	0	0	0	0
<i>C. parapsilosis</i>	4	100	100	100	100	100
<i>C. parapsilosis</i>	5	100	100	100	100	100
<i>C. guilliermondii</i>	1	20	0	0	0	0
<i>C. guilliermondii</i>	2	100	50	0	0	0
<i>C. guilliermondii</i>	3	0	0	0	0	0
<i>C. guilliermondii</i>	4	0	0	0	0	0
<i>C. guilliermondii</i>	5	0	0	0	0	0

1 – слизистая влагалища; 2 – почвы зон размещения бытовых отходов; 3 – почвы придорожных зон городских автомагистралей; 4 – почвы лугов разнотравных; 5 – почвы лесов смешанных

ды, а также являющегося одним из факторов вирулентности микроорганизмов [13, 14]. При культивировании на питательных средах в комфортных лабораторных условиях сообщество дрожжей, выделенных из данного биотопа, характеризуется чувствительностью практически ко всем использованным антимикотикам, за исключением штаммов, обладающих резистентностью к флуконазолу (23% штаммов), нистатину (25% штаммов) и интраконазолу (5%). В данной группе флуконазол и интраконазол (класс триазольных антимикотиков) оказали в основном фунгистатическое действие на выделенные штаммы грибов. По частоте выявления резистентных штаммов одновременно ко всем антимикотикам виды дрожжевых грибов распределяются следующим образом: *C. glabrata* (100%), *C. krusei* (66,67%), *C. intermedia* (50%), *C. tropicalis* (50%), *C. albicans* (33,33%), *C. lusitaniae* (25%), *C. parapsilosis* (0%), *C. guilliermondii* (0%).

Зоны размещения бытовых отходов обычно расположены достаточно близко от жилых домов (не менее 20 м) и представляют собой наиболее сложный с экологической точки зрения пример урбанизации окружающей среды. Здесь сосредотачиваются бытовые и пищевые отходы вместе с продуктами жизнедеятельности птиц, животных и насекомых. Каждый вид отходов является источником своего комплекса микроорганизмов. Все они оказываются в условиях одной экологической ниши, где вступают в конкурентные взаимоотношения за трофический ресурс. В таких условиях происходит селекция наиболее устойчивых и агрессивных микроорганизмов и внутривидовых штаммов. Возможно, поэтому изученные штаммы дрожжевых грибов продемонстрировали самую высокую частоту резистентности к антимикотикам. К флуконазолу оказались нечувствительны 96,16% штаммов, к нистатину – 92,31% штаммов, к клотримазолу – 50% штаммов, к интраконазолу – 61,53% штаммов, к амфотерицину В – 65,38% штаммов. Интраконазол оказал фунгистатическое действие на 30,77% штаммов.

Клинические изоляты были выделены со слизистых иммунокомпрометированных людей. Показано, что чувствительность штаммов *in vitro* убывает в следующем ряду антимикотиков: клотриназол (80,49%), амфотерицин В (75,61%), нистатин (73,17%), интраконазол (58,54%), флуконазол (17,07%). При этом фунгистатическое действие интраконазол оказал на 21,95% штаммов, а флуконазол – на 41,46% штаммов. Можно предположить, что триазольные антифунгальные препараты не потеряли своей актуальности, но в каждом случае при их назначении необходимо проведение

дополнительного анализа на чувствительность с использованием разных концентраций антимикотика. Значительное количество резистентных к флуконазолу штаммов (41,46%), вероятно, обусловлено постепенной селекцией устойчивых штаммов в связи с частотой его применения.

Как было отмечено выше, *C. albicans* в настоящее время не всегда является ведущим инфекционным агентом при системных кандидозах. В нашем случае *C. albicans* по частоте выявления в клиническом материале занял второе место после *C. parapsilosis*; интересно, что эти виды отличаются невысоким количеством резистентных *in vitro* штаммов (табл. 2). В то же время, несмотря на невысокую частоту встречаемости, среди природных изолятов *C. albicans* и особенно *C. parapsilosis* представлены в основном резистентными штаммами. Отметим, что 100% штаммов *C. parapsilosis*, *C. glabrata* и *C. krusei*, выделенных из мест с меньшей антропогенной нагрузкой, продемонстрировали наличие резистентности ко всем антимикотикам. Вероятно, эти дрожжи представляют собой весьма пластичные виды, способные легко мутировать, приобретая такое свойство, как устойчивость к антифунгальным препаратам в конкурентных условиях с другими микроорганизмами. [15, 16]. Более того, в то время как только часть клинических изолятов *C. parapsilosis* и *C. glabrata* продемонстрировала резистентность, *C. krusei* привлекает внимание наличием резистентности практически ко всем антифунгальным препаратам у большинства штаммов. Надо заметить, что смертность от системных кандидозов, обусловленных *C. Krusei*, по сообщению испанских исследователей, уже в 2005 г. составляла 38%. [11]. Среди штаммов *C. lusitaniae*, *C. tropicalis*, *C. intermedia*, *C. guilliermondii*, как и *C. albicans*, выделенных из почв городских зон отдыха, нет резистентных. Однако штаммы этих видов, выделенные из почв зон размещения бытовых отходов, т. е. в непосредственной близости от жилых помещений, детских площадок, внутриквартальных пешеходных дорог, отличаются высокой частотой встречаемости резистентных штаммов. Причем клинические изоляты *C. intermedia* и *C. guilliermondii* большей частью являются антибиотикочувствительными, в то время как клинические изоляты *C. lusitaniae* и *C. tropicalis* демонстрируют высокую частоту встречаемости резистентных штаммов.

Исследование вирулентности наиболее часто выделяемых дрожжей в качестве этиологических агентов кандидозов, проведенное в Дании в 2013 году, позволило сгруппировать виды по уменьшению степени вирулентности: I – *C. albicans*, *C. tropicalis*; II – *C. glabrata*, *C. lusitaniae*;

III – *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* [4]. В нашей работе мы не изучали вирулентность штаммов, но если принять во внимание данные датских ученых, то вызывает большую озабоченность высокий процент присутствия в урбаногемах резистентных штаммов *C. tropicalis*, учитывая, что в нашем исследовании этот вид оказался третьим по частоте выявления среди клинических изолятов, 40% которых были устойчивы по отношению ко всем антифунгальным препаратам. Среди природных изолятов так же часто, как и *C. tropicalis*, выявлялся *C. lusitaniae*. Штаммы этого вида, отнесенного ко второй группе по степени вирулентности, продемонстрировали еще более высокую частоту встречаемости резистентности как среди клинических изолятов, так и природных, выделенных из наиболее агрессивной антропогенной среды. Заметим, в 2016 г. сообщалось, что в Турции (часто посещаемый нашими соотечественниками регион) доля штаммов *C. tropicalis* (n= 26), близка к количеству *C. parapsilosis* (n= 31), а доля штаммов *C. lusitaniae* (n= 16) практически была равна количеству *C. albicans* (n= 18) среди штаммов, выделенных из клинического материала [13]. Напомним, что ранее абсолютным доминантом среди клинических изолятов был *C. albicans*. Современные данные указывают на очевидность смены доминирующих видов дрожжевых грибов в качестве этиологических агентов системных кандидозов в разных регионах мира.

Заключение. Полученные результаты показывают, что урбаногема г. Москвы заселены большим количеством резистентных штаммов тех видов дрожжевых грибов, которые все чаще выявляются в клиническом материале в качестве инфекционных агентов кандидозов, как например *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*. При этом увеличение антропогенной нагрузки (почвы зон размещения бытовых отходов) приводит к внутривидовой селекции резистентных штаммов, в частности *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. intermedia*. Можно предположить, что *C. albicans*, потерявший свое доминирующее положение в качестве основного инфекционного агента при кандидозах, с течением времени будет более распространен в этом качестве, вследствие обнаружения значительного количества резистентных штаммов в почвах рядом с жилыми домами. В дополнение можно отметить, что группа триазольных антимикотиков не потеряла своей актуальности, но для эффективности использования требуется коррекция концентрационной нагрузки.

Список использованной литературы References

- 1. Марфенина О. Е.** Антропогенные изменения комплексов микроскопических грибов в почвах. Диссертация доктора биологических наук. Москва, 1999. – 294 С. 13. [Marfenina O. E. Antropogennye izmeneniya kompleksov mikroskopicheskikh gribov v pochvah. Dissertaciya doktora biologicheskikh nauk. Moskva, 1999. – 294 S. 13].
- 2. Назаренко Н. Н., Свистова И. Д.** Роль микромицетов в формировании агрессивной среды города (на примере почвы различных функциональных зон Воронежа). Проблемы медицинской микологии. 2016; 18(1):32–35. [Nazarenko N. N., Svistova I. D. Rol' mikromicetov v formirovanii agresivnoj sredy goroda (na primere pochvy razlichnyh funkcional'nyh zon Voronezha). Problemy medicinskoj mikologii. 2016; 18(1): 32–35].
- 3. Mayer F. L., Wilson D., Hube B.** *Candida albicans* pathogenicity mechanisms Virulence. 2013 Feb 15; 4(2): 119–128. doi: 10.4161/viru.22913.
- 4. Arendrup M. C.** *Candida* and candidaemia. Susceptibility and epidemiology. Dan Med J. 2013 Nov;60(11):B4698.
- 5. Low C.-Y., Rotstein C.** Emerging fungal infections in immunocompromised patients. 2011. doi: 10.3410/M3-14 <http://f1000.com/reports/m/3/14>.
- 6. Brunke S., Seider K., Fischer D., Jacobsen I.D., Kasper L., Jablonowski N. et al.** One Small Step for a Yeast -Microevolution within Macrophages Renders *Candida glabrata* Hypervirulent Due to a Single Point Mutation. PLoS Pathog. 2014, 10, e1004478. doi: 10.1371/journal.ppat.1004478.
- 7. Jacobsen I.D., Wilson D., Wächtler B., Brunke S., Naglik J.R., Hube B.** *Candida albicans* dimorphism as a therapeutic target. Expert Rev Anti Infect Ther. 2012 Jan;10(1):85-93. doi: 10.1586/eri.11.152.
- 8. Pfaller M.A., Messer S.A., Boyken L., Tendolcar S., Hollis R. J., Diekema D. J.** Geographic Variation in the Susceptibilities of Invasive Isolates of *Candida glabrata* to Seven Systemically Active Antifungal Agents: a Global Assessment from the ARTEMIS Antifungal Surveillance Program Conducted in 2001 and 2002. J Clin Microbiol. 2004 Jul; 42(7): 3142–3146. doi: 10.1128/JCM.42.7.3142–3146.2004.
- 9. Rodrigues C.F., Correia A., Vilanova M., Henriques M.** Inflammatory Cell Recruitment in *Candida glabrata* Biofilm Cell-Infected Mice Receiving Antifungal Chemotherapy J Clin Med. 2019 Feb; 8(2): 142. doi: 10.3390/jcm8020142.

10. Mingyue Sun, Chunguang Chen, Weiqiang Xiao, Yanmin Chang, Cailin Liu, Qingxia Xu.

Increase in *Candida Parapsilosis* Candidemia in Cancer Patients. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2019; 11(1): e2019012. doi: 10.4084/MJHID.2019.012.

11. Muñoz P., Sánchez-Somolinos M., Alcalá L., Rodríguez-Créixems M., Peláez T., Bouza E.

Candida krusei fungaemia: antifungal susceptibility and clinical presentation of an uncommon entity during 15 years in a single general hospital. *J Antimicrob Chemother.* 2005 Feb;55(2):188–93. Epub 2005 Jan 13. doi:10.1093/jac/dkh532.

12. Yao D., Chen J., Chen W., Li Z., Hu X.

Mechanisms of azole resistance in clinical isolates of *Candida glabrata* from two hospitals in China. *Infect Drug Resist.* 2019 Apr 5;12:771–781. doi: 10.2147/IDR.S202058.

13. Karabiçak N., Alem N. Antifungal susceptibility profiles of *Candida* species to triazole: application of new CLSI species-specific clinical breakpoints and epidemiological cutoff values for characterization of antifungal resistance. *Mikrobiyol Bul.* 2016 Jan; 50(1):122–32. DOI:10.5578/mb.10682.

14. Melo A.S., Bizerra F.C., Freymüller E., Arthington-Skaggs B. A., Colombo A. L.

Biofilm production and evaluation of antifungal susceptibility amongst clinical *Candida* spp. isolates, including strains of the *Candida parapsilosis* complex. *Med Mycol.* 2011 Apr; 49(3):253–62. doi: 10.3109/13693786.2010.530032.

15. Poláková S., Blume C., Zárate J. A., Mentel M., Jørck-Ramberg D., Stenderup J., Piskur J.

Formation of new chromosomes as a virulence mechanism in yeast *Candida glabrata*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009, 106, 2688–2693. doi: 10.1073/pnas.0809793106.

16. Shin J. H., Chae M. J., Song J. W., Jung S.-I., Cho D., Kee S. J. et al.

Changes in karyotype and azole susceptibility of sequential bloodstream isolates from patients with *Candida glabrata* candidemia. *J. Clin. Microbiol.* 2007, 45, 2385–2391. DOI:10.1128/JCM.00381-07.

³ All-Russian Collection of Microorganisms, G.K. Skryabin Institute of Biochemistry and Physiology of Microorganisms RAS, 142290 Pushchino, Moscow region, Russia.

Urbanozem of Moscow populated by a large number of resistant strains of those species of yeasts that is increasingly identified in clinical specimens as infectious agents of candidiasis, such as *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*. The increase of anthropogenic load (soil zones of disposal of municipal waste) leads to intraspecific breeding of resistant strains, particularly *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. intermedia*.

Key words: yeasts; environment; anthropogenic load; *Candida*; candidiasis; resistance.

Analysis of resistance strains of the same species of yeasts isolated from soils with different anthropogenic load and clinical material

Akhapkina I. G.¹, Glushakova A. M.^{1,2},
Rodionova E. N.¹, Kachalkin A. V.^{2,3}

¹ Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, 105064, Moscow, Russia

² Lomonosov Moscow State University, 119991, Moscow, Russia