

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Тюкавкина С.Ю.¹, Харсеева Г.Г.¹, Миронов А.Ю.^{2,3}



<https://elibrary.ru/urhgsk>

ЭМЕРДЖЕНТНЫЙ ПАТОГЕН ВЫСОКОЛЕТАЛЬНОГО ВНУТРИБОЛЬНИЧНОГО МИКОЗА *CANDIDOZYMA AURIS*: БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, 344022, Ростов-на-Дону, Россия;

² ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия;

³ ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, 125212, Москва, Россия

Candidozyma auris - эмерджентный патоген, до 2024 года известный как *Candida auris*, вызывает тяжелые формы инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) с высокой летальностью. Он обладает способностью к колонизации любых поверхностей в стационарах, множественной и экстремальной устойчивостью к основным группам антимикотиков, устойчив к факторам внешней среды, сложно идентифицируемый общепринятыми методами клинической лабораторной диагностики. Его быстрое широкое распространение в мире диктует необходимость разработки новых и усовершенствование существующих подходов в лечении и диагностике микозов, вызванных *C. auris*. *C. auris* имеет уникальный набор факторов патогенности (адгезины, факторы образования биопленок, протеиназы, фосфолипазы, гемолизины, транспортёры олигопептидов и др.), устойчивость к осмотическому и высокотемпературному стрессу, отсутствие активации факторов врожденного иммунитета хозяина, которые обуславливают высокий потенциал к генерализации инфекции и развитию инвазивных форм. Способность к быстрому образованию биопленки на любых поверхностях, устойчивость к факторам внешней среды, дезинфектантам создает возможность циркуляции *C. auris* в стационарах и развития ИСМП. Большое количество штаммов, резистентных к двум основным группам антимикотиков – полиенам и азолам, и пока еще сравнительно малое – к эхинокандинам, создает трудности в лечении инвазивных форм микоза, особенно при ошибочной идентификации *C. auris* в качестве некоторых видов *Candida* при использовании общепринятых фенотипических методов.

Ключевые слова: инвазивные микозы; *Candidozyma auris*; *Candida auris*; резистентность кандид к антимикотикам

Для цитирования: Тюкавкина С.Ю., Харсеева Г.Г., Миронов А.Ю. Эмерджентный патоген высоколетального внутрибольничного микоза *Candidozyma auris*: биологические свойства и особенности клинической лабораторной диагностики (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70(12):910-919
DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-910-919>
EDN: URHGSK

Для корреспонденции: Харсеева Галина Георгиевна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой микробиологии и вирусологии № 2, e-mail: galinagh@bk.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила	28.08.2025
Принята к печати	11.11.2025
Опубликовано	01.12.2025

Tyukavkina S.Yu.¹, Kharseeva G.G.¹, Mironov A.Yu.^{2,3}

EMERGENT PATHOGEN OF HIGH-LETAL INTRAHOSPITAL MYCOSIS, *CANDIDOZYMA AURIS*: BIOLOGICAL PROPERTIES AND FEATURES OF CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS (REVIEW OF LITERATURE)

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Rostov-on-Don, 344022, Russia;

² G. N. Gabrichevsky research institute for epidemiology & microbiology, 125212, Moscow, Russia;

³ Federal research and clinical center of specialized medical care & medical technologies FMBA of Russia, 125212, Moscow, Russia

Candidozyma auris is a new pathogen, known as *Candida auris* until 2024, which causes severe forms of medical care-related infections (ISMS) with a high mortality rate. It has the ability to colonize any surfaces in hospitals, multiple and extreme resistance to the main groups of antimycotics, and is difficult to identify by traditional laboratory diagnostic methods. Its rapid widespread worldwide distribution dictates the need to develop new and improve existing approaches in the treatment and diagnosis of mycoses caused by *C. auris*. It has been established that *C. auris* has a unique set of pathogenicity factors (adhesives, biofilm formation factors, proteinases, phospholipases, hemolysins, oligopeptide transporters, etc.), resistance to osmotic and high-temperature stress, the absence of activation of factors of innate host immunity, which cause a high potential for generalization of infection and the development of invasive forms of infection. The ability to rapidly form biofilms on any surface, resistance to environmental factors, disinfectants makes it possible for *C. auris* to circulate in hospitals and cause ISMP. A large percentage of strains resistant to the two main groups of antimycotics – polyenes and azoles – and still relatively soapy – to echinocandins creates difficulties in the treatment of invasive forms, especially when *C. auris* is mistakenly identified as other *Candida* species using traditional phenotypic methods.

Key words: invasive mycoses; *Candidozyma auris*; *Candida auris*; candida resistance to antibiotics

For citation: Tyukavkina S.Yu., Kharseeva G.G., Mironov A.Yu. Emergent pathogen of high-letal intrahospital mycosis, *Candidozyma auris*: biological properties and features of clinical laboratory diagnostics (review of literature). *Klinicheskaya Labora-*

tornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2025; 70(12): 910-919 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-910-919>

EDN: URHGSK

For correspondence: Kharseeva Galina G., Dr. Sci. (medical), Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology № 2 of Federal State Budget Educational Establishment of Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia; e-mail: galinagh@bk.ru

Information about authors:

Tyukavkina S.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-9291-2012>;

Kharseeva G.G., <https://orcid.org/0000-0002-6226-2183>;

Mironov A.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-8544-5230>.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare absence of conflict of interest.

Received 28.08.2025

Accepted 11.11.2025

Published 00.12.2025

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время среди научного медицинского сообщества все чаще встречается информация о появлении нового опасного патогена из рода *Candidozyma*, не относящегося к хорошо известным видам кандид, имеющим клиническое значение, таким, как *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*. Выделенный патоген – *Candidozyma auris* – вызывает тяжелые ИСМП с высокой летальностью (до 70%) и отличается необычными для дрожжевых грибов свойствами: способностью к молниеносной генерализации в организме пациента с последующим поражением внутренних органов, развитием сепсиса и полиорганной недостаточности, множественной и экстремальной лекарственной резистентностью к основным группам антимикотиков, устойчивостью в окружающей среде и колонизацией любых биотопов в стационарах, выраженной биопленочной активностью. Эти свойства позволили отнести новый дрожжевой грибок к группе суперпатогенов и внести его в список грибов, представляющих наибольшую опасность для человека, опубликованный ВОЗ в октябре 2022 года [1–3].

Впервые вид *C. auris* выделен в 2009 году в Японии в Токийской столичной гериатрической больнице из слухового прохода 70-летней пациентки (происхождение названия гриба от *англ.* auris – ухо). Позже аналогичные штаммы изолированы еще у 23 японских пациентов. До 2015 года *C. auris* считался редким возбудителем и был наиболее распространен в Индии и Северной Америке. Сейчас возбудитель активно распространяется по всему миру и уже зарегистрирован в 47 странах 5 континентов, в том числе и России; не обнаружен он лишь в Антарктиде. Зафиксированы многочисленные вспышки, наиболее частые – в Дели (Индия). В Европе первая вспышка, вызванная *C. auris*, произошла в 2015 г. в лондонском кардиоторакальном центре Бромптон. Она длилась более года, в течение которого выявлено 50 случаев. Потом началась вспышка в Валенсии (Испания), в Университетской больнице Ла Фе. На коже 372 пациентов этого госпиталя обнаружен микробиот *C. auris*, у 85 из них развился кандидозный сепсис, 41 % заболевших умерли в течение 30 дней. Зафиксированы и другие вспышки. За последние годы в ряде стран число случаев заражения увеличилось на 95 %, что подтверждает выраженный эпидемический потенциал возбудителя [4, 5].

Реальная распространенность нового дрожжевого гриба, скорее всего, гораздо шире. Это обусловлено, в первую очередь, фенотипическим сходством *C. auris* с некоторыми видами *Candida*, его ошибочной идентификацией из-за ограниченной точности доступных общепринятых диагностических тестов, основанных на учете биохимической активности, включая широко используемые в микробиологических лабораториях автоматические анализаторы. Корректно установить видовую принадлежность гриба возможно только с помощью молекулярно-биологических методов. Ретроспективный обзор коллекций штаммов *Candida* с использованием высокоточного метода полногеномного секвенирования (WGS) показал, что на самом деле первый известный штамм, идентифицированный в этом исследовании как *C. auris*, выделен в Южной Корее еще в 1996 году из крови пациента с кандидемией. Неверно идентифицированные штаммы *C. auris* обнаружены в Японии (1997 г.) и Пакистане (2008 г.). Выявлено 16 «ретроспективных» штаммов, датированных ранее 2009 годом [6,7].

Полный геном *C. auris* исследован в 2015 году, при этом выявлено близкое родство *C. auris* с редкими видами *Candida* – *C. haemulonii*, *C. lusitanae*, *C. duobushaemulonii*, *C. pseudohaemulonii*. На основе результатов WGS описаны четыре различные клады (группы организмов, имеющих общего предка) *C. auris*, в которых изоляты группируются в зависимости от предполагаемого региона происхождения: Восточная Азия (Япония, Южная Корея), Южная Азия (Индия, Пакистан), Южная Африка (ЮАР, Великобритания), Южная Америка (Колумбия, Венесуэла, США). Позже обнаружена пятая клада, в 2023 г. ученые из Сингапура (Австралия) и Бангладеш описали новую, шестую, кладу в Индомалайской зоне, обладающую близким родством с представителями четвертой. Зарегистрированы десятки тысяч однонуклеотидных полиморфизмов среди клад. Их общее число достигло шести. Тропность к тканям наружного слухового прохода считают характерной чертой восточноазиатской популяции. В России распространены *C. auris* южно-азиатской клады, которая, по всей видимости, занесена мигрантами из Средней Азии, а в Среднюю Азию – из Индии. Клады *C. auris* обладают очень низкой генетической вариабельностью внутри группы и рядом характерных различий между группами [8, 9].

Биологические свойства *Candidozyma auris*.

Вид *Candidozyma auris* принадлежит к семейству *Metschnikowiaceae* и филогенетически схож с *C. haemulonii* и *C. pseudohaemulonii*. В целом это типичные грибы данного рода, размером 2,5–5,0 мкм, имеющие овальную или эллиптическую форму и располагающиеся одиночно или парами. Их культивируют на специальных искусственных питательных средах, оптимальная температура роста – 37 °С, причем способность к размножению сохраняется и при 42 °С. На агаре Сабуро *C. auris* формируют гладкие колонии белого или кремового цвета, на среде CandiSelect 4 – розовые, на хромогенном агаре (CHROMagar) – бежевые. Изменение цвета колоний появляется через 48 час культивирования и остается неизменным при дальнейшем росте. Считается, что цветовая гамма колоний отражает накопление сульфата меди – побочного продукта восстановления сульфата меди (II). Для культивирования возможно использование жидких сред – бульона Сабуро или дрожжевого азотисто-щелочного раствора с дульцитом или маннитом в качестве источника углерода. Источниками углерода могут быть глюкоза, сахароза, D-трегалоза, D-мелизитоза, D-рафиназа, растворимый крахмал, цитрат, сорбит. Источниками азота являются сульфат аммония, кадаверин, L-лизин. По источникам получения углерода и азота *C. auris* отличается от многих представителей рода *Candida*, как и способностью ферментировать сахарозу, глюкозу, трегалозу, но не мальтозу, галактозу, лактозу [2, 10].

При росте в оптимальных условиях микромицеты вида *C. auris* не образуют зародышевые трубки и хламидоспоры, как остальные представители рода, поскольку у них отсутствуют два гена (кандидализин (ECE₁) и белок клеточной стенки гилов (HWP₁)), детерминирующие образование гилов. Сейчас все больше данных указывает на то, что штаммы *C. auris* могут формировать настоящие гиловы и псевдогиловы при определенных обстоятельствах: при термическом (42 °С) и осмотическом стрессе (содержание NaCl в среде до 10 %), обработке клеток ингибитором белка теплового шока 90 (Hsp90) или в сообществе биопленок. Псевдогифоподобные формы характеризуются рудиментарным ростом, удлинённой формой, неполным клеточным делением. Рост нитевидных (гифальных или псевдогифальных) клеток имеет решающее значение для инвазии гриба в ткани хозяина. Клетки *C. auris* могут приобретать способность к филаментации при заражении лабораторных животных (мышей) в случае развития у них генерализованной инфекции, причем после выделения микромицет из организма мыши они сохраняют способность к филаментации и образованию нитевидных форм и на питательных средах. Некоторые штаммы, называемые «агрегированными», растут большими скоплениями. По сравнению с неагрегированными разновидностями они отличаются формированием непрочных биопленок и низкой вирулентностью. Предполагает-

ся, что агрегированная форма является способом уклонения гриба от иммунитета и обладает способностью персистенции в тканях [11, 12].

Факторы патогенности *C. auris*. *C. auris* располагает большим набором факторов патогенности. Ведущими являются адгезины и факторы образования биопленок, обуславливающие стремительную колонизацию биотопов организма человека и объектов внешней среды (табл. 1). Адгезин - «фактор колонизации поверхности 1» (Surface Colonization Factor 1), в отличие от представителей рода *Candida*, обеспечивает прикрепление *C. auris* даже к гидрофильным абиотическим поверхностям. За счет него в стационарах *C. auris* может прилипать на пластиковые поверхности медицинских устройств, сухие и влажные поверхности помещений (подстилки, полы, раковины, кровати и т. п.) и длительно (до 3-х недель) сохраняться там. Его прилипание к медицинским устройствам может играть роль в развитии катетерной фунгемии, госпитальных пневмоний. *C. auris* интенсивно колонизирует биотопы пациентов – преимущественно кожу, особенно паховой области и подмышечных впадин, уши, носовые полости пациентов, очень редко – прямую кишку (по всей видимости, в связи с наличием анаэробной атмосферы), пищевод, полость рта (в связи с наличием антимикробного пептида слюны гистатина-5). Это отличает его от *C. albicans*, колонизирующей в основном желудочно-кишечный тракт и мочеполовую систему большинства здоровых лиц. Для колонизации *C. auris* необходимы четырехчасовой контакт поверхности с источником возбудителя. После адгезии на абиотических и биотических поверхностях возбудитель формирует биопленку – форму роста, приводящую к образованию структурированных микробных сообществ, где клетки контактируют между собой с помощью коммуникативных сигналов (QS) и вырабатывают межклеточное вещество – полисахаридный матрикс, разделенный каналами и покрытый дополнительными оболочками. У *C. auris* биопленки образуются в течение 2-х суток, состоят преимущественно из почкующихся дрожжей, иногда псевдогифов. Они являются средой для размножения грибов, и защитой *in vivo* от повреждающего действия факторов иммунитета (фагоцитоза, бактерицидных белков), основных классов антимикотиков (азолов, полиенов, эхинокандинов), во внешней среде – от высыхания, ультрафиолетового излучения,

Таблица 1

Факторы патогенности *Candidozyma auris*

Фактор патогенности	биологическое действие
адгезины («фактор колонизации поверхности 1»)	колонизация биотопов человека (кожа, уши, носовые полости, очень редко – прямая кишка, пищевод, полость рта); колонизация объектов внешней среды, в т. ч. пластиковых поверхностей медицинских устройств, сухих и влажных поверхностей помещений стационаров
факторы образования биопленок	колонизация биотопов человека и внешней среды; резистентность к АМП, дезинфицирующим растворам
протеиназы, липазы, фосфолипазы, гидролазы, транспортеры олигопептидов, маннозилтрансфераз	адгезия и инвазия, проникновение в кровеносное русло
гемолизины	разрушение эритроцитов
метаболиты с антиглобулиновой активностью	разрушение молекул IgG

действия больничных дезинфицирующих средств и антисептиков (солей четвертичного аммония, катионных поверхностно-активных веществ, озонной дезинфекции). Способность к формированию биопленок у *C. auris* примерно в 10 раз выше, чем у *C. albicans* [13–15].

Высокая инвазивность *C. auris* и способность быстро проникать из барьерных тканей в кровеносное русло связана с наличием набора уникальных базовых факторов патогенности: протеиназ (обнаружены у 100 % штаммов), липаз, фосфолипаз, гемолизина, гидролаз, транспортеров олигопептидов, маннозилтрансфераз. *C. auris* сохраняет способность к синтезу факторов патогенности (например, аспартилпротеиназы) и при 42 °С, что свидетельствует о его хорошей адаптации к температурному стрессу, в том числе по проявлению патогенных свойств [13].

За счет наличия большого количества литических ферментов развитие инвазивного кандидоза может происходить практически молниеносно, уже через 48 часов после поступления больного в стационар. Генерализации процесса способствует отсутствие активации данным видом микромицета факторов врожденного иммунитета, в том числе выброса нейтрофильных внеклеточных ловушек-сеток (NETs). NETs представляют собой сети из внеклеточных волокон, состоящих из модифицированного хроматина, окруженного бактерицидными белками гранул, ядра и цитоплазмы нейтрофилов, которые связывают патогены. Почти полное отсутствие нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе или высвобождающих сетки после взаимодействия с *C. auris*, подтверждено с помощью сканирующей электронной микроскопии [16, 17].

В экспериментальных условиях возможностью изучения вирулентности *C. auris* стало использование модели заражения личинок восковой моли *Galleria mellonella* – альтернативного мини-хозяина, заменившего традиционных лабораторных животных из-за экономических и особенно этических аспектов. На этой модели показана наибольшая вирулентность неагрегированной формы возбудителя. При препарировании инфицированных личинок *G. mellonella* внутри фагоцитов обнаружено большое количество отдельных почкующихся дрожжевых клеток неагрегирующегося штамма *C. auris* [11, 18].

***Candidozyma auris* – возбудитель ИСМП.** В клинической практике распространение *C. auris* как возбудителя ИСМП с тяжелым течением и высокой летальностью обусловлено:

- хорошей выживаемостью в больничной среде на любых биотопах;
- высокой резистентностью к антимикотикам;
- трудностью идентификации возбудителя при клинической лабораторной диагностике.

За счет особого набора факторов патогенности *C. auris* может постоянно колонизировать среду медицинских учреждений, персистенция в составе биопленок делает эти грибы практически неуязвимыми, несмотря на проводимую дезинфекцию. Поскольку *C. auris* может быстро образовывать плотную биопленку на неровных складках кожи, на слизистых оболочках, контактирующих с внешней средой, не проникая в подлежащие ткани, происходит непрерывная передача патогена как между пациентами, так и между пациен-

тами и окружающей средой, что приводит к его постоянной циркуляции в больничной среде, быстрому распространению и длительным вспышкам инфекции [19–21].

В естественных условиях основным путем передачи *C. auris* является контактный, в том числе контактно-бытовой, редко – воздушно-капельный, однако в ЛПУ в распространении возбудителя большое значение имеет искусственный механизм – искусственный механизм передачи возбудителей инфекционных болезней, реализуемый при оказании медицинской помощи. Он связан с парентеральной и контактной передачей, при которой основными факторами передачи служат инфицированные медицинские изделия (инструменты, приборы, перевязочный, шовный материалы и др., используемые при инвазивных манипуляциях, в том числе обработке раневой и ожоговой поверхностей), руки и выделения персонала или пациентов. Среди них наиболее важны руки персонала. Такое заключение сделано на основании выделения *C. auris* с поверхностей, с которыми пациенты практически не контактируют или контактируют нечасто, но с которыми часто контактируют медицинские работники (медицинское оборудование). Загрязнение окружающей среды *C. auris* распространяется далеко за пределы постели пациента, что приводит к повторным случаям новых колонизаций [22, 23].

Инфекции, вызванные *C. auris*, почти всегда поражают пациентов на фоне коморбидного состояния самого пациента (сахарный диабет, хроническая болезнь почек, первичные иммунодефициты, пневмония при COVID-19, ранее проведенная спленэктомия и др.) и/или при наличии «медицинских» факторов риска:

- медикаментозное лечение, ведущее к развитию вторичных иммунодефицитов (длительные курсы терапии АМП широкого спектра действия и противогрибковых средств, преднизалона, химиотерапия и лучевая терапия злокачественных опухолей и т. д.);
- медицинские процедуры, связанные с проникновением во внутреннюю среду организма (абдоминальная и сосудистая хирургия, трансплантация органов, переливания крови, гемодиализ, полное парентеральное питание);

- процедуры, связанные с медицинскими устройствами: прибор искусственной вентиляции легких (ИВЛ), экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), катетеризация мочевого пузыря и сосудов, особенно наличие центральных венозных катетеров, установка послеоперационного дренажа и др.

Важным фактором является продолжительность пребывания в стационаре, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), у пациентов в критическом состоянии [24–26].

Частыми клиническими формами неинвазивного кандидоза, вызванного *C. auris*, являются хронический отит и гнойно-воспалительные поражения кожи, в том числе инфицирование ожоговых поверхностей, операционных ран, кожные абсцессы. Возможно развитие орофарингеальной формы, при которой налеты в ротоглотке, на миндалинах требуют дифференциации с дифтерийными [27–29]. Важной особенностью данного микромицета, отличающей его от представителей рода *Candida*, является высокая контагиозность и способность после попадания на кожу или в желудочно-кишечный тракт человека вызывать инвазивные ин-

фекции. Гистологические исследования при развитии инвазивного кандидоза выявили наибольшую тропность гриба к тканям почек (мозговой слой, корковый слой, канальцы), миокарда и печени, в пораженных участках которых наблюдаются многочисленные скопления почкующихся дрожжевых клеток сферической формы, диаметром 2–5 мкм, и вытянутых клеток длиной до 8 мкм. При генерализованных процессах патологические изменения выходят за пределы органов, распространяясь по сосудам, затем по межклеточным пространствам, вызывая нейтрофильную инфильтрацию, некроз и лизис тканей. Реже патологические очаги формируются в головном мозге, легких, селезенке и других органах. В 30 % случаев, помимо грибов, в тканях присутствуют бактерии, преимущественно кокки. Инвазивный кандидоз, вызванный *C. auris* связан с проведением медицинских манипуляций и процедур. Его основными формами являются:

- глубоко локализованный кандидоз (поражение любых внутренних органов, особенно часто мочеполювого тракта);

- внутрибрюшинный кандидоз;

- генерализованные процессы - кандидемия и диссеминированный кандидоз с формированием вторичных очагов (миокардиты, менингиты, инфекции костей, пневмонии и др.); наиболее часто они возникают при катетеризации сосудов, мочевого пузыря (например, катетер-ассоциированный сепсис, катетер-ассоциированные поражения мочеполовой системы) [14, 30–32].

C. auris может проникать в кровеносное русло молниеносно. Такая высокая инвазионная активность *C. auris* связана с устойчивостью штаммов к биологически активным белкам организма, и способностью продуцировать ряд литических ферментов и формировать биопленку. Клиническая картина неспецифична и определяется поражением того или иного органа; течение болезни тяжелое. Гнойные поражения внутренних органов сопровождаются сильной интоксикацией, нарушением сознания, полиорганной недостаточностью. Летальность от инвазивных кандидозов достигает 30–70 %, в зависимости от основного состояния пациента, возраста, клинического ведения инфекции, резистентности *C. auris* к АМП [33, 34].

Механизмы резистентности *Candidozyma auris* к АМП. Нарастающая множественная и экстремальная резистентность *C. auris* к основным группам антимикотиков является серьезной проблемой в терапии данного вида кандидоза и представляет значительную опасность для жизни пациента и общественного здравоохранения [35].

Несмотря на наличие у *C. albicans*/*C. glabrata* и *C. auris* общих молекулярных механизмов, детерминирующих устойчивость к АМП, набор генов, белки которых участвуют в формировании резистентности, у этих видов различен.

Приобретение лекарственной устойчивости обуславливает значительная часть генома *C. auris* (в том числе major facilitator – факторы транскрипции), в результате чего патоген быстро адаптируется к азолам и другим АМП, повышая свою минимальную ингибирующую концентрацию против этих препаратов. Почти все изоляты *C. auris* (до 90 %) устойчивы к флуконазолу (за исключением восточно-азиатской клады, в значительной

степени сохраняющей чувствительность), половина изолятов (53 %) – к вориконазолу, 4,2–35 % – к амфотерицину В. Только эхинокандины (каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин) способны ингибировать большинство изолятов *C. auris*. В целом более 40 % штаммов проявляют множественную устойчивость (к двум классам антимикотиков), 10 % панрезистентны. С этим сопряжен высокий риск неэффективности лечения, что влечет за собой повышение летальности [30, 36, 37].

Устойчивость *C. auris* к антимикотикам может быть обусловлена различными механизмами (табл. 2) [10, 15, 20, 38, 39]:

1. Мутации в генах, кодирующих лекарственную мишень, т. е. вещество, на которое воздействуют различные классы антимикотиков (например, для азолов – ланостерол-14 α -деметилаза (ERG11) и дельта(7)-стерол 5(6)-десатураза (ERG3), для эхинокандинов – β 1,3-глюкан-синтетаза (FKS1)), что соответственно приводит к изменению мишени и неэффективности воздействия АМП.

2. Повышающая регуляция (сверхэкспрессия) генов, ответственных за синтез лекарственной мишени. Следствием этого является увеличение концентрации целевого вещества в клетке и неспособность АМП в используемой дозе инактивировать все синтезированные молекулы.

3. Активация работы эффлюксных помп, регулирующих процесс проникновения и выведения АМП в клетку и обратно. Белки эффлюкса (транспортеры), отвечающие за транспорт веществ, кодируются генами CDR1, CDR2 (Cerebellar degeneration-related-1,2 – гены суперсемейства АТФ-связывающих кассетных транспортеров) и геном MDR1 (Multiple Drug Resistance 1 – ген суперсемейства мембранных транспортеров). У *C. auris* наблюдается диверсификация (расширение набора) транспортеров по сравнению с другими видами кандид за счет появления уникальных альтернативных белков. Гиперэкспрессия указанных генов приводит к интенсивному выведению антимикотиков из клетки микромицетов.

4. Формирование биопленок:

- наличие в составе биопленок внеклеточного вещества – полисахаридного матрикса, содержащего глюкан (мощный барьер, задерживающий молекулы АМП);

- восстановление состава биопленки после окончания действия антимикотиков за счет присутствия метаболически неактивных клеток-персистеров грибов;

- выраженная гиперэкспрессия CDR1, CDR2, MDR1.

1. Азолы – наиболее представительная группа антимикотиков, используемая для терапии поверхностных и инвазивных микозов, вызванных микромицетами рода *Candida*. Устойчивость *C. auris* к азолам, преимущественно к флуконазолу, связана с рядом причин [40, 41]:

2. Мутации в гене *ERG11* (ERGosterol biosynthesis 11). *ERG11* кодирует синтез фермента семейства цитохромов – ланостерол-14 α -деметилазы, необходимого для синтеза эргостерола клеточной мембраны кандид; замена аминокислот *ERG11* в результате трех мутаций в «горячих точках» (Y132F, K143R, F126T) ведёт к появлению изоформы фермента-мишени CYP1A2 и нарушению аффинитета фермента

к азолам. Мутации в гене *ERG3*, ведут к изменению путей биосинтеза эргостерола (создание «обходных путей» метаболизма).

3. Повышающая регуляция *ERG11* (мутации типа GOF в Upe2 в факторах транскрипции), приводящая к усилению биосинтеза эргостерола.
4. Повышающая регуляция *CDR1*, *CDR2*, *MDR1* - гиперэкспрессия генов, кодирующих транспортные белки (АТФ-связывающая кассета ABC, основные суперсемейства фасилитаторов MFS) и насосы обратного оттока АМП (эффлюксная помпа).
5. Элиминация экспрессии гена *FUR1* – репрессора гена, кодирующего мембранный белок-транспортер ионов металлов.

Эхинокандины – новейший класс антимикотиков. Механизмы резистентности *C. auris* к эхинокандину менее изучены, их связывают преимущественно с мутациями гена *FKS1/2*, кодирующего каталитическую субъединицу фермента 1,3-бета-глюкансинтазы – целевую мишень для этой группы АМП. Мутации в HS участках этих генов приводят к аминокислотным модификациям β-1,3-D-глюкансинтазы и соответственно снижению активности эхинокандинов в несколько десятков или даже тысяч раз. Второй выявленный механизм связан с гиперэкспрессией генов, кодирующих насосы оттока АМП в клеточной стенке гриба (*CDR2p*) [42].

Резистентность к полиенам, в том числе к амфотерицину В, встречается редко, и механизмы ее возникновения изучены недостаточно. По-видимому, она обусловлена мутациями в генах, участвующих в биосинтезе эргостерола, и соответственно повышением содержания аналогов эргостерола в устойчивых штаммах (изменение «мишени»). Существуют альтернативные механизмы, связанные с миссенс-мутациями в генах, гомологичных гену фактора транскрипции *Flo8* *C. albicans*, в частности, 4 новые несинонимичные мутации (миссенс-мутации), приводящие к активации транскрипции генов, связанных с образованием биопленок. Выявлена экспрессия генов мембранных транспортеров с усилением регуляции *CDR1* и *CDR2*.

Механизмы устойчивости к флуцитозину связаны с мутациями *FCY1*, *FUR1*, *ADE17*, и отсутствием *FUR11* [43,44].

Приобретенная резистентность *C. auris* может быть обусловлена не только длительным контактом гриба с АМП в организме хозяина, но и с воздействием антимикотиков на природные штаммы во внешней среде, например, при содержании АМП в сточных водах ЛПУ. Этот феномен может привести к быстрому распространению штаммов с лекарственной устойчивостью [40].

Клинические изоляты *C. auris*, принадлежащие к разным кладам, обладают различной степенью вирулентности и резистентности к антимикотикам. Изоляты японской линии маловирулентны и чувствительны к антифунгальной терапии,

инфицирование изолятами индопакистанской клады, характеризующейся тотальной резистентностью к флуконазолу, в 30–60 % случаев приводит к летальному исходу [40, 45, 46].

Принципы клинической лабораторной диагностики инфекций, вызванных *C. auris*. Важной проблемой в рутинной работе микробиологических лабораторий является отсутствие возможности использования адекватных способов идентификации возбудителя, позволяющих отличить *C. auris* от представителей рода *Candida*. Для этого рекомендованы следующие молекулярно-биологические методы:

Полимеразная цепная реакция в режиме реального времени (ПЦР Real-time) с использованием платформы быстрой ПЦР Biosystems 7500, в которой в качестве положительного контроля используют геномную ДНК. ДНК получают из чистой культуры *C. auris* B11220 каждые 6 месяцев и хранят при температуре -20° С. Для количественного определения используют флюоресцентные красители, интеркалирующие в двуцепочечные молекулы ДНК, и модифицированные олигонуклеотиды (ДНК-зонды), флюоресцирующие после гибридизации с комплементарными участками ДНК (*FAM* и *Sy3* соответственно).

Таргетное секвенирование по Сэнгеру региона ITS (рибосомальных внутренних транскрибируемых спейсеров - internal transcribed spacer) и/или домена D₁-D₂ большой субъединицы LSU рибосомальной ДНК 28s. Исследование характеризуется специфичностью до

Таблица 2

Механизмы лекарственной устойчивости *Candidozyma auris*

Группы анти-микотиков	Механизм действия антимикотика на микромицеты	Механизмы развития резистентности	% резистентных штаммов
Азолы: производные имидазола (I поколение); триазола (II поколение)	Ингибирование цитохром P450-зависимых ферментов, ведущее к блокаде синтеза эргостерола и нарушению целостности мембраны клетки гриба	Мутация в генах <i>ERG11</i> (ланостерол-14-альфа-деметилаза) с аминокислотными заменами F105L и K143R. Эффлюкс-механизм. Клеточная агрегация. Формирование биопленок.	53-90% (за исключением восточно-азиатской клады)
Полиены	Связывание с эргостеролом клеточной мембраны грибов, нарушение ее целостности, образование в мембране пор, через которые происходит потеря цитоплазматического содержимого - клеточных макромолекул и ионов, лизис клетки.	Миссенс-мутации в генах, гомологичных гену фактора транскрипции (<i>Flo8</i>) <i>C. albicans</i> . Мутации в генах <i>FCY1</i> , <i>FUR1</i> , <i>ADE17</i> . Элиминация экспрессии гена <i>FUR1</i> . Формирование биопленок.	4,2-35%
Эхинокандины (системные)	Блокада синтеза бета-(1,3)-D-глюкана, приводящая к нарушению образования клеточной стенки.	Мутация в гене <i>FKS1</i> (кодирует 1,3-бета-глюкансинтазу) и <i>FKS2</i> . Формирование биопленок.	До 5%
Фторированные пиримидины (флуцитозин) (системные)	Внедрение в ядро клетки гриба в качестве пиримидинового аналога с помощью цитозинпермеазы, трансформация флуцитозина во фторурацил под действием цитозинпермеазы, нарушение фторурацилом синтеза нуклеиновых кислот и белков клетки микромицет.	Мутации в генах <i>FCY1</i> , <i>FUR1</i> , <i>ADE17</i> . Элиминация экспрессии гена <i>FUR1</i> .	До 47%

100% и считается «золотым стандартом» диагностики инфекции *C. auris*.

Физико-химический метод масс-спектрометрии (матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация (MALDI-ToF)). Не во все справочные базы данных прибора MALDI-ToF включена информация об основных филогенетических кладах (клады I-IV). Точная идентификация *C. auris* возможна с помощью:

- Bruker Biotyper торговой марки MALDI-ToF с использованием обновленной системной библиотеки MALDI Biotyper CA (версия П. 4) или библиотек «только для исследовательского использования» (версии 2014 и более поздние);

- bioMérieux VITEK (MALDI-ToF) MS с использованием IVD v3.2 или их библиотек «только для исследовательских целей» (с базой данных Saramis версии 4.14 и обновлением *Saccharomycetaceae*).

Существует бесплатная онлайн-база данных MALDI по редким и необычным патогенам – MicrobeNet [47–49].

Материально-техническое оснащение многих лабораторий пока не позволяет внедрить эти достаточно дорогостоящие методы, а информированность врачей-микробиологов о *C. auris* невысока. В рутинной практике лабораторий широко используются общепринятые фенотипические методы идентификации дрожжей, имеющие недостаточную чувствительность и специфичность – автоматические микробиологические анализаторы (с картами идентификации Vitek 2 YST, BD Phoenix, МикроСкан и др.), микротест-системы API (20C, ID 32C) для биохимической идентификации, культуральный метод [2, 6, 50].

Среди общепринятых методов более высокой степенью точности отличается культуральное исследование. Оно основано на выделении чистой культуры грибов на дифференциально-селективных, хромогенных и комбинированных (CHROMagar + Pal's agar) средах, где формируются полиморфные колонии, различающиеся по цвету (белые, розовые, красные или фиолетовые). Отличительной особенностью *C. auris* от близких видов, особенно *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis*, является отсутствие образования гифов или псевдогифов на неселективных средах (агар из кукурузной муки), способность расти при температуре 40–42° С, образовывать агрегаты (скопления клеток) [9, 13, 51].

При любых фенотипических исследованиях регистрируется высокий процент ошибочной идентификации *C. auris* в качестве близких видов – комплекса *C. haemulonii*, включающего *C. haemulonii sensu Stricto* (группа 1), *C. haemulonii var. vulnera*, *C. duobushaemulonii* (группа 2), *C. vulturna*, и вида *C. pseudohaemulonii*. В связи с этим культуральное исследование не должно использоваться в качестве единственного метода лабораторной диагностики. Целесообразным представляется при выделении и идентификации кандид в качестве *C. sake*, *C. famata*, *C. catenulate*, *C. lusitaniae*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* и вышеперечисленных близких по биохимическим свойствам видов, по возможности, направлять такие штаммы для подтверждения принадлежности к определенному виду на исследование в ПЦР или MALDI-ToF [2, 52].

С целью проведения рациональной антибиотикотерапии выделенные штаммы *C. auris* обязательно тести-

руют на чувствительность к антимикотикам. Для этого возможно использовать:

- метод разведений: CLSI (M27-A4) / EUCAST (E.DEF 7.3.1., 01.2017);

- методики на основе диффузии препарата в агар: диско-диффузионный метод (CLSI M44-A2); определение минимальных ингибирующих концентраций градиентным методом (Е-тесты, bioMérieux, France);

- готовые тест-системы на основе колориметрии: Sensititre™ YeastOne™ (Великобритания);

- автоматизированную систему VITEK 2.

Разработаны способы не только фенотипического определения чувствительности *C. auris* к АМП. Существуют методы молекулярно-генетической регистрации характерных мутаций в генах *SNP*, *Fks*, обуславливающих резистентность грибов, с помощью ПЦР. Перспективным направлением является технология Luminex xMAP (метод мультиплексного анализа), основанная на проточной цитофлуориметрии микросфер из полистирола, маркированных красными и инфракрасными флуорофорами, лазерной детекции и цифровой обработке сигнала для определения в биологическом образце сразу нескольких различных биомолекул одного класса (ДНК, РНК или белков) [53–56].

Профилактика микозов, вызванных *C. auris*.

Борьба с потенциальной передачей *C. auris* является сложной задачей. В отличие от других опасных внутрибольничных патогенов, *C. auris* мало или совсем не известен медицинскому персоналу. Персонал медицинских учреждений должен быть проинформирован о *C. auris*, в частности, о его опасности, возможности передачи через прямой и непрямой контакт, важности использования средств индивидуальной защиты, гигиены рук, дезинфекции поверхностей и оптимального обращения с медицинскими приборами вблизи пациента, о риске множественной резистентности возбудителя. Должен быть обучен не только медицинский персонал отделения, в котором выявлен больной, но и персонал смежных отделений по уходу за пациентами (радиологические отделения, врачи-консультанты, врачи общей практики, физиотерапевты и др.).

Основными направлениями по предотвращению риска развития инвазивных микозов, вызванных *C. auris*, являются:

- ограничение распространения возбудителя в условиях стационара путем изоляции пораженного пациента и соблюдения мер предосторожности при контакте и очистке оборудования и среды, контактирующей с ним, проведение скрининга всех пациентов в отделении, где произошла потенциальная передача инфекции;

- уменьшение факторов риска развития резистентности при соблюдении принципов рациональной фармакотерапии (в том числе, использование противогрибковой терапии только в том случае, если *C. auris* связан с клинически значимой инфекцией, использование АМП после определения чувствительности возбудителя к ним лабораторными методами) и разработка новых противогрибковых препаратов, особенно с антибиопленочной активностью;

- уменьшение частоты инвазивных вмешательств, сокращение времени пребывания в стационаре;

- идентификация изолятов *Candida spp.* из биосубстратов пациентов и объектов окружающей среды на-

дежными методами:

– проведение эпидемиологического надзора за *C. auris* для выявления источников и путей передачи инфекции, особенностей распространения отдельных клад.

Экологический скрининг и тестирование медперсонала на наличие *C. auris* не показал существенных результатов в предотвращении распространения данного микоза.

У пациентов с микозами, вызванными *C. auris*, имеющими неблагоприятный преморбидный фон, создаются условия для возникновения рекуррентных инфекций. Своевременная вакцинация лиц с коморбидными состояниями представляется одним из важных направлений профилактики ИСМП [7, 31, 55–58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Появление эмерджентного патогена – *Candidozyma auris*, вызывающего тяжелые формы ИСМП с летальностью, достигающей 70 %, вызывает опасение среди клиницистов всего мира. Этот патоген, впервые выделенный в 2008 г. в Токио из слухового прохода 70-летней пациентки, до 2015 г. считался редким возбудителем и был наиболее распространен в Индии и Северной Америке. Сейчас он активно распространяется по всему миру и уже зарегистрирован в 47 странах 5 континентов. Вид *C. auris* имеет ряд необычных для грибов рода *Candida* особенностей. Во-первых, это набор уникальных факторов патогенности, устойчивость к осмотическому и высокотемпературному стрессу, отсутствие активации факторов врожденного иммунитета хозяина, которые обуславливают высокий потенциал к генерализации инфекции – молниеносному распространению в организме пациента с развитием сепсиса, поражения внутренних органов и полиорганной недостаточности. Во-вторых, множественная и экстремальная лекарственная устойчивость патогена к основным группам антимикотиков, создающая чрезвычайные трудности лечения. В-третьих, высокая устойчивость к факторам окружающей среды, дезинфектантам и способность быстро формировать биопленки, создающие условия для колонизации любых поверхностей в стационарах (включая медицинские изделия) и биотопов человека, и для постоянной циркуляции в больничной среде. Такие свойства *C. auris* обуславливают высокую госпитальную летальность от вызываемых данным грибом инвазивных микозов. В подавляющем большинстве случаев они поражают пациентов при наличии факторов риска: на фоне коморбидного состояния самого пациента (сахарный диабет, хроническая болезнь почек, первичные иммунодефициты, пневмония при COVID-19, ранее проведенная спленэктомия и др.), применения инвазивных медицинских процедур и устройств, медикаментозного лечения, приводящего к развитию вторичных иммунодефицитов. Серьезную проблему представляет трудность идентификации возбудителя с помощью общепринятых фенотипических методов, не позволяющих дифференцировать *C. auris* от многих видов *Candida*. Рекомендуемые методы, позволяющие корректно установить видовую принадлежность гриба – MALDI-ToF масс-спектрометрия, ПЦР-PB, таргетное секвенирование по Сэнгеру, домена D₁-D₂ U рибосомальной ДНК, – не всегда доступны для лабораторий,

что приводит к ошибочной идентификации патогена. Учитывая имеющийся комплекс проблем, актуальными направлениями борьбы с микозами, вызванными *C. auris*, являются соблюдение принципов рациональной фармакотерапии, разработка новых антимикотиков, особенно с антибиопленочной активностью, усовершенствование лабораторной базы для полноценной идентификации патогена.



ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 3-12, 15-21, 23, 25-27, 30-39, 42-47, 49-56, 58, 59 см. REFERENCES)

- Иванов А.А., Куличенко Т.В. *Candida auris*: проблемы диагностики и лечения. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19(1): 20-5. DOI: 10.15690/vsp.v19i1.2081.
- Игнатова Н.И., Заславская М.И., Александрова Н.А., Лапшина А.А., Махрова Т.В., Лукова О.А. Сравнительная оценка ферментативной и биоцидной активности *Candida auris* и *Candida albicans*. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2023; 100(3): 203-09. DOI: 10.36233/0372-9311-301.
- Босак И.А., Выборнова И.В., Н.С., Чилина Г.А., Оганесян Э.Г., Венчакова В.В., Паршикова Е.Г. и др. Вирулентность и особенности патогенеза диссеминированного кандидоза, обусловленного штаммами *Candida auris* с различной фосфолипазной активностью, в экспериментальной модели. *Проблемы медицинской микологии*. 2023; 25(4): 52-8. DOI: 10.24412/1999-6780-2023-4-52-58.
- Черненко Т.В. *Candida auris* - новый возбудитель внутрибольничных инфекций. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2024; 13(2): 258-63. DOI: 10.23934/2223-9022-2024-13-2-258-263.
- Оганесян Э.Г., Выборнова И.В., Ковыркин С.В., Тараскина А.Е., Мошквич И.Р., Богомолова Т.С. и др. Изоляты *Candida auris* от пациентов с COVID-19: идентификация, резистентность к противогрибковым препаратам. *Проблемы медицинской микологии*. 2021; 23(3): 72-7. DOI: 10.24412/1999-6780-2021-3-72-77.
- Харсеева Г.Г., Тюкавкина С.Ю., Миронов А.Ю. Дифтерия: характеристика возбудителя и лабораторная диагностика (лекция). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65(11): 699-706. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-11-699-706
- Харсеева Г.Г., Воронина Н.А., Тюкавкина С.Ю. Влияние *Corynebacterium non diphtheriae* на функциональную активность и апоптоз макрофагов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2014; 6: 96-100.
- Васильева Н.В., Тараскина А.Е. Формирование резистентности к азолам клинического изолята *Candida auris* - возбудителя кандидемии. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2020; 9(2): 70-6. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-70-76.
- Пчелин И.М., Рябинин И.А., Сташук А.А., Выборнова И.В., Чилина Г.А., Добродеева В.С. и др. Генетический полиморфизм ERG11 клинических изолятов *Candida albicans*: теоретические и практические аспекты. *Проблемы медицинской микологии*. 2020; 22(3): 36-42. DOI: 10.24412/1999-6780-2020-3-36-42.
- Анисимова А.С., Полевая М.В., Аронова Н.В., Цимбалистова М.В., Павлович Н.В. Особенности идентификации грибов рода *Candida* с помощью масс-спектрометрического анализа (MALDI-ToF MS). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67(4): 244-9. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-4-244-249.
- Костинов М.П., ред. Вакцинопрофилактика COVID-19 у пациентов с коморбидными заболеваниями: Руководство для врачей. М.: Группа МДВ; 2022.
- Баранцевич Н.Е., Леванова В.В., Баранцевич Е.П. Региональные особенности распространения *Candida auris*. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2021; 23(2): 117-25. DOI: 10.36488/cmasc.2021.2.117-125.



REFERENCES

- Silva I., Miranda I.M., Costa-de-Oliveira S. Potential environmental reservoirs of *Candida auris*: A Systematic review. *J. Fungi (Basel)*.

- 2024; 10(5): 336. DOI: 10.3390/jof10050336.
2. Ivanov A.A., Kulichenko T.V. *Candida auris*: problems in diagnostics and management. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2020; 19(1): 20-5. DOI: 10.15690/vsp.v19i1.2081. (in Russian)
3. Liu F., Hu Z.D., Zhao X.M., Zhao W.N., Feng Z.X., Yurkov A. et al. Phylogenomic analysis of the *Candida auris*-*Candida haemuli* clade and related taxa in the Metschnikowiaceae, and proposal of thirteen new genera, fifty-five new combinations and nine new species. *Persoonia*. 2024; 52: 22-43. DOI: 10.3767/persoonia.2024.52.02.
4. Lyman M., Forsberg K., Sexton D.J. et al. Worsening Spread of *Candida auris* in the United States, 2019 to 2021. *Ann. Intern. Med.* 2023; 176(4): 489-95. DOI: 10.7326/M22-3469.
5. Chow N.A., Muñoz J.F., Gade L., Berkow E.L., Li X., Welsh R.M. et al. Tracing the evolutionary history and global expansion of *Candida auris* using population genomic analyses. *mBio*. 2020; 11(2): e03364-19. DOI: 10.1128/mBio.03364-19.
6. Kohlenberg A., Struelens M.J., Monnet D.L. et al. The *Candida Auris* Survey Collaborative Group. *Candida auris*: epidemiological situation, laboratory capacity and preparedness in European Union and European Economic Area countries, 2013 to 2017. *Euro. Surveill.* 2018; 23(13):18-00136. DOI: 10.2807/1560-7917.
7. Ahmad S., Alfouzan W. *Candida auris*: epidemiology, diagnosis, pathogenesis, antifungal susceptibility, and infection control measures to combat the spread of infections in healthcare facilities. *Microorganisms*. 2021; 9(4): 807. DOI: 10.3390/microorganisms9040807.
8. Mathur K., Singh B., Puria R., Nain V. In silico genome wide identification of long non-coding RNAs differentially expressed during *Candida auris* host pathogenesis. *Arch. Microbiol.* 2024; 206(6): 253. DOI: 10.1007/s00203-024-03969-7.
9. Suphavitai C., Ko K.K.K., Lim K.M., Tan M.G., Boonsimma P., Chu J.J.K. et al. Detection and characterisation of a sixth *Candida auris* clade in Singapore: a genomic and phenotypic study. *Lancet Microbe*. 2024; 5(9): 100878. DOI: 10.1016/S2666-5247(24)00101-0.
10. Muñoz J.F., Gade L., Chow N.A., Loparev V.N., Juieng P., Berkow E.L., Farrer R.A., Litvintseva A.P., Cuomo C.A. Genomic insights into multidrug-resistance, mating and virulence in *Candida auris* and related emerging species. *Nat. Commun.* 2018; 9(1): 5346. DOI: 10.1038/s41467-018-07779-6.
11. Borman A.M., Szekely A., Johnson E.M. Comparative pathogenicity of United Kingdom isolates of the emerging pathogen *Candida auris* and other key pathogenic *Candida* species. *mSphere*. 2016; 1(4): e00189-16. DOI: 10.1128/mSphere.00189-16.
12. Sherry L., Ramage G., Kean R., Borman A., Johnson E.M., Richardson M.D., Rautemaa-Richardson R. Biofilm-forming capability of highly virulent, multidrug-resistant *Candida auris*. *Emerg. Infect. Dis.* 2017; 23(2): 328-31. DOI: 10.3201/eid2302.161320.
13. Ignatova N.I., Zaslavskaya M.I., Aleksandrova N.A., Lapshina A.A., Makhrova T.V., Lukova O.A. Comparative evaluation of enzyme and biocidal activity *Candida auris* and *Candida albicans*. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2023; 100(3): 203-9. DOI: 10.36233/0372-9311-301 (in Russian)
14. Bosak I.A., Vybornova I.V., Chilina G.A., Oganessian E.G., Venchakova V.V., Parshikova E.G. et al. Virulence and pathogenesis features of disseminated candidiasis caused by *Candida auris* strains with different phospholipase activities in an experimental model. *Problemy meditsinskoy mikologii*. 2023; 25(4): 52-8. DOI: 10.24412/1999-6780-2023-4-52-58. (in Russian)
15. Kean R., Ramage G. Combined antifungal resistance and biofilm tolerance: the global threat of *Candida auris*. *mSphere*. 2019; 4(4): e00458-19. DOI: 10.1128/mSphere.00458-19.
16. Johnson C.J., Davis J.M., Huttenlocher A., Kernien J.F., Nett J.E. Emerging fungal pathogen *Candida auris* evades neutrophil attack. *mBio*. 2018; 9(4): e01403-18. DOI: 10.1128/mBio.01403-18.
17. de Cássia Orlandi Sardi J., Silva D.R., Soares Mendes-Giannini M.J., Rosalen P.L. *Candida auris*: Epidemiology, risk factors, virulence, resistance, and therapeutic options. *Microb. Pathog.* 2018; 125: 116-21. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.09.014.
18. García-Bustos V., Ruiz-Saurí A., Ruiz-Gaitán A., Sigona-Giangreco I.A., Cabañero-Navalon M.D., Sabalza-Baztán O. et al. Characterization of the differential pathogenicity of *Candida auris* in a *Galleria mellonella* infection model. *Microbiol. Spectr.* 2021; 9(1): e0001321. DOI: 10.1128/Spectrum.00013-21.
19. Eix E.F., Nett J.E. *Candida auris*: epidemiology and antifungal strategy. *Annu. Rev. Med.* 2025; 76: 57-67. DOI: 10.1146/annurev-med-061523-021233.
20. Chowdhary A., Jain K., Chauhan N. *Candida auris* genetics and emergence. *Annu. Rev. Microbiol.* 2023; 77(1): 583-602. DOI: 10.1146/annurev-micro-032521-015858.
21. Horton M.V., Johnson C.J., Kernien J.F., Patel T.D., Lam B.C., Cheong J.Z.A. et al. *Candida auris* forms high-burden biofilms in skin niche conditions and on porcine skin. *mSphere*. 2020; 5(1): e00910-19. DOI: 10.1128/mSphere.00910-19.
22. Chernen'kaya T.V. *Candida auris* - a new pathogen of nosocomial infections. *Zhurnal imeni N.V. Sklifosovskiy «Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'»*. 2024; 13(2): 258-63. DOI: 10.23934/2223-9022-2024-13-2-258-263. (in Russian)
23. Khari A., Biswas B., Gangwar G., Thakur A., Puria R. *Candida auris* biofilm: a review on model to mechanism conservation. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* 2023; 21(3):295-308. DOI: 10.1080/14787210.2023.2179036.
24. Oganessian E.G., Vybornova I.V., Kovyrshin S.V., Taraskina A.E., Moshkevich I.R., Bogomolova T.S. et al. *Candida auris* isolates from patients with COVID-19: identification, resistance to antifungal drugs. *Problemy meditsinskoy mikologii*. 2021; 23(3):72-7. DOI: 10.24412/1999-6780-2021-3-72-77. (in Russian)
25. Asadzadeh M., Mokaddas E., Ahmad S., Abdullah A.A., de Groot T., Meis J.F., Shetty S.A. Molecular characterisation of *Candida auris* isolates from immunocompromised patients in a tertiary-care hospital in Kuwait reveals a novel mutation in FKS1 conferring reduced susceptibility to echinocandins. *Mycoses*. 2022; 65(3): 331-43. DOI: 10.1111/myc.13419.
26. Rodriguez J.Y., Le Pape P., Lopez O., Esquea K., Labiosa A.L., Alvarez-Moreno C. *Candida auris*: A latent threat to critically ill patients with coronavirus disease 2019. *Clin. Infect. Dis.* 2021; 73(9): e2836-e2837. DOI: 10.1093/cid/ciaa1595.
27. Narbayev Z., Narbayev K. Fungal diseases of upper respiratory tract. *International Bulletin of Applied Science and Technology Articles*. 2025; 5 (2): 141-7. DOI: 10.5281/zenodo.14850015.
28. Kharseeva G.G., Tyukavkina S.Yu., Mironov A.Yu. Diphtheria: characteristics of the pathogen and laboratory diagnostics (lecture). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*, 2020; 65(11): 699-706. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-11-699-706. (in Russian)
29. Kharseeva G.G., Voronina N.A., Tyukavkina S.Yu. Effect of *Corynebacterium non diphtheriae* on functional activity and apoptosis of macrophages. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i Immunobiologii*. 2014; 6: 96-100. (in Russian)
30. Bing J., Du H., Guo P., Hu T., Xiao M., Lu S. et al. *Candida auris*-associated hospitalizations and outbreaks, China, 2018-2023. *Emerg. Microbes Infect.* 2024; 13(1): 2302843. DOI: 10.1080/22221751.2024.2302843.
31. Al Ajmi J.A., Malik A., Nafady-Hego H., Hanana F., Abraham J., Garcell H. et al. Spectrum of infection and outcomes in individuals with *Candida auris* infection in Qatar. *PLoS One*. 2024; 19(5): e0302629. DOI: 10.1371/journal.pone.0302629.
32. Cortegiani A., Misseri G., Fasciana T., Giammanco A., Giarratano A., Chowdhary A. Epidemiology, clinical characteristics, resistance, and treatment of infections by *Candida auris*. *J. Intensive Care*. 2018; 6: 69. DOI: 10.1186/s40560-018-0342-4.
33. Briano F., Magnasco L., Sepulcri C., Dettori S., Dentone C., Mikulska M. et al. *Candida auris* candidemia in critically ill, colonized patients: cumulative incidence and risk factors. *Infect. Dis. Ther.* 2022; 11(3): 1149-60. DOI: 10.1007/s40121-022-00625-9.
34. Truiz-Gaitán A., Martínez H., Moret A.M., Calabuig E., Tasiás M., Alastruay-Izquierdo A. et al. Detection and treatment of *Candida auris* in an outbreak situation: risk factors for developing colonization and candidemia by this new species in critically ill patients. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* 2019; 17(4): 295-305. DOI: 10.1080/14787210.2019.1592675.
35. Frías-De-León M.G., Hernández-Castro R., Vite-Garín T., Arenas R., Bonifaz A., Castañón-Olivares L. et al. Antifungal Resistance in *Candida auris*: Molecular Determinants. *Antibiotics (Basel)*. 2020; 9(9): 568. DOI: 10.3390/antibiotics9090568.
36. Osei Sekyere J. *Candida auris*: a systematic review and metaanalysis of current updates on an emerging multidrug-resistant pathogen. *Microbiologyopen*. 2018; 7(4): e00578. DOI: 10.1002/mbo3.578.
37. Muñoz J.F., Gade L., Chow N.A., Loparev V.N., Juieng P., Berkow E.L. et al. Genomic insights into multidrug-resistance, mating

- and virulence in *Candida auris* and related emerging species. *Nat. Commun.* 2018; 9(1): 5346. DOI: 10.1038/s41467-018-07779-6.
38. Kean R., Delaney C., Sherry L., Borman A., Johnson E.M., Richardson M.D. et al. Transcriptome assembly and profiling of *Candida auris* reveals novel insights into biofilm-mediated resistance. *mSphere*. 2018; 3(4): e00334-18. DOI: 10.1128/mSphere.00334-18.
 39. Rabaan A.A., Eljaaly K., Alfouzan W.A., Mutair A.A., Alhumaid S., Alfaraj A.H. et al. Psychogenetic, genetic and epigenetic mechanisms in *Candida auris*: Role in drug resistance. *J. Infect. Public. Health*. 2023; 16(2): 257-63. DOI: 10.1016/j.jiph.2022.12.012.
 40. Vasilyeva N.V., Taraskina A.E. The development of resistance to azoles of the clinical isolate *Candida auris* - the causative agent of candidaemia. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*. 2020; 9(2): 70-6. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-70-76. (in Russian)
 41. Pchelin I.M., Ryabinin I.A., Stashuk A.A., Vybornova I.V., Chilina G.A., Dobrodeeva V.S. et al. Genetic polymorphism of ERG11 clinical isolates of *Candida albicans*: theoretical and practical aspects. *Problemy meditsinskoy mikologii*. 2020; 22(3): 36-42. DOI: 10.24412/1999-6780-2020-3-36-42. (in Russian)
 42. Spruijtenburg B., Ahmad S., Asadzadeh M., Alfouzan W., Al-Obaid I., Mokaddas E., Meijer E.F.J., Meis J.F., de Groot T. Whole genome sequencing analysis demonstrates therapy-induced echinocandin resistance in *Candida auris* isolates. *Mycoses*. 2023; 66(12): 1079-86. DOI: 10.1111/myc.13655.
 43. Farid Chaabane I., Artan Graf I., Léonard Jequier I. and Alix T. Coste 2. Review of the mechanisms of antifungal drug resistance in the new pathogen *Candida auris*. *Front. Microbiol.* 2019; 29(10): 2788. DOI: 10.3389/fmicb.2019.02788.
 44. Castanheira M., Deshpande L.M., Rhomberg P.R., Carvalhaes C.G. Antimicrob Recent increase in *Candida auris* frequency in the SENTRY surveillance program: antifungal activity and genotypic characterization. *Agents Chemother.* 2024; 68(10): e0057024. DOI: 10.1128/aac.00570-24.
 45. Escandon P., Chow N.A., Caceres D.H., Gade L., Berkow E.L., Armstrong P. et al. Molecular epidemiology of *Candida auris* in Colombia reveals a highly related, countrywide colonization with regional patterns in amphotericin B resistance. *Clin. Infect. Dis.* 2019; 68(1): 15-21. DOI: 10.1093/cid/ciy411.
 46. Spruijtenburg B., Nobrega de Almeida Júnior J., Ribeiro F.C., Kemmerich K.K., Baeta K., Meijer E.F.J., de Groot T., Meis J.F., Colombo A.L. Multicenter *Candida auris* outbreak caused by azole-susceptible clade IV in Pernambuco, Brazil. *Mycoses*. 2024; 67(6): e13752. DOI: 10.1111/myc.13752.
 47. Vatanshenassan M., Boekhout T., Meis J.F., Berman J., Chowdhary A., Ben-Ami R., Sparbier K., Kostrzewa M. *Candida auris* identification and rapid antifungal susceptibility testing against echinocandins by MALDI-ToF MS. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2019; 9: 20. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00020Fu.
 48. Anisimova A.S., Poleeva M.V., Aronova N.V., Tsimbalistova M.V., Pavlovich N.V. Peculiarities of *Candida* yeast identification by mass spectrometric analysis (MALDI-ToF MS). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67(4): 244-9. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-4-244-249. (in Russian)
 49. Kwon Y.J., Shin J.H., Byun S.A. et al. *Candida auris* clinical isolates from south Korea: identification, antifungal susceptibility, and genotyping. *J. Clin. Microbiol.* 2019; 57(4): e01624-18. DOI: 10.1128/JCM.01624-18.
 50. Ambaraghassi G., Dufresne P.J., Dufresne S.F., Vallières É., Muñoz J.F., Cuomo C.A. et al. Identification of *Candida auris* by use of the updated Vitek 2 yeast identification system, version 8.01: a multilaboratory evaluation study. *Clin. Microbiol.* 2019; 57(11): e00884-19. DOI: 10.1128/JCM.00884-19.
 51. Fu L., Le T., Wang L., Guo H., Liu Z., Yang J., Chen Q., Hu J. Study on growth characteristics of *Candida auris* under different conditions in vitro and its *in vivo* toxicity. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2020; 40(7): 1049-55. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2020.07.21.
 52. Wang Q., Cheng S., Wang Y., Li F., Chen J., Du W. Global characteristics and trends in research on *Candida auris*. *Front. Microbiol.* 2023; 14: 1287003. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1287003.
 53. Ozmerdiven G.E., Irvem A., Cizmeci Z. Antifungal susceptibility testing and cluster analysis of *Candida auris* strains. *Clin. Lab.* 2024; 70(10). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2024.240317.
 54. Maphanga T.G., Mpenbe R.S., Naicker S.D., Govender N.P. *In vitro* antifungal activity of manogepix and other antifungal agents against South African *Candida auris* isolates from bloodstream infections. *Microbiol. Spectr.* 2022; 10(1): e0171721. DOI: 10.1128/spectrum.01717-21.
 55. Siopi M., Skliros D., Paranos P., Koumasi N., Flemetakis E., Pournaras S. Meletiadis pharmacokinetics and pharmacodynamics of bacteriophage therapy: a review with a focus on multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *J. Clin. Microbiol. Rev.* 2024; 37(3): e0004424. DOI: 10.1128/cmr.00044-24.
 56. Hsu C., Yassin M. Diagnostic approaches for *Candida auris*: A comprehensive review of screening, identification, and susceptibility testing. *Microorganisms*. 2025; 13(7): 1461. DOI: 10.3390/microorganisms13071461.
 57. Kostinov M.P., ed. COVID-19 Vaccination in patients with comorbidities: A Guide for doctors. Moscow: Gruppa MDV; 2022. (in Russian)
 58. Aldejohann A.M., Wiese-Posselt M., Gastmeier P., Kurzai O. Expert recommendations for prevention and management of *Candida auris* transmission. *Mycoses*. 2022; 65(6): 590-8. DOI: 10.1111/myc.13445.
 59. Jones C.R., Neill C., Borman A.M., Budd E.L., Cummins M., Fry C. et al. The laboratory investigation, management, and infection prevention and control of *Candida auris*: a narrative review to inform the 2024 national guidance update in England. *J. Med. Microbiol.* 2024; 73(5): 001820. DOI: 10.1099/jmm.0.001820.
 60. Barantsevich N.E., Levanova V.V., Barantsevich E.P. Regional spread of *Candida auris*. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2021; 23(2): 117-25. DOI: 10.36488/cmacc.2021.2.117-25. (in Russian)



ЭКОлаб

производитель диагностических наборов и лекарственных препаратов

ПЦР

ЭКО-преп

Набор реагентов «ЭКО-преп» предназначен для экстракции РНК/ДНК из биологического материала: сыворотка, плазма крови, цельная кровь и др. на основе метода precipitation с последующими отмывками для дальнейшего исследования методами амплификации нуклеиновых кислот (МАНК)



Выделение ДНК/РНК клеточных и микроорганизмов



Наличие одной отмывки значительно сокращает время анализа



Эффективность выделения ДНК/РНК не менее 95%

Каталожный номер

100.21.1/1

Количество реакций

100

Срок годности

12 месяцев



г. Электрогорск
ул. Буденного, д.1



ekolab.ru



ekolab-sbyt@mail.ru
8-800-333-33-47