

Видовое разнообразие и маркеры резистентности дрожжей рода *Candida* у коронапозитивных и коронанегативных больных с внебольничными пневмониями

*Н. В. АРОНОВА, Н. В. ПАВЛОВИЧ, М. В. ЦИМБАЛИСТОВА,
М. В. ПОЛЕЕВА, А. С. АНИСИМОВА, С. О. ВОДОПЬЯНОВ, А. К. НОСКОВ

ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Species Diversity And Resistance Markers of *Candida* Yeasts In COVID Positive and COVID Negative Patients With Community-Acquired Pneumonia

*NADEZHDA V. ARONOVA, NATALYA V. PAVLOVICH,
MARINA V. TSIMBALISTOVA, MARINA V. POLEEVA,
ANASTASIA S. ANISIMOVA, SERGEY O. VODOPYANOV, ALEXEY K. NOSKOV

Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation

Резюме

Актуальность. При новой коронавирусной инфекции на фоне снижения иммунного статуса пациентов и массивной антибактериальной терапии возрастает риск присоединения грибковой коинфекции, что приводит к осложнению течения основного заболевания и повышает риск неблагоприятного исхода. Поэтому для выбора адекватной схемы лечения больного необходимым является не только идентификация всех ассоциантов, вызывающих инфекционный процесс, но и обязательное определение их чувствительности к антибактериальным и противогрибковым препаратам.

Цель. Изучение видового состава грибковых ассоциантов у коронапозитивных и коронанегативных пациентов с внебольничными пневмониями (ВП) и определение спектра чувствительности/устойчивости дрожжей и дрожжеподобных грибов к антимикотическим препаратам.

Материал и методы. Исследован видовой состав грибковой микрофлоры в образцах мокроты от 723 пациентов с ВП, поступивших из ЛПО г. Ростова-на-Дону. Идентификацию выделенных культур проводили с помощью бактериологического и масс-спектрометрического методов. Чувствительность дрожжей к антимикотическим препаратам определяли диско-диффузионным методом.

Результаты. Установлено, что в образцах мокроты у пациентов с ВП в 31–32% случаев присутствуют дрожжи и дрожжеподобные грибы в этиологически значимых количествах. Выявлено 10 различных видов дрожжей и дрожжеподобных грибов. Превалирующим видом по количеству изолированных культур являлся *Candida albicans* (83%). При повторном исследовании коронапозитивных пациентов после их пребывания в стационаре выявлена тенденция к увеличению количества и интенсивности проявления кандидозных поражений. Более того, зарегистрирована смена видов кандид, что влечёт за собой изменение их чувствительности к противогрибковым препаратам. Результаты определения чувствительности грибов к антимикотикам показали высокий процент штаммов, устойчивых к флуконазолу.

Заключение. Полученные данные демонстрируют, что дрожжи и дрожжеподобные грибы являются доминирующими ассоциантами при осложнённых формах внебольничных пневмоний. В этой связи целесообразным представляется индивидуальное микробиологическое сопровождение больного в процессе его лечения с идентификацией всех возбудителей.

Ключевые слова: внебольничная пневмония; коронавирусная инфекция (COVID-19); дрожжи и дрожжеподобные грибы; чувствительность к антимикотическим препаратам

Для цитирования: Аронова Н. В., Павлович Н. В., Цимбалистова М. В., Полева М. В., Анисимова А. С., Водопьянов С. О., Носков А. К. Видовое разнообразие и маркеры резистентности дрожжей рода *Candida* у коронапозитивных и коронанегативных больных с внебольничными пневмониями. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 7–8: 38–44. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-38-44.

Abstract

Background. At the height of the novel coronavirus infection, the risk of fungal coinfection increases due to a decrease in the immune status of patients and massive antibacterial therapy, which leads to a complication in the course of the underlying disease and increases the risk of an unfavorable outcome. Therefore, it is necessary not only to identify all associ-

ates that cause the infectious process, but also to determine their sensitivity to antibacterial and antifungal drugs in order to select an adequate treatment regimen for a patient.

The aim of the study was to investigate the species composition of fungal associates in corona positive and corona negative patients with community-acquired pneumonia (CAP), as well as to determine the spectrum of sensitivity/resistance of yeasts and yeast-like fungi to antimycotic drugs.

Material and methods. The species composition of the fungal microflora in sputum samples from 723 patients with CAP, sent from a health care facility in Rostov-on-Don, was investigated. The isolated cultures were identified using bacteriological and mass spectrometric methods. The sensitivity of yeasts to antimycotic drugs was determined by disk-diffusion method.

Results. It has been established that yeast and yeast-like fungi were present in sputum samples in 31–32% of patients with CAP in etiologically significant quantities. 10 different types of yeast and yeast-like fungi were identified. *Candida albicans* was the predominant species in terms of the number of isolated cultures (83%). A re-examination of corona positive patients after their hospital stay revealed a tendency towards an increase in the number and intensity of manifestation of candidal lesions. Moreover, a change in *Candida* species has been registered, which entails a change in their sensitivity to antifungal drugs. A high percentage of strains resistant to fluconazole was identified after determining the sensitivity of fungi to antimycotics.

Conclusion. The data obtained demonstrate that yeast and yeast-like fungi are the dominant associates in complicated forms of CAP. In this regard, it seems appropriate to provide individual microbiological support to patients during their treatment with the identification of all pathogens.

Keywords: community-acquired pneumonia; coronavirus infection (COVID-19); yeast and yeast-like fungi; sensitivity to antimycotic drugs

For citation: : Aronova N. V., Pavlovich N. V., Tsimbalistova M. V., Poleeva M. V., Anisimova A. S., Vodopyanov S. O., Noskov A. K. Species diversity and resistance markers of *Candida* yeasts in COVID positive and COVID negative patients with community-acquired pneumonia. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66: 7–8: 38–44. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-38-44.

Введение

В последние годы появляется всё больше публикаций, посвящённых этиологической роли дрожжей и дрожжеподобных грибов в инфекционной патологии человека. И, если ещё недавно считалось, что наиболее частыми возбудителями оппортунистических инфекций являются такие виды дрожжей рода *Candida*, как *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, то сегодня описаны новые виды, например, *C. pseudohaemulonii* и *C. auris*, способные вызывать широкий спектр инфекций, особенно в условиях отделений интенсивной терапии [1]. Озабоченность вызывает и тот факт, что *C. auris* характеризуется высокой лекарственной устойчивостью к флуконазолу и сниженной чувствительностью к вориконазолу, каспофунгину и флуцитозину [1, 2]. Согласно данным индийских исследователей, за последние 5 лет *C. auris* превратилась в важный этиологический агент в больницах общего профиля и педиатрических центрах на севере и юге Индии, обуславливая от 8,6 до 30% случаев кандидемии [1]. Повышенной устойчивостью к антимикотическим препаратам обладают также другие виды — *C. glabrata*, *C. krusei* и *C. parapsilosis*. Необходимо отметить, что в современном мире удельный вес редких видов дрожжей постепенно увеличивается и происходит замещение наиболее часто выделяемых при микозах *C. albicans* другими более опасными видами [3]. При этом увеличение резистентности грибов к антимикотическим препаратам становится серьёзной клинической проблемой. Таким образом, точная идентификация дрожжей является важной составляющей диаг-

ностики инфекционных заболеваний и определяет стратегию лечения больных [4]. Особого внимания заслуживает и тот факт, что наблюдается увеличение случаев летального исхода от кандидоза, вызванное поздним началом адекватной антикандидозной терапии [5]. Сегодня для установления точной видовой принадлежности грибов, помимо традиционных культуральных и биохимических методов, находят применение современные молекулярно-генетические методы, такие как ПЦР-анализ, MALDI-TOF MS, полногеномный сиквенс. При сравнительном изучении информативности трёх методов идентификации дрожжей (секвенирование ДНК, MALDI-TOF MS и хромогенные среды) установлено, что секвенирование является наиболее эффективным методом идентификации, за которым следует метод масс-спектрометрии [6]. Оценка таксономического положения дрожжей с помощью хромогенного агара, хотя и проста в выполнении, не обеспечивает надёжную идентификацию, а время получения результатов составляет более 2 дней.

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции зарегистрировано резкое увеличение количества внебольничных пневмоний, вызванных вирусами, бактериями, грибами и их ассоциациями [7–9]. Более того, накапливаются сообщения о достаточно частом обнаружении различного вида грибов, которые при резком снижении иммунного статуса организма на фоне вирусной патологии колонизируют слизистые оболочки и различные органы человека [7, 10]. Яркой иллюстрацией этому могут служить последние данные о вспышке мукормикоза у боль-

Таблица 1. Количественные показатели и частота выделения грибковой микрофлоры у коронапозитивных и коронанегативных больных с внебольничными пневмониями

Table 1. Quantitative indicators and frequency of fungal microflora isolation in corona positive and corona negative patients with community-acquired pneumonia

Группы пациентов	Частота выделения штаммов, % (абс.)	
	Кандидоносительство, КОЕ $\leq 5 \times 10^3$ кл./мл	Этиологически значимые количества, КОЕ $\geq 10^4$ кл./мл
SARS-CoV-2 «+» ($n=399$)	18 (72)	32 (127)
SARS-CoV-2 «-» ($n=324$)	22 (71)	31 (102)

ных при эпидемии коронавирусной инфекции в Индии [11]. Некоторые авторы выражают озабоченность тем, что эта тяжёлая грибковая инфекция может появиться и в России. Подобные обстоятельства диктуют необходимость проведения грамотной лабораторной диагностики этиологии пневмонии с точной и достоверной идентификацией всех ассоциантов, включившихся в инфекционный процесс. Одним из важных факторов, помимо определения этиологических агентов, является фактор времени, так как от результатов исследования во многом зависит адекватность и эффективность схемы лечения больных. Использование для этих целей современных методов диагностики позволяет решить эти задачи.

Материал и методы

На базе ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора в августе (I этап) и декабре (II этап) 2020 г. проводилось бактериологическое исследование проб мокроты от 723 пациентов, поступивших из ЛПО г. Ростова-на-Дону с диагнозом внебольничная пневмония. Для изучения динамики изменения микробного пейзажа дополнительно исследованы 52 образца биологического материала от первично обследованных коронапозитивных пациентов после их пребывания в стационаре (через 6–10 дней после госпитализации и лечения). Биологический материал от больных доставляли в лабораторию не позднее 24 ч с момента его забора при условии хранения при 4°C [12].

У всех пациентов в мокроте или материале из носоглотки методом ПЦР определяли наличие РНК вируса SARS-CoV-2 с помощью набора «АмплиСенс Cov-Bat-FL» и набора для выделения РНК «РИБО-преп» (производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора РФ). Реакцию и учёт результатов проводили согласно рекомендациям производителя.

Бактериологическое исследование на наличие дрожжей или дрожжеподобных грибов выполняли в соответствии с регламентирующими документами [12, 13]. Для оценки видового и количественного состава микрофлоры мокроты проводили высевы из разведений 10^{-6} и 10^{-7} на различные диагностические среды (МПА, агар Сабуро, хромогенную среду HiCrome Candida Agar (HiMedia, Индия)) с последующим подсчётом количества колоний. За диагностические титры принимали $\geq 10^4$ КОЕ/мл (кандидоз) или $\leq 5 \times 10^3$ КОЕ/мл (кандидоносительство) [13].

Идентификацию чистых культур дрожжей и дрожжеподобных грибов проводили традиционными микробиологическими методами (окраска по Граму, морфология колоний, биохимическая активность, посев на хромогенные среды) и с помощью времяпролётной MALDI-TOF масс-спектрометрии. Получение белковых спектров исследованных культур выполняли с использованием масс-спектрометра Autoflex speed III (Bruker Daltonics, Германия) и программного обеспечения Flex Control, идентификацию — с помощью программы Biotyper 3.0. Уровень достоверности (Score) выше 2,3 свидетель-

ствовал о точной видовой идентификации. Пробоподготовку осуществляли методом экстракции белков этанолом и муравьиной кислотой [14].

Чувствительность выделенных культур дрожжевых и дрожжеподобных грибов к антимикотическим препаратам определяли диско-диффузионным методом, согласно инструкции производителей дисков.

Результаты и обсуждение

В процессе работы были обследованы 723 пациента с внебольничными пневмониями. Группа пациентов с подтверждённым COVID-19 составила 399 человек (SARS-CoV-2 «+»), а коронанегативных больных — 324 (SARS-CoV-2 «-»). При анализе микробного пейзажа мокроты больных пневмониями было изолировано в этиологически значимых количествах 179 штаммов условно патогенных бактерий и 229 штаммов грибов. При этом развитие кандидозного поражения лёгких у больных зарегистрировано в достаточно большом количестве случаев 31 и 32% вне зависимости от коронавирусной инфекции (табл. 1). Кроме того, у 18–22% пациентов, по показателям КОЕ, установлено кандидоносительство, которое на фоне интенсивной антибактериальной и гормональной терапии основного заболевания может создавать риск последующих кандидозных осложнений.

Следует отметить, что уже при первичном обращении за медицинской помощью у 50–53% пациентов в той или иной степени регистрировалась дрожжевая колонизация носоглотки и верхних дыхательных путей. При этом в обеих группах частота обнаружения грибов в диагностических количествах была выше по сравнению с выявлением кандидоносительства. Однако именно в группе пациентов с подтверждённой коронавирусной инфекцией разница между этими показателями была наибольшей. Следовательно, на фоне вирусной инфекции по сравнению с пневмониями другой этиологии быстрее развивается кандидозное поражение лёгких.

Идентификацию дрожжей проводили традиционными методами и с помощью MALDI-TOF MS с экстракцией белков этанолом и муравьиной кислотой. Результаты определения видовой принадлежности грибов и количество выделенных штаммов представлены в табл. 2.

Как следует из представленных данных, в группах SARS-CoV-2 «+» и SARS-CoV-2 «-» больных

Таблица 2. Видовое разнообразие дрожжевых и дрожжеподобных культур, изолированных из проб мокроты от коронапозитивных и коронанегативных больных с внебольничными пневмониями

Table 2. Species diversity of yeast and yeast-like cultures isolated from sputum samples from corona positive and corona negative patients with community-acquired pneumonia

Виды	Количество изолированных культур		Общее количество (n=723)
	Группы пациентов		
	SARS-CoV-2 «+» (n=399)	SARS-CoV-2 «-» (n=324)	
<i>C.albicans</i>	166	143	309
<i>C.tropicalis</i>	17	12	29
<i>C.krusei</i>	4	6	10
<i>C.glabrata</i>	4	4	8
<i>C.kefyr</i>	0	3	3
<i>C.dubliniensis</i>	1	2	3
<i>C.inconspicua</i>	2	0	2
<i>C.lusitaniae</i>	0	1	1
<i>C.guillermundii</i>	1	0	1
<i>Geotrichum capitatum</i>	4	2	6
Итого:	199	173	372

Примечание. Представлены обобщённые результаты по 2 этапам исследования.

Note. The generalized results of 2 stages of the study are presented in the table.

не выявлено значимых отличий по видовому составу грибковой микрофлоры. Спектр идентифицированных грибов включал 9 различных видов дрожжей р. *Candida* и 1 вид дрожжеподобных грибов *Geotrichum capitatum*. Подавляющее большинство (83%) из 372 изолированных штаммов представлено наиболее распространённым видом *C.albicans* и только 17% приходились на долю других видов. Кроме *C.albicans*, достаточно часто были изолированы другие виды — *C.tropicalis* (7,8%), *C.krusei* (2,7%) и *C.glabrata* (2,1%). Особого внимания заслуживает тот факт, что у некоторых пациентов зарегистрировано наличие одновременно нескольких видов дрожжей, например, *C.albicans*+*C.glabrata* или *C.albicans*+*C.krusei*. Учитывая их различную чувствительность к противогрибковым препаратам, полученные результаты обосновывают необходимость не только определения точного видового состава микробных ассоциаций, но и назначения адекватных схем лечения.

Для изучения динамики изменения микробного пейзажа у 52 коронапозитивных больных через 6–10 дней после первичного бактериологического обследования был проведён повторный анализ микрофлоры. Исследование показало, что у первично обследованных пациентов, которые не имели микотического поражения дыхательных путей (31 пациент), при повторном исследовании материала в 35% случаев было зарегистрировано присоединение дрожжевой микрофлоры в диагностических количествах. Более того, у первичных больных с выявленным кандидозом после их пребывания в стационарах в 38% случаев существенно увеличались показатели интенсивности обсеменённости грибами (до 10^5 – 10^6 КОЕ/мл). Неблагоприятным, на наш взгляд, является и тот факт, что у 7 пациентов повторное исследование позволило выявить смену одного вида кандид на

другой. Подобное замещение определяет изменение чувствительности грибов к антимикотическим препаратам и, соответственно, обуславливает необходимость изменения противогрибковой терапии.

Результаты определения чувствительности выделенных культур к антимикотическим препаратам суммированы в табл. 3.

Установлено, что полиеновые препараты (нистатин и амфотерицин) обладают выраженной антимикотической активностью в отношении большинства изученных видов кандид. Исключение составили *C.krusei*, а также редкие возбудители *C.kefyr*, *C.guillermundii* и *G.capitatum*, которые характеризовались резистентностью к амфотерицину. Согласно полученным нами данным, именно этот антимикотик может быть препаратом выбора в случае выделения от больного наиболее часто встречающихся *C.albicans*, *C.tropicalis*, а также *C.glabrata*, которая проявляет устойчивость к большинству современных противогрибковых препаратов. Интересно отметить, что известный уросептик нитроксалин обладал очевидным фунгицидным действием против большинства штаммов всех видов грибов, включая *G.capitatum*. Однако, в силу особенностей своей фармакодинамики, нистатин и нитроксалин не рекомендованы к применению при системных микозах [15].

С сожалением приходится констатировать, что флуканозол *in vitro* не обладал противогрибковой активностью в отношении большинства штаммов различных видов грибов. Вместе с тем, нельзя исключить, что в условиях организма человека этот препарат может оказывать фунгистатическое действие, о чём свидетельствуют некоторые клинические данные [16, 17]. Тем не менее, при наличии антибиотикограммы более надёжным является выбор препарата с подтверждённой чувствительностью.

Таблица 3. Маркеры резистентности дрожжевых и дрожжеподобных грибов, выделенных от больных с внебольничными пневмониями

Table 3. Resistance markers of yeast and yeast-like fungi isolated from patients with community-acquired pneumonia

Вид	Количество штаммов	Частота выявления маркеров устойчивости к антигрибковым препаратам у дрожжей, %					
		нистатин	нитроксолин*	флуконазол	кетоконазол	итраконазол	амфотерицин В
<i>C.albicans</i>	225	0	0	80	19	88	1
<i>C.tropicalis</i>	29	0	0	41	0	62	3
<i>C.krusei</i>	10	20	10	90	30	100	90
<i>C.glabrata</i>	8	0	0	75	75	88	0
<i>C.kefyr</i>	3	33	33	66	66	100	66
<i>C.dubliniensis</i>	3	0	0	0	0	0	0
<i>C.inconspicua</i>	2	0	0	100	0	100	50
<i>C.lusitaniae</i>	1	0	0	100	100	100	0
<i>C.guilliermondii</i>	1	0	0	0	0	100	100
<i>Geotrichum capitatum</i>	6	17	0	83	0	83	100

Примечание. * — диски с нитроксолином содержали 20 мкг.

Note. * — the discs contained 20 µg nitroxsoline.

Высокая резистентность к итраконазолу была зарегистрирована у значительного количества изученных штаммов (62–100%), тогда как кетоконазол проявлял выборочную активность против некоторых видов дрожжей.

Таким образом, результаты проведенного исследования подтверждают целесообразность проведения видовой идентификации дрожжей и дрожжеподобных грибов с обязательным определением их чувствительности к противогрибковым препаратам.

Заключение

В современных условиях длительно протекающей пандемии новой коронавирусной инфекции мир столкнулся с ранее неизвестными проблемами в области эпидемиологии, инфектологии, вирусологии, профилактики и лечения этой болезни. Как установлено, патогенетические особенности COVID-19, отличающие её от других известных вирусных инфекций, создают благоприятные условия для быстрого присоединения вторичных бактериальных или грибковых осложнений [8, 9]. Следует отметить, что во многих странах наблюдается постепенное вытеснение распространённых дрожжей *C.albicans* более агрессивными видами, характеризующимися более узким спектром чувствительности к противогрибковым препаратам [1, 2]. Это обосновывает необходимость проведения постоянного мониторинга как микробиологической структуры возбудителей пневмоний, так и антибиотикочувствительности всех ассоциантов инфекционного процесса.

В настоящей работе проведено изучение инфицированности дрожжами и дрожжеподобными грибами коронапозитивных и коронанегативных больных с внебольничными пневмониями. Установлено, что доминирующим ассоциантом при внебольничных пневмониях являются различные

виды дрожжей р. *Candida*. В частности, у первично обследованных больных кандидозное поражение выявлено у 31–32% и в 18–22% случаев зарегистрировано кандидоносительство. Более того, у коронапозитивных пациентов выявлена чёткая тенденция к более быстрому и интенсивному развитию кандидоза. Эти результаты подтверждаются данными повторного исследования больных после их пребывания в стационаре. Обнаружено, что у больных, которые при первичном обращении за медицинской помощью не имели выраженной дрожжевой колонизации слизистых, в 35% случаев после их пребывания в стационаре развивалось кандидозное поражение дыхательных путей. Кроме того, у пациентов с первично зарегистрированным кандидозом существенно увеличивались количественные показатели обсеменённости мокроты. Следовательно, применяемые схемы лечения, включающие антибактериальные и кортикостероидные препараты без использования противогрибковых средств, могут провоцировать развитие грибковых осложнений.

Анализ изучения спектра изолированных грибов показал видовое разнообразие — выделено 366 штаммов 9 видов рода *Candida* и 6 штаммов *G.capitatum*. Превалирующим видом являлась *C.albicans*, причём достоверной разницы в видовом составе кандид у SARS-CoV-2 «+» и SARS-CoV-2 «–» у больных выявить не удалось.

При исследовании чувствительности/устойчивости грибов к антимикотическим препаратам установлено, что в отношении наиболее часто встречаемых видов дрожжей (*C.albicans*, *C.tropicalis*, *C.glabrata*) выраженным антифунгицидным действием обладали полиеновые препараты (амфотерицин, нистатин). Большинство изученных штаммов характеризовались устойчивостью *in vitro* к широко применяемому в практике флуконазолу. Другие препараты проявляли выборочную активность против отдельных видов грибов. Со-

гласно нашим данным, к наиболее резистентным видам дрожжей относятся *C.krusei*, *C.kefyr* и *G.carpitatum*. Нельзя не отметить и тот факт, что от некоторых больных были одновременно выделены несколько различных видов дрожжей с различной чувствительностью к антимикотикам, а также зарегистрированную нами смену одного вида грибов на другой после пребывания пациентов в стационаре. Это предполагает необходимость периоди-

ческого контроля ассоциантов со своевременной коррекцией лекарственных средств.

Результаты проведенного исследования обосновывают целесообразность проведения видовой идентификации дрожжевой микрофлоры с обязательным определением их отношения к противогрибковым препаратам. Эти данные будут определять выбор наиболее эффективных схем лечения больных с коронавирусными пневмониями.

Литература/References

1. Kathuria S., Singh P.K., Sharma C., Prakash A., Masih A., Kumar A. et al. Multidrug-resistant *Candida auris* misidentified as *Candida haemulonii*: characterization by matrix-assisted laser desorption/ionization–time of flight mass spectrometry and DNA sequencing and its antifungal susceptibility profile variability by Vitek 2, CLSI broth microdilution, and Etest method. *J Clin Microbiol.* 2015; 53 (6): 1823–1830. doi: 10.1128/JCM.00367-15.
2. Иванов А.А., Куличенко Т.В. *Candida auris*: проблемы диагностики и лечения. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (1): 20–25. doi: 10.15690/vsp.v19i1.2081. [Ivanov A.A., Kulichenko T.V. *Candida auris*: problems in diagnostics and management. current pediatrics. *Voprosy Sovremennoj Peditrii.* 2020; 19 (1): 20–25. doi: 10.15690/vsp.v19i1.2081. (in Russian)]
3. Багирова Н.С., Дмитриева Н.В. Резистентность *Candida* spp. к амфотерицину В у онкологических больных. Журнал инфектологии. 2016; 8 (1): 26–31 [Bagirova N.S., Dmitrieva N.V. Resistance *Candida* spp. for amphotericin B in cancer patients. *Journal Infectology.* 2016; 8 (1): 26–31. (in Russian)]
4. Delany M., Dos Santos A.R., Heiman C.M., Coste A.T. Investigating antifungal susceptibility in *Candida* species with MALDI-TOF MS-Based Assays. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019; 9 (19): 1–8. doi: 10.3389/fcimb.2019.00019.
5. Pote S.T., Sonawane M.S., Rahi P., Shah S.R., Shouche Y.S., Patole M.S. et al. Distribution of Pathogenic Yeasts in Different Clinical Samples: Their Identification, Antifungal Susceptibility Pattern, and Cell Invasion. *Infect Drug Resist.* 2020; 13: 1133–1145. doi: 10.2147/IDR.S238002.
6. Kal Çakmaklıoğlu E., Aşgın N., Değerli K. A comparison of the costs, reliability and time of result periods of widely used methods, new molecular methods and MALDI TOF-MS in the routine diagnosis of *Candida* strains. *Mikrobiyol Bul.* 2019; 53 (2): 204–212. doi: 10.5578/mb.67952.
7. Бондаренко А.П., Шмыленко В.А., Троценко О.Е., Котова В.О., Бутакова Л.В., Базыкина Е.А. Характеристика бактериальной микрофлоры, выделенной из проб мокроты больных пневмонией в Хабаровске и Хабаровском крае в начальный период пандемии Covid-19 (май-июнь 2020 г.). Проблемы ООИ. 2020; (3): 43–49. doi: 10.21055/0370-1069-2020-3-43-49. [Bondarenko A.P., Shmylenko V.A., Trotsenko O.E., Kotova V.O., Butakova L.V., Bazykina E.A. Characteristics of Bacterial Microflora Isolated from Sputum of Patients with Pneumonia Registered in Khabarovsk City and Khabarovsk Territory in the Initial Period of COVID-19 Pandemic in May–June, 2020. *Problems of Particularly Dangerous Infections.* 2020; (3): 43–49. doi: 10.21055/0370-1069-2020-3-43-49. (in Russian)]
8. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Носков А.К., Ковалев Е.В., Чемисова О.С. и др. Особенности этиологии внебольничных пневмоний, ассоциированных с COVID-19. Проблемы ООИ. 2020; (4): 99–105. doi: 10.21055/0370-1069-2020-4-99-105. [Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Demina Yu.V., Noskov A.K., Kovalev E.V., Chemisova O.S. et al. Osobennosti etiologii vnebol'nichnykh pnevmonii, assotsirovannykh s COVID-19. *Problemy Osobo Opashukh Infektsiy.* 2020; (4): 99–105. doi: 10.21055/0370-1069-2020-4-99-105. (in Russian)]
9. Павлович Н.В., Цимбалитова М.В., Аронова Н.В., Анисимова А.С., Водопьянов С.О., Водопьянов А.С. и др. Внебольничные пневмонии бактериальной этиологии и спектр чувствительности возбудителей к антибиотикам у коронапозитивных и коронанегативных

- больных. Антибиотики и химиотер. 2021; 66 (1–2): 26–32. doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-1-2-26-32. [Pavlovich N.V., Tsimbalistova M.V., Aronova N.V., Anisimova A.S., Vodopyanov S.O., Vodopyanov A.S. et al. Vnebol'nichnye pnevmonii bakterial'noi etiologii i spektr chuvstvitel'nosti vozbuditel'ei k antibiotikam u koronapozitivnykh i koronaneativnykh bol'nykh. *Antibiotiki i Khimioter.* 2021; 66 (1–2): 26–32. doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-1-2-26-32. (in Russian)]
10. Arastehfar A., Carvalho A., van de Veerdonk F.L., Jerrey D., Jenks, Koehler P., Krause R. et al. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA) — from immunology to treatment. *J Fungi (Basel).* 2020; 6 (2): 91. doi: 10.3390/jof6020091.
11. Sen M., Lahane S., Lahane T.P., Parekh R., Honavar S.G. Mucor in a Viral Land: A Tale of Two Pathogens. *Indian J Ophthalmol.* 2021; 69 (2): 244–252. doi: 10.4103/ijo.IJO_3774_20.
12. Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний: Методические указания МУК 4.2.3115-13. М.: 2013. [Laboratornaya diagnostika vnebol'nichnykh pnevmonii: Metodicheskie ukazaniya MUK 4.2.3115-13. Moscow: 2013. (in Russian)]
13. Мороз А.Ф., Снегирёва А.Е. Грибы рода *Candida* (Методы выделения, идентификации на видовом уровне и определение чувствительности к противогрибковым препаратам). Методические рекомендации. М.: НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, 2009. [Moroz A.F., Snegireva A.E. Griby roda *Candida* (Metody vydeleniya, identifikatsii na vidovom urovne i opredelenie chuvstvitel'nosti k protivogribkovym preparatam). *Metodicheskie rekomendatsii.* M.: NIIEМ im. N.F. Gamalei RAMN, 2009. (in Russian)]
14. Чеботарь И.В., Поликарпова С.В., Бочарова Ю.А., Маянский Н.А. Использование времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF MS) для идентификации бактериальных и грибковых возбудителей III–IV групп патогенности. Лабораторная служба. 2018; 7 (2): 78–86. doi: 10.17116/labs20187278-86. [Chebotar' I.V., Polikarpova S.V., Bocharova Yu.A., Mayanskii N.A. Ispol'zovanie vremyaproleitnoi mass-spektrometrii s matrichno-aktivirovannoi lazernoj desorbtsiei/ionizatsiei (MALDI-TOF MS) dlya identifikatsii bakterial'nykh i gribkovykh vozbuditel'ei III–IV grupp patogennosti. *Laboratornaya Sluzhba.* 2018; 7 (2): 78–86. doi: 10.17116/labs20187278-86. (in Russian)]
15. Сахарук Н.А., Козловская В.В. Кандидоз: этиология, клиника, диагностика, лечение. Витебск: ВГМУ, 2010; 192. [Sakharuk N.A., Kozlovskaya V.V. Kandidoz: etiologiya, klinika, diagnostika, lechenie. Vitebsk: VGMU, 2010; 192. (in Russian)]
16. Серов В.Н., Буралкина Н.А., Борисенко М.Ю., Мамедова Ф.Ш. Клиническая эффективность флуконазола в лечении вульвовагинального кандидоза. Медицинский Совет. 2016; 2: 60–63. doi: 10.21518/2079-701X-2016-2-60-63. [Sеров V.N., Buralkina N.A., Borisenko M.Yu., Mamedova F.S. The clinical efficacy of fluconazole in the treatment of vulvovaginal candidiasis. *Medsitsinskiy Sovet = Medical Council.* 2016; 2: 60–63. doi: 10.21518/2079-701X-2016-2-60-63. (in Russian)]
17. Межевитинова Е.А., Абакарова П.Р., Погосян Ш.М. Применение флуконазола у женщин репродуктивного возраста с вульвовагинальным кандидозом. Медицинский Совет. 2018; 13: 96–102. doi: 10.21518/2079-701X-2018-13-96-102. [Mezhevitinova E.A., Abakarova P.R., Pogosyan S.M. Use of fluconazole in women of reproductive age with vulvovaginal candidiasis. *Medsitsinskiy Sovet = Medical Council.* 2018; 13: 96–102. doi: 10.21518/2079-701X-2018-13-96-102. (in Russian)]

Информация об авторах

Аронова Надежда Валентиновна — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории туляремии ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. Orcid: 0000-0002-7772-9276

Павлович Наталья Владимировна — д. м. н., главный научный сотрудник, и.о. заведующей лабораторией туляремии ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный ин-

About the authors

Nadezhda V. Aronova — Ph. D. in biology, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor), Rostov-on-Don, Russian Federation. Orcid: 0000-0002-7772-9276

Natalya V. Pavlovich — D. Sc. in medicine, Chief Researcher, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Pro-

ститут Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. Orcid: 0000-0001-8287-4294

Цимбалистова Марина Викторовна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории туляремии ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. Orcid: 0000-0002-4091-649X

Полеева Марина Владимировна — научный сотрудник музея живых культур с центром патогенных вибрионов ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. Orcid: 0000-0001-8086-376X

Анисимова Анастасия Сергеевна — младший научный сотрудник лаборатории туляремии ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. Orcid: .0000-0002-4010-2138

Водопьянов Сергей Олегович — д. м. н., главный научный сотрудник, и.о. заведующего лабораторией биохимии ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. Orcid: 0000-0003-4336-0439

Носков Алексей Кимович — к. м. н., директор ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. Orcid: 0000-0003-0550-2221

tection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor), Rostov-on-Don, Russian Federation. Orcid: 0000-0001-8287-4294

Marina V. Tsybalistova — Ph. D. in medicine, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor), Rostov-on-Don, Russian Federation. Orcid: 0000-0002-4091-649X

Marina V. Poleeva — Researcher at the Museum of Living Cultures with the Center of Pathogenic Vibrios, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor), Rostov-on-Don, Russian Federation. Orcid: 0000-0001-8086-376X

Anastasia S. Anisimova — Junior Researcher, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor), Rostov-on-Don, Russian Federation. Orcid: .0000-0002-4010-2138

Sergey O. Vodopyanov — D. Sc. in medicine, Chief Researcher, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor), Rostov-on-Don, Russian Federation. Orcid: 0000-0003-4336-0439

Alexey K. Noskov — Ph. D. in medicine, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor), Rostov-on-Don, Russian Federation. Orcid: 0000-0003-0550-2221