

Грибы-патобионты: факторы вирулентности и механизмы хронизации инфекции (аналитическая обзорная статья)

С. Л. Безродный

¹ ООО «Институт аналитической токсикологии», г. Красногорск, Московская область, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Грибы-патобионты представляют собой важнейший компонент микробиома человека, формируя так называемую микобиоту, которая включает сотни видов, преимущественно из отделов Ascomycota и Basidiomycota. В желудочно-кишечном тракте наиболее часто выявляются представители родов *Candida*, *Saccharomyces*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Cladosporium*, *Cryptococcus*, *Trichosporon* и *Malassezia*. Среди них *Candida albicans* является наиболее изученным видом условно-патогенных грибов патобионтов. *C. albicans* способна при определенных условиях трансформироваться из комменсала в инвазивный патоген. Ключевыми факторами ее вирулентности являются морфологическая пластичность, экспрессия адгезинов, секреция гидролитических ферментов, а также способность формировать устойчивые биопленки. Распознавание *C. albicans* иммунной системой осуществляется через паттерн-распознающие рецепторы (PRR), что инициирует врожденный иммунный ответ; однако эффективность этого ответа тесно связана с микроэлементным статусом организма. Цинк, железо, магний и кальций, играя важную роль в поддержании иммунной системы, одновременно выступают регуляторами патогенности *C. albicans*. Их избыток может стимулировать морфогенез, продукцию факторов вирулентности и устойчивость биопленок, в то время как их секвестрация ограничивает рост гриба. В этой связи вспомогательная пробиотическая терапия рассматривается как перспективный подход к профилактике и лечению грибковых инфекций. Штаммы *Bacillus* spp., *Lactobacillus salivarius*, *Bifidobacterium* spp. и *Pediococcus acidilactici*, входящие в современные пробиотические композиции, демонстрируют антикандидозную активность за счет продукции антимикробных пептидов, подавления морфогенеза и укрепления эпителиального барьера. Таким образом, поддержание баланса между микобиотой, микроэлементами и иммунной системой является ключевым для предотвращения трансформации комменсальных грибов в патогены.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: грибы-патобионты, микобиота, *Candida albicans*, вирулентность, биопленки, микроэлементы, пробиотики.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор данной статьи подтвердил отсутствие финансовой поддержки и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Pathobiont fungi: virulence factors and mechanisms of infection chronicity (analytical review article)

S. L. Bezrodny

¹ Institute of Analytical Toxicology LLC, Krasnogorsk, Moscow region, Russia

² V. I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow, Russia

SUMMARY

Pathobiont fungi represent an essential component of the human microbiome, forming the so-called mycobiota, which includes hundreds of species, predominantly from the phyla Ascomycota and Basidiomycota. In the gastrointestinal tract, the most frequently detected genera are *Candida*, *Saccharomyces*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Cladosporium*, *Cryptococcus*, *Trichosporon* and *Malassezia*. Among them, *Candida albicans* is the most extensively studied species of conditionally pathogenic fungal pathobionts. Under certain conditions, *C. albicans* is capable of transforming from a commensal into an invasive pathogen. Key factors of its virulence include morphological plasticity, expression of adhesins, secretion of hydrolytic enzymes, and the ability to form resilient biofilms. Recognition of *C. albicans* by the immune system occurs through pattern recognition receptors (PRRs), which initiate the innate immune response; however, the effectiveness of this response is closely linked to the host's micronutrient status. Zinc, iron, magnesium, and calcium, while playing crucial roles in supporting immune function, simultaneously act as regulators of *C. albicans* pathogenicity. Their excess may stimulate morphogenesis, production of virulence factors, and biofilm robustness, whereas their sequestration limits fungal growth. In this context, adjunctive probiotic therapy is considered a promising approach for the prevention and treatment of fungal infections. Strains of *Bacillus* spp., *Lactobacillus salivarius*, *Bifidobacterium* spp., and *Pediococcus acidilactici*, included in modern probiotic formulations, demonstrate anticandidal activity through the production of antimicrobial peptides, suppression of morphogenesis, and reinforcement of the epithelial barrier. Thus, maintaining the balance between the mycobiota, micronutrients, and the immune system is crucial for preventing the transition of commensal fungi into pathogens.

KEYWORDS: fungal pathobionts, mycobiota, *Candida albicans*, virulence, biofilms, micronutrients, probiotics.

CONFLICT OF INTEREST. The author of this article has confirmed that there are no financial support or conflicts of interest to disclose.

Микобиота

Грибы (царство *Fungi*) являются одними из самых распространенных и биологически значимых организмов на Земле. По численности видов и биомассе они уступают только бактериям и, возможно, растениям, но превосходят животных по разнообразию и эколо-

гической роли в большинстве наземных экосистем [1]. По некоторым данным, на Земле может существовать от 2,2 до 3,8 млн видов грибов, из которых описано менее 10% [2]. Это делает грибы потенциально вторым по разнообразию царством после насекомых или даже

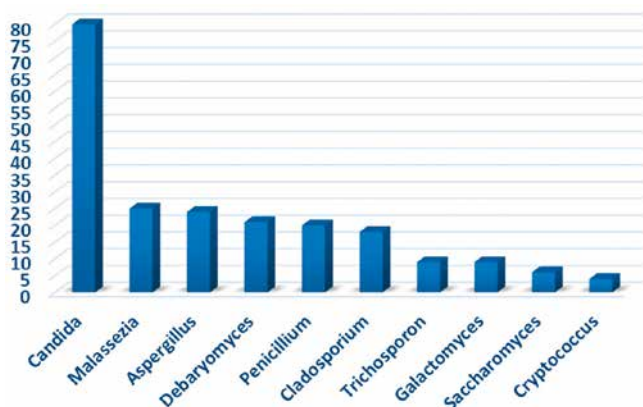


Рисунок. Распространенность различных родов грибов в ЖКТ человека

первым, если учесть недостаточную изученность микроскопических форм [3]. Грибы присутствуют не только в окружающем нас мире, но и внутри нас. Микобиота – это часть микробиоты, представляющая собой совокупность всех грибов, обитающих в экологической нише или биотопе человека.

По некоторым данным, микобиота человека включает 158 родов и 390 видов [4], из которых 267 видов грибов, принадлежащих к 53 родам, обнаружены в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) человека [5, 6]. Распространенность грибов представлена на рисунке.

Большинство грибов, обнаруженных в кишечнике человека, принадлежат к 6 основным филотипам: *Ascomycota*, *Basidiomycota*, *Chytridiomycota*, *Glomeromycota*, *Neocallimastigomycota*, *Zygomycota* [7]. Наиболее часто встречающиеся классы и роды грибов в кишечнике человека: *Saccharomycetes*: *Candida* и *Saccharomyces*; *Eurotiomycetes*: *Aspergillus* и *Penicillium*; *Tremellomycetes*: *Cryptococcus* и *Trichosporon*, *Dothideomycetes-Cladosporium*, *Exobasidiomycetes* – *Malassezia*. [5, 8, 9].

В различных отделах ЖКТ, а также при различных патологических состояниях обнаружено значительное разнообразие грибов на уровне родов и видов. Данные о таксономическом составе и относительной численности микобиоты существенно варьируют между исследованиями. Например, роды *Candida spp.* и *Phialemonium spp.* присутствуют в желудочном соке и способны выживать при низких значениях pH [10]. В одном исследовании было обнаружено 16 видов грибов в образцах стула [11], причем вид *Galactomyces geotrichum* является наиболее распространенным. Другое исследование выявило 66 родов грибов, причем наиболее распространенным родом являлись *Saccharomyces*, за которыми следуют *Candida spp.* и *Cladosporium spp.* [12], в то время как еще одно исследование выявило 75 родов грибов, среди которых наиболее распространены *Penicillium spp.*, *Candida spp.* и *Saccharomyces spp.* [13]. Из слизистой оболочки толстой кишки были выделены грибы *Dothideomycetes* и *Ustilago*. [14].

Candida albicans является одним из наиболее изученных и широко распространенных видов микроскопических грибов, обнаруживаемых в микробиоценозе кишечника человека [15]. Несмотря на то что грибы

рода *Candida spp.* являются патобионтами и заселяют микробиом человека с рождения, у них есть механизмы, позволяющие при определенных условиях переходить от комменсального существования к инвазивному росту и вызывать различные заболевания [16]. Способность *C. albicans* колонизировать разнообразные ниши хозяина обусловлена широким спектром факторов вирулентности и адаптивных характеристик, рассмотрим основные из них.

Факторы вирулентности

Полиморфизм

C. albicans – полиморфный гриб, способный существовать в трех основных морфологических формах: овальных почкующихся дрожжевых клеток, псевдогиф – удлиненных эллипсоидных клеток, соединенных последовательно и образующих перетяжки на септах, и истинных гиф – трубчатых структур с параллельными стенками и септами без перетяжек [17]. На морфологию дрожжеподобных грибов *C. albicans* влияет ряд экологических сигналов. В кислой среде (pH<6) клетки преимущественно сохраняют дрожжевую форму, тогда как нейтральная или слегка щелочная среда (pH≥7) способствует индукции гифального роста. Образованию гиф также способствуют такие факторы, как присутствие сыворотки, N-ацетилглюкозамина, физиологическая температура (37 °C), повышенная концентрация CO₂ (5%), а также определенные условия стресса, включая голодание с ограничением углеводов [18, 19]. Морфогенез *C. albicans* также регулируется чувством кворума – механизмом межклеточной коммуникации, зависящим от плотности клеток. Основными молекулами кворума у *C. albicans* являются фарнезол, тирозол и додеканол-1. Фарнезол способствует сохранению дрожжевой формы, участвует в регуляции биопленок и подавляет переход в гифальную форму при высокой плотности клеток (>10⁶ клеток/мл) [20], напротив, тирозол действует противоположно фарнезолу: ускоряет переход к гифам на ранних стадиях роста при низкой плотности популяции, обычно синтезируется в экспоненциальной фазе роста [21]. Додеканол-1 – позднее описанный метаболит, который способен также ингибировать гифогенез [22].

Адгезия

Адгезия *C. albicans* опосредуется специфическими поверхностными белками – адгезинами и инвазинами. Среди адгезинов наиболее изучены белки с агглютинин-подобной последовательностью (Als) и белок Hwp1 [23]. Hwp1 – это поверхностный белок *C. albicans*, играющий ключевую роль в патогенезе: он способствует формированию гиф и адгезии дрожжевых клеток к эпителию хозяина для последующего образования биопленок [24]. Особенность Hwp1 заключается в том, что он является субстратом трансглутаминазы млекопитающих: этот фермент катализирует образование ковалентных связей между Hwp1 на поверхности гиф и белками эпителиальных клеток, что обеспечивает прочную, необратимую адгезию и способствует колонизации и инвазии тканей [25]. Помимо Als

и Hwp1 к числу наиболее охарактеризованных адгезинов *C. albicans* относятся белки с лектин-подобными свойствами, например Ear1, участвующие в прикреплении гриба как к клеткам хозяина, так и к абиотическим поверхностям [26, 27].

Инвазия

Проникновение *C. albicans* осуществляется с помощью двух основных механизмов: индуцируемого эндоцитоза и активной пенетрации. Наиболее изучен первый из них – индуцируемый эндоцитоз, при котором гриб экспрессирует на поверхности гиф специфические инвазины (например, Als3 и Ssa1), взаимодействующие с рецепторами клеток хозяина, такими как E-кадгерин на эпителиальных клетках [28]. Это взаимодействие имитирует физиологический лиганд-рецепторный сигнал, что запускает актин-зависимый эндоцитоз и приводит к захвату грибковой клетки внутрь эндосомы, расположенной в цитоплазме клетки хозяина. В последующем гифы могут разрушать мембрану везикула и выходить в цитоплазму, обеспечивая дальнейшую инвазию тканей [29].

При активной пенетрации *C. albicans* самостоятельно инициирует проникновение в клетки хозяина, не задействуя клеточные механизмы эндоцитоза. Этот процесс зависит от диморфного перехода – превращения дрожжевых клеток в гифальные, а также от секреции гидролитических ферментов, в первую очередь секреторных аспартилпротеаз (Sap) и фосфолипаз (Plb). Совместное действие этих ферментов способствует деструкции эпителиальных мембран и внеклеточного матрикса (ВКМ), что приводит к повреждению слизистой оболочки и облегчает проникновение гиф в ткани хозяина [29, 30].

Экспрессия изоформ Sap4 и Sap5 преимущественно ассоциирована с гифальной формой и усиливается в условиях нейтрального или щелочного pH, характерных для системной инфекции. В то же время Sap9 и Sap10, локализованные на клеточной поверхности, участвуют в поддержании целостности клеточной стенки и способствуют формированию биопленок. Разнообразие генов семейства SAP позволяет *C. albicans* адаптироваться к различным микросредам в организме хозяина, в том числе использовать альтернативные источники азота для роста и выживания [23, 31].

Биопленки

C. albicans образует биопленки, состоящие из дрожжевых клеток, псевдогиф и истинных гиф. Переход от планктонного образа жизни к биопленкообразованию сопровождается сложной фенотипической перестройкой, обусловленной масштабными изменениями в экспрессии генов [32]. Развитие биопленки *C. albicans* происходит поэтапно и традиционно разделяется на четыре стадии: (1) адсорбция и адгезия дрожжевых клеток к биотической или абиотической поверхности; (2) пролиферация клеток с формированием микроколоний и начало синтеза ВКМ; (3) созревание биопленки с дифференциацией клеток и уплотнением трехмерной структуры; (4) диссеминация (рассеивание) клеток из зрелой биопленки

для колонизации новых участков. Сформировавшиеся биопленки *C. albicans* демонстрируют высокую устойчивость к противогрибковым препаратам и могут служить резервуаром для хронических и рецидивирующих инфекций [33].

После адгезии к поверхности развитие биопленки *C. albicans* сопровождается динамическими изменениями в клеточной морфологии, плотности клеток и секреции внеклеточных компонентов. Дрожжевые клетки пролиферируют, формируя микроколонии, которые составляют базальный слой биопленки. По мере созревания биомасса увеличивается за счет накопления дрожжевых клеток, псевдогиф, истинных гиф и ВКМ. Гифы играют ключевую структурную роль: они образуют каркас, обеспечивающий целостность трехмерной архитектуры биопленки и служащий основой для прикрепления дополнительных грибковых клеток, а также бактерий в случае формирования полимикробных (многовидовых) биопленок [34].

ВКМ состоит из полимерных веществ, секретируемых клетками *C. albicans*, и представляет собой сложную смесь макромолекул, включающую белки, полисахариды, липиды и внеклеточные ДНК. Протеомные и биохимические исследования показывают, что белки составляют значительную часть ВКМ [35], а среди углеводов доминируют маннаны, часто ковалентно связанные с β -1,6-глюканами – компонентами клеточной стенки, частично высвобождающимися в матрикс. Кроме того, в ВКМ биопленок *C. albicans*, выделенных из инфекционных очагов, обнаружены молекулы хозяина, включая белки эпителиальных клеток и нейтрофилов, что указывает на возможное вовлечение компонентов иммунной системы в формирование и стабилизацию биопленки [36].

Распознавание иммунной системой

Распознавание грибов рода *Candida* миелоидными клетками осуществляется через систему паттерн-распознающих рецепторов (PRR), которые взаимодействуют с консервативными структурами клеточной стенки – патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMP) [37]. Это взаимодействие запускает каскады врожденного иммунного ответа, включая фагоцитоз, респираторный взрыв и секрецию провоспалительных медиаторов [38].

Семейство С-типа лектиновых рецепторов (CLR) играет центральную роль в противогрибковом иммунитете. Дектин-1 распознает β -1,3-глюканы, экспонированные преимущественно на гифах *C. albicans*, и через белок, содержащий домен рекрутирования каспазы 9 (CARD 9), активирует ядерный фактор каппа-легкой цепи активированных В-клеток (NF- κ B), что приводит к продукции цитокинов, фагоцитозу и активации инфламмосомы [39, 40]. Генетические дефекты дектина-1 ассоциированы с предрасположенностью к рецидивирующему вульвовагинальному кандидозу [41]. Дектин-2 и дектин-3 связывают α -маннаны на поверхности грибов и также сигнализируют через CARD 9, обеспечивая защиту при системных формах инфекции [39]. Макрофаг-

индуцируемый лектин С-типа (Mincle) и маннозный рецептор (MR) способствуют фагоцитозу и индукции провоспалительных цитокинов [37].

Толл-подобные рецепторы (TLR) дополняют распознавание: TLR 2 взаимодействует с фосфолипидоманнаном и хитином, а также участвует в фагосомальной сигнализации; TLR 4 распознает О-связанные маннаны и критически важен для рекрутирования нейтрофилов при системном кандидозе; TLR 9 активируется грибковой ДНК и способствует продукции цитокинов в дендритных клетках [42]. NOD-подобные рецепторы (NLR) формируют инфламмосомы в ответ на гифы *C. albicans*. Полиморфизмы в генах NLRP3 и NLRC 4 связаны с повышенной восприимчивостью к слизистым формам кандидоза [43].

Цитоплазматические RIG-I-подобные рецепторы (RLR), в частности меланома-дифференцирующий ассоциированный ген 5 (MDA5), также участвуют в распознавании гиф *C. albicans*, а их снижение наблюдается у пациентов с хроническим кожно-слизистым кандидозом [44]. Опсонизация компонентами комплемента, например, инактивированным фрагментом C3b (iC3b) и иммуноглобулинами класса G (IgG), значительно усиливает фагоцитоз через рецептор комплемента 3 (CR3) и рецепторы иммуноглобулинов G (FcγR) соответственно [45].

Таким образом, интеграция сигналов от множества PRR, включая CLR, TLR, NLR и RLR, а также кооперация с гуморальными факторами (комплемента, антитела) позволяют миелоидным клеткам эффективно распознавать и устранять микроскопические грибы, обеспечивая как локальную, так и системную защиту.

Роль микроэлементов в здоровье человека и патогенности грибов

Микроэлементы играют одну из ключевых ролей в поддержании иммунного гомеостаза, профилактике метаболических нарушений и общего физиологического функционирования организма [46, 47]. Однако при хроническом кандидозе или других грибковых инфекциях их избыток может быть использован патогеном для активации собственных факторов вирулентности [48]. Одними из распространенных и назначаемых микроэлементов в клинической практике являются следующие: железо (Fe), цинк (Zn), магний (Mg), кальций (Ca).

Цинк (Zn) необходим для дифференцировки и активации Т- и В-лимфоцитов, а также для функционирования врожденных иммунных клеток; его дефицит ассоциирован с нарушением барьерной функции эпителия и повышенной восприимчивостью к инфекциям [49].

Тем не менее его биодоступность в очаге воспаления строго контролируется механизмом алиментарного иммунитета – секвестрацией кальпротектином [50]. Кальпротектин, секретлируемый нейтрофилами и входящий в состав нейтрофильных ловушек (NET), ограничивает доступность цинка, создавая условия нутритивного иммунитета [51, 52]. Это ограничение подавляет рост грибов-патобионтов, включая *C. albicans*, а также бактериальных патогенов, которые резко усиливают рост и вирулентность в условиях повышенной доступности

цинка [53]. У грибов рода *Candida* цинк необходим для функционирования цинк-зависимых металлопротеаз, факторов адгезии и формирования биопленок; поэтому его секвестрация кальпротектином является критически важным механизмом, препятствующим развитию кандидоза слизистых при воспалении [54]. Хорошо изучен катионный противогрибковый пептид слюны – гистатин-5, обладающий выраженной активностью против грибов *Candida spp.* за счет нарушения митохондриальных функций и индукции окислительного стресса у грибов [55]. Цинк инактивирует противогрибковую активность гистатина-5, снижая эффективность защиты слизистой оболочки полости рта [56]. Однако экспрессия гистатина-5 ограничена слюнными железами, и в кишечном тракте этот пептид не обнаруживается, что исключает его участие в противогрибковой защите слизистой ЖКТ [57].

В то же время в кишечнике ключевую роль играет другой катионный антимикробный пептид – кателицидин LL-37, активность которого чувствительна к концентрации микроэлемента: повышенные уровни цинка вызывают его агрегацию и тем самым снижают противогрибковую эффективность LL-37, что может ослаблять местный врожденный иммунитет слизистой оболочки [58, 59]. Также уровень цинка определяет активность цинк-чувствительного транскрипционного фактора Zap1, который регулирует синтез компонентов ВКМ. При дефиците цинка Zap1 активен и ограничивает накопление матрикса, что приводит к формированию более рыхлой и менее устойчивой биопленки. При избытке цинка активность Zap1 подавляется, что сопровождается повышенным накоплением матрикса и образованием более плотной и устойчивой биопленки [60].

Магний (Mg) участвует в регуляции воспалительных реакций, стабилизации мембран клеток и активности многочисленных ферментов, включая те, что задействованы в энергетическом метаболизме и синтезе нуклеиновых кислот [61]. В контексте дрожжеподобных грибов *C. albicans* магний рассматривается в условиях дефицита, поскольку именно недостаток Mg²⁺ оказывает значимое влияние на устойчивость и вирулентность гриба.

Дефицит магния оказывает глубокое влияние на устойчивость и вирулентность *C. albicans*, нарушая ключевые процессы клеточного гомеостаза. Mg-дефицит приводит к повреждению клеточной мембраны, снижению уровня эргостерола и угнетению активности ABC-транспортёров, что существенно повышает чувствительность грибка к мембрано-направленным противогрибковым препаратам [63, 64]. Одновременно нарушается работа кальциевеинового пути и подавляется глиоксилатный цикл, уменьшая метаболическую гибкость *C. albicans* [65]. В условиях недостатка Mg наблюдается выраженное подавление гифообразования, биопленкообразования и адгезии к эпителиальным клеткам, что резко снижает вирулентный потенциал. На модели *Caenorhabditis elegans* Mg-дефицит приводит к ослаблению инфекции и значительному повышению выживаемости хозяина [66]. Эти результаты подчеркивают центральную роль магния

в регуляции патогенности *C. albicans* и его значение как перспективной мишени для повышения эффективности противогрибковой терапии.

Железо (Fe) является кофактором ферментов, участвующих в пролиферации лимфоцитов и продукции активных форм кислорода (ROS) в фагоцитах; его недостаток приводит к ослаблению клеточного и гуморального иммунного ответа и является основной причиной железодефицитной анемии, сопровождающейся утомляемостью, снижением тканевой оксигенации и нарушением когнитивных функций [67]. При этом патогенность *C. albicans* в значительной степени определяется ее уникальной способностью к поглощению и регуляции железа. Через тройную железо-регуляторную сеть – активатор при низком железе Sef1, репрессор при высоком железе Sfu1, центральный регулятор адаптации к дефициту железа Nap43, основанную на сенсинге Fe-S кластеров – грибок тонко регулирует высокоаффинную систему восстановления железа, гем-захват, транспорт сидерофоров, а также пути утилизации и хранения железа [68]. Эта многоуровневая регуляция обеспечивает эффективный захват железа в условиях как дефицита, так и избытка, позволяя *C. albicans* обходить механизмы нутритивного иммунитета и поддерживать митохондриальную функцию, гифообразование, био пленкообразование и лекарственную устойчивость [69, 70].

Напротив, нарушение гомеостаза железа резко снижает патогенный потенциал гриба, что подчеркивает центральную роль железа в его вирулентности [71]. Высокая доступность железа изменяет архитектуру клеточной стенки *C. albicans*, повышая устойчивость к противогрибковым препаратам за счет перестройки маннанов, хитина и усиленной экспозиции β -1,3-глюкана. При этом такие клетки становятся более узнаваемыми иммунной системой: усиленная экспозиция β -1,3-глюкана приводит к активному фагоцитозу макрофагами и снижению внутриклеточного выживания гриба [72]. Также *C. albicans* может использовать изменения клеточной стенки, возникающие при высокой доступности железа, для облегченного захвата макрофагами и последующего распространения по организму. При неэффективной активации фаголизосомы грибок способен выживать внутри макрофага, иницируя гифальный рост прямо в фагосоме [73, 76]. Удлинение гифы и секреция кандидализина приводят к механическому разрыву фагосомы и последующему лизису макрофага, что обеспечивает выход клетки гриба и способствует тканевой диссеминации [77].

Кальций (Ca) служит вторичным мессенджером в сигнальных каскадах, регулирующих активацию Т-клеток, дегрануляцию тучных клеток и сократимость гладкой мускулатуры, а также обеспечивает целостность эпителиальных и эндотелиальных барьеров [74, 75]. Избыток Ca существенно модифицирует физиологию и вирулентность *C. albicans*. Еще в классической работе Holmes и соавт. было показано, что высокий уровень Ca подавляет гилогенез и переключает клетки на дрожжевой рост [78]. Молекулярно это связано с активацией кальмодулин-зависимого

каскада, последовательно приводящего к активации кальциневрина и ядерной локализации транскрипционного фактора Crz1, который запускает стресс-адаптацию и подавляет образование гиф [79, 80]. При очень высоких концентрациях Ca происходит ионная перегрузка, что тормозит рост и нарушает клеточный цикл [81]. Избыток Ca также индуцирует ремоделирование клеточной стенки, в частности, вовлекает кальциневрин-зависимые гены, включая PHR1 и другие трансглюканазы, что приводит к изменениям хитина и β -глюканов и влияет на устойчивость к стрессам [79].

Высокие уровни Ca ослабляют био пленкообразование через подавление гилогенеза и нарушения матриксобразования; ингибция кальциневрина усиливает чувствительность био пленок к флуконазолу, что подчеркивает роль Ca в устойчивости био пленки [82]. Также избыток Ca уменьшает инвазивность и повреждающую активность, в том числе за счет снижения экспрессии гиф-ассоциированных факторов HWP1, ALS3, ECE1 и уменьшения продуцирования кандидализина, что в целом снижает патогенность [83].

Также стоит отметить, что Ca играет одну из критических ролей в поддержании целостности плотных контактов (TJ) эпителиальных барьеров: стабильность белков-компонентов – окклюдина, клаудинов, ZO-белков – и их связь с цитоскелетом зависят от внеклеточной концентрации Ca [84, 85]. При дефиците Ca происходит нарушение кальциево-зависимого гомеостаза, что приводит к быстрой деструкции плотных контактов, эндоцитозу окклюдина и белков ZO-1 и в последствии к повышению проницаемости кишечного эпителия [86]. Таким образом, адекватная концентрация Ca является критическим фактором предотвращения развития синдрома повышенной кишечной проницаемости [87].

Однако при хроническом кандидозе или других грибковых инфекциях избыток микроэлементов – железа (Fe), цинка (Zn), магния (Mg) – может быть использован патогеном для активации собственных факторов вирулентности. *C. albicans*, как и многие грибы, обладает высокой пластичностью в захвате и утилизации ионов металлов, что способствует ее адаптации в организме хозяина, переходу из дрожжевой формы в гифальную, образованию био пленок и экспрессии гидролитических ферментов.

Таким образом, несмотря на важную роль микроэлементов в поддержании иммунной функции, назначение препаратов железа, цинка, магния, кальция в условиях активной или хронической грибковой инфекции требует тщательной оценки рисков и пользы.

Пробиотическая терапия

В линейке препаратов для ЖКТ маркетплейса «riketo» представлены пробиотические препараты, потенциально полезные для профилактики и дополнительной терапии грибковых инфекций, включая кандидозы, а также других состояний, связанных с дисбиотическими нарушениями. Линейка включает пять пробиотических продуктов, каждый из которых обладает специфическими штаммовыми характеристиками и функциональными свойствами.

Среди них наиболее эффективным в отношении профилактики и лечения грибковых инфекций является БСС-3 [88]. Спорообразующие микроорганизмы – *Alkalihalobacillus clausii*, *Bacillus coagulans* и *Bacillus subtilis*, входящие в данный препарат, обладают выраженными противогрибковыми свойствами, связанными с продукцией поверхностно-активных липопептидов: сурфактинов, итуринов, фенгицинов и органических кислот, способных подавлять рост дрожжеподобных грибов, включая *C. albicans* [89]. Эти виды эффективно ингибируют формирование и устойчивость грибковых биопленок, нарушают морфогенез дрожжеподобных грибов *Candida* spp. (переход в псевдомицелий) и конкурируют за адгезию к слизистой кишечника, снижая вероятность колонизации и инвазии [90, 91]. Их устойчивость к экстремальным условиям ЖКТ и способность кратковременно колонизировать кишечник делает их перспективными для профилактики и вспомогательной терапии кандидозов и других грибковых инфекций, особенно в сочетании с традиционными противогрибковыми препаратами, где они могут усиливать эффективность лечения и снижать риск рецидивов [92, 93].

Также в линейке представлен пробиотик БСР-2.1, содержащий штаммы *Enterococcus faecium* L3 и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12, последний из которых является одним из самых изученных видов. Однако штаммы, входящие в БСР-2.1, несмотря на выраженный профиль безопасности и клиническую доказательность в отношении коррекции дисбиоза, обладают относительно слабой антифунгальной активностью [94, 95]. Это связано с пониженной продукцией органических кислот, отсутствием значимого синтеза противогрибковых бактериоцинов и минимальным влиянием на подавление морфогенеза *Candida* spp. В отличие от них, виды *Lactobacillus salivarius*, *Bifidobacterium breve* и *Bifidobacterium bifidum*, находящиеся в составе препарата БСР-1, демонстрируют более выраженный ингибирующий эффект за счет способности активно снижать pH среды, продуцировать лактат в высоких концентрациях, выделять антимикотические пептиды и усиливать барьерную функцию эпителия, что способствует нарушению адгезии и формирования псевдомицелия *Candida* spp. [96, 97]. Также в составе препарата БСР-1 присутствует пентадекапептид ВРС-157, который способствует ускоренному заживлению слизистой ЖКТ за счет стимуляции ангиогенеза, повышения миграции и пролиферации эпителиальных клеток [98]. Кроме того, он демонстрирует способность восстанавливать структуру и функциональную целостность плотных контактов, нормализуя экспрессию белков, таких как окклюдин и зонулин, что приводит к снижению кишечной проницаемости [99]. Эти особенности делают БСР-1 более перспективным для профилактики и дополнительной коррекции кандидоз-ассоциированных нарушений.

БСА-5.1 содержит штамм *Akkermansia muciniphila* AN39, который появился одним из первых на российском рынке пробиотических препаратов, содержащих штаммы аккермансии [100]. *A. muciniphila* – контролируемый муцин-деградирующий микроорганизм, участвующий в обновлении и ремоделировании слизистого слоя

кишечника [101]. Однако при наличии активного кандидоза или другой грибковой инфекции его применение может быть нежелательным, поскольку ускоренная деградация муцина теоретически способна уменьшать толщину защитного слоя и облегчать проникновение патогенов в эпителиальные структуры [102]. Поэтому использование данного пробиотика целесообразно преимущественно в период ремиссии и при отсутствии острой инфекции, когда модуляция муцинового слоя способствует обновлению слизистой, улучшению барьерной функции и восстановлению физиологического гомеостаза кишечника [103].

Психобиотик БСП-4, содержащий виды *Bifidobacterium breve*, *Clostridium butyricum*, *Pediococcus acidilactici*, будет обладать противогрибковой активностью в основном за счет последнего представителя [104]. *Pediococcus acidilactici* продуцирует бактериоцины педиоцинового типа, способные напрямую ингибировать рост *Candida* spp., нарушая целостность их клеточной стенки и мембраны [105]. Кроме того, *P. acidilactici* быстро подкисляет среду до уровней, препятствующих прорастанию дрожжевых клеток и формированию псевдомицелия – ключевого фактора инвазивности *Candida* [106]. Благодаря сочетанию прямого антимикотического действия и метаболической активности, создающей неблагоприятные условия для грибов, *P. acidilactici* рассматривается как перспективный пробиотический агент в профилактике грибковых инфекций кишечника.

Заключение

Проанализированные данные подчеркивают сложную двойственность взаимодействия между микобиотой человека и его метаболической средой. Микроэлементы, необходимые для поддержания иммунной защиты, одновременно могут выступать в роли регуляторов патогенности грибов-патобионтов, в первую очередь дрожжеподобных грибов *Candida albicans*. Эти отношения определяют не только риск развития грибковых инфекций, но и эффективность эндогенных защитных механизмов, включая барьерную функцию эпителия и активность антимикробных пептидов. В этом контексте целенаправленная модуляция микробиоты с помощью специально подобранных пробиотических штаммов, способных подавлять морфогенез, биопленкообразование и адгезию грибов без стимуляции их вирулентности, представляет собой обоснованную стратегию профилактики и вспомогательной терапии.

Таким образом, перспектива эффективного контроля над микогенной активностью в кишечнике лежит не в санации комменсалов, а в поддержании динамического равновесия между микобиотой, микроэлементным статусом и иммунной системой.

Список литературы / References

1. Tederso L., Bahram M., Pölme S., Kõljalg U., Yorou N.S., Wijesundera R., Villarreal Ruiz L., Vasco-Palacios A. M., Thu P. Q., Suija A., Smith M. E., Sharp C., Saluveer E., Saïha A., Rosas M., Riit T., Ratkowsky D., Pritsch K., Pöldmaa K., Piepenbring M., Phosi C., Peterson M., Paris K., Pärtel K., Otsing E., Nouhra E., Njouonkou A. L., Nilsson R. H., Morgado L. N., Mayor J., May T. W., Majumik L., Lodge D. J., Lee S. S., Larsson K. H., Kohout P., Hosaka K., Hiesalu I., Henkel T. W., Harend H., Guo L. D., Greslebin A., Grelet G., Geml J., Gates G., Dunstan W., Dunk C., Drenkhan R., Dearmaley J., De Kesel A., Dang T., Chen X., Buegger F., Brearley F. Q., Bonito G., Anslan S., Abell S., Abarenkov K. Fungal biogeography. Global diversity and geography of soil fungi. *Science*. 2014; 346 (6213): 1256688. <https://doi.org/10.1126/science.1256688>

2. Hawksworth D.L., Lücking R. Fungal Diversity Revisited: 2.2 to 3.8 Million Species. *Microbiol Spectr*. 2017; 5 (4): 10.1128/microbiol.spek.funk-0052-2016. <https://doi.org/10.1128/microbiol.spek.funk-0052-2016>
3. Blackwell M. The fungi: 1, 2, 3 ... 5.1 million species? *Am J Bot*. 2011; 98 (3): 426–438. <https://doi.org/10.3732/ajb.1000298>
4. Gouba N., Drancourt M. Digestive tract mycobiota: a source of infection. *Med Mal Infect*. 2015; 45 (1–2): 9–16.
5. Hallen-Adams H.E., Suhr M. J. Fungi in the healthy human gastrointestinal tract. *Virulence*. 2017; 8: 352–358.
6. Suhr M. J., Hallen-Adams H.E. The human gut mycobiome: pitfalls and potentials – a mycologist's perspective. *Mycologia*. 2015; 107: 1057–1073.
7. Gouba N., Raouf D., Drancourt M. Plant and fungal diversity in gut microbiota as revealed by molecular and culture investigations. *PLoS One*. 2013; 8: e59474.
8. Scanlan P.D., Marchesi J.R. Micro-eukaryotic diversity of the human distal gut microbiota: qualitative assessment using culture-dependent and -independent analysis of faeces. *ISME J*. 2008; 2 (12): 1183–1193. <https://doi.org/10.1038/ismej.2008.76>
9. Sokol H., Leducq V., Aschard H., Pham H.P., Jegou S., Landman C., Cohen D., Liguori G., Bourrier A., Nion-Larmurier I., Cosnes J. et al. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut*. 2017; 66: 1039–1048. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310746>
10. Von Rosenberg E.C., Song Y., White J.R., Maddox C., Blanchard T., Fricke W.F. Immune status, antibiotic medication and pH are associated with changes in the stomach fluid microbiota. *ISME J*. 2013; 7: 1354–1366. <https://doi.org/10.1038/ismej.2013.15>
11. Hamad I., Sokhna C., Raouf D., Bittar F. Molecular detection of eukaryotes in a single human stool sample from Senegal. *PLoS ONE*. 2012; 7: e40888. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040888>
12. Hoffmann C., Dollive S., Grunberg S., Chen J., Li H., Wu G.D., Lewis J.D., Bushman F.D. Archaea and fungi of the human gut microbiome: Correlations with diet and bacterial residents. *PLoS ONE*. 2013; 8: e66019. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066019>
13. Rodríguez M.M., Pérez D., Chaves F. J., Esteve E., Marin-García P., Xifra G., Vendrell J., Jové M., Pamplona R., Ricart W. et al. Obesity changes the human gut mycobiome. *Sci Rep*. 2015; 5: 14600. <https://doi.org/10.1038/srep14600>
14. Ott S.J., Kühbacher T., Mustfeld M., Rosenstiel P., Helmig S., Rehman A., Drews O., Weichert W., Timmis K.N., Schreiber S. Fungi and inflammatory bowel diseases: Alterations of composition and diversity. *Scand J Gastroenterol*. 2008; 43: 831–841. <https://doi.org/10.1080/00365520801935434>
15. Nash A.K., Auchtung T.A., Wong M.C., Smith D.P., Gesell J.R., Ross M.C., Stewart C.J., Metcalf G.A., Muzny D.M., Gibbs R.A., Ajami N.J., Petrosino J.F. The gut mycobiome of the Human Microbiome Project healthy cohort. *Microbiome*. 2017; 5 (1): 153. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0373-4>
16. Heisel T., Johnson A. J., Gonía S. et al. Bacterial, fungal, and interkingdom microbiome features of exclusively breastfeeding dyads are associated with infant age, antibiotic exposure, and birth mode. *Front Microbiol*. 2022; 13: 1050574. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1050574>
17. Odds F.C. Morphogenesis in *C. albicans*. *Crit Rev Microbiol*. 1985; 12 (1): 45–93. <https://doi.org/10.3109/10408418509104425>
18. Sudbery P.E. Growth of *C. albicans* hyphae. *Nat Rev Microbiol*. 2011; 9 (10): 737–748. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2636>
19. Chen H., Zhou X., Ren B., Cheng L. The regulation of hyphae growth in *C. albicans*. *Virulence*. 2020; 11 (1): 337–348. <https://doi.org/10.1080/21505594.2020.1748930>
20. Kruppa M. Quorum sensing and *C. albicans*. *Mycoses*. 2009; 52 (1): 1–10. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2008.01626.x>
21. Chen H., Fujii M., Feng Q., Clardy J., Fink G.R. Tyrosol is a quorum-sensing molecule in *C. albicans*. *PNAS*. 2004; 101: 5048–5052. <https://doi.org/10.1073/pnas.0401416101>
22. Davis-Hanna A., Piispanen A.E., Staeve I.L., Hogan D.A. Farnesol and dodecanol effects on the *C. albicans* Ras-cAMP signaling pathway and the regulation of morphogenesis. *Mol Biol*. 2008; 67: 47–62.
23. Chaffin W.L. *C. albicans* cell wall proteins. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2008; 72 (3): 495–544. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00032-07>
24. Noble C. J., Neff J.E., Andes D.R., Mitchell A.P. Function of *C. albicans* adhesion Hwp1 in biofilm formation. *Eukaryot Cell*. 2006; 5 (10): 1604–1610. <https://doi.org/10.1128/EC.00194-06>
25. Staab J.F., Bradway S.D., Fidel P.L., Sundstrom P. Adhesive and mammalian transglutaminase substrate properties of *C. albicans* Hwp1. *Science*. 1999; 283 (5407): 1535–1538. <https://doi.org/10.1126/science.283.5407.1535>
26. Li F., Palecek S.P. EAP1, a *C. albicans* gene involved in binding human epithelial cells. *Eukaryot Cell*. 2003; 2 (6): 1266–1273.
27. Al-Asfour A., Karched M., Qasim S.B., Zafiroopoulos G.G. Adhesion of *C. albicans* on PTFE membranes used in guided bone regeneration. *Clin Exp Dent Res*. 2024; 10 (4): e902. <https://doi.org/10.1002/cre2.902>
28. Wächter B., Citiulo F., Jablonowski N. et al. *C. albicans*-epithelial interactions: dissecting the roles of active penetration, induced endocytosis and host factors on the infection process. *PLoS One*. 2012; 7 (5): e36952. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036952>
29. Maiza P.K., Bonfim-Melo A., Padovan A.C.B. et al. *C. albicans*: The Ability to Invasively Penetrate Epithelial Cells and Survive under Oxidative Stress Is Unlinked to Hyphal Length. *Front Microbiol*. 2017; 8: 1235. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01235>
30. Mahmoodi M., Nouraei H., Nasr R. et al. Investigating the presence of phospholipase and secreted aspartyl protease gene family in different genotypes of *C. albicans* species. *BMC Res Notes*. 2025; 18 (1): 431. <https://doi.org/10.1186/s13104-025-07504-9>
31. De Bernardis F., Sullivan P.A., Cassone A. Aspartyl proteinases of *C. albicans* and their role in pathogenicity. *Med Mycol*. 2001; 39 (4): 303–313. <https://doi.org/10.1080/mmy.39.4.303.313>
32. Ramage G., Vandewalle K., Wickes B.L., López-Ribot J.L. Characteristics of biofilm formation of *C. albicans*. *Rev Iberoam Micol*. 2001; 18 (4): 163–170.
33. Noble C. J., Johnson A.D. *C. albicans* Biofilms and Human Disease. *Annu Rev Microbiol*. 2015; 69: 71–92. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-091014-104330>
34. Wall G., Montelongo-Jauregui D., Vidal Bonifacio B., Lopez-Ribot J.L., Uppuluri P.C. *C. albicans* biofilm growth and dispersal: contributions to pathogenesis. *Curr Opin Microbiol*. 2019; 52: 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.04.001>
35. Abdulghani M., Iram R., Chidrawar P., Bhosle K., Kazi R., Patil R., Kharat K., Zore G. Proteomic profile of *C. albicans* biofilm. *J Proteomics*. 2022; 265: 104661. <https://doi.org/10.1016/j.jpro.2022.104661>
36. Pierce C.G., Vila T., Romo J.A., Montelongo-Jauregui D., Wall G., Ramasubramanian A., Lopez-Ribot J.L. The *C. albicans* Biofilm Matrix: Composition, Structure and Function. *J Fungi (Basel)*. 2017; 3 (1): 14. <https://doi.org/10.3390/jof3010014>
37. Zheng N.X., Wang Y., Hu D.D., Yan L., Jiang Y.Y. The role of pattern recognition receptors in the innate recognition of *C. albicans*. *Virulence*. 2015; 6 (4): 347–361. <https://doi.org/10.1080/21505594.2015.1014270>
38. Qin Y., Zhang L., Xu Z., Zhang J., Jiang Y.Y., Cao Y., Yan T. Innate immune cell response upon *C. albicans* infection. *Virulence*. 2016; 7 (5): 512–526. <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1138201>
39. Rizzetto L., Weil T., Cavalieri D. Systems Level Dissection of Candida Recognition by Decans: A Matter of Fungal Morphology and Site of Infection. *Pathogens*. 2015; 4 (3): 639–661. <https://doi.org/10.3390/pathogens4030639>
40. Gow N.A., Netea M.G., Munro C.A. et al. Immune recognition of *C. albicans* beta-glucan by dectin-1. *J Infect Dis*. 2007; 196 (10): 1565–1571. <https://doi.org/10.1086/523110>
41. Погосян Ш. М., Межевитинова Е. А., Донников А. Е., Прилепская В. Н., Бурменская О. В., Непша О. С., Быстрицкий А. А. Генетическая предрасположенность к рецидивирующему течению вульвовагинального кандидоза. *Гинекология*. 2017; 19 (4): 20–25.
42. Pogosyan Sh.M., Mezhevitanova E. A., Donnikov A. E., Prilepskaya V. N., Burmenskaya O. V., Nepscha O. S., Bystritsky A. A. Genetic predisposition to recurrent vulvovaginal candidiasis. *Gynecology*. 2017; 19 (4): 20–25. (In Russ.)
43. Netea M.G., Van der Graaf C., Van der Meer J.W., Kullberg B.J. Recognition of fungal pathogens by Toll-like receptors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004; 23 (9): 672–676. <https://doi.org/10.1007/s10096-004-1192-7>
44. Wellington M., Koselny K., Sutterwala F.S., Krysan D.J. *C. albicans* triggers NLRP3-mediated pyroptosis in macrophages. *Eukaryot Cell*. 2014; 13 (2): 329–340. <https://doi.org/10.1128/EC.00336-13>
45. Davidson L., Netea M.G., Kullberg B.J. Patient Susceptibility to Candidiasis – A Potential for Adjunctive Immunotherapy. *J Fungi (Basel)*. 2018; 4 (1): 9. <https://doi.org/10.3390/jof4010009>
46. Pavlova A., Sharafutdinov I. Recognition of *C. albicans* and Role of Innate Type 17 Immunity in Oral Candidiasis. *Microorganisms*. 2020; 8 (9): 1340. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8091340>
47. Шендеров Б. А. Функциональное питание и его роль в профилактике метаболического синдрома. М.: ДеЛи принт, 2008. 319 с.
48. Shenderov B.A. Functional nutrition and its role in the prevention of metabolic syndrome. Moscow: DeLi Print, 2008. 319 p. (In Russ.)
49. Минущкин О. Н. Современное лечебное питание в клинической практике. Медицинский совет. 2024; 18 (13): 9–15. <https://doi.org/10.21518/ms2024-319>
50. Minushkin O.N. Modern therapeutic nutrition in clinical practice. *Medical Council*. 2024; 18 (13): 9–15. (In Russ.)
51. Crawford A., Wilson D. Essential metals at the host-pathogen interface: nutritional immunity and micronutrient assimilation by human fungal pathogens. *FEMS Yeast Res*. 2015; 15 (7): fov071. <https://doi.org/10.1093/femsyr/fov071>
52. Дадали В. А. Роль цинка и цинксодержащих продуктов в комплексных программах восстановления здоровья. *Терапевт*. 2023; 1: 52–56.
53. Dadalı V.A. The role of zinc and zinc-containing products in comprehensive health restoration programs. *Therapist*. 2023; 1: 52–56. (In Russ.)
54. Besold A.N., Gilston B.A., Radin J.N., Ramsomair C., Culbertson E.M., Li C.X., Cormack B.P., Chazin W.J., Kehl-Fie T.E., Culotta V.C. Role of Calprotectin in Withholding Zinc and Copper from *C. albicans*. *Infect Immun*. 2018; 86(2): e00779–17. <https://doi.org/10.1128/IAI.00779-17>
55. Sohnie P.G., Hahn B.L., Santhanagopalan V. Inhibition of *C. albicans* growth by calprotectin in the absence of direct contact with the organisms. *J Infect Dis*. 1996; 174 (6): 1369–1372. <https://doi.org/10.1093/infdis/174.6.1369>
56. Urban C.F., Ermer D., Schmid M. et al. Neutrophil extracellular traps contain calprotectin, a cytosolic protein complex involved in host defense against *C. albicans*. *PLoS Pathog*. 2009; 5 (10): e1000639. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000639>
57. Staats C.C., Kmetzsch L., Schrank A., Vainstein M.H. Fungal zinc metabolism and its connections to virulence. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013; 3: 65. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2013.00065>
58. Alamir O.F., Oladele R.O., Ibe C. Nutritional immunity: targeting fungal zinc homeostasis. *Heliyon*. 2021; 7 (8): e07805. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07805>
59. Zolin G.V.S., Fonseca F.H.D., Zombom C.R., Garrido S.S. Histatin 5 Metallopeptides and Their Potential against *C. albicans* Pathogenicity and Drug Resistance. *Biomolecules*. 2021; 11 (8): 1209. <https://doi.org/10.3390/biom11081209>
60. Campbell J.X., Gao S., Anand K.S., Franz K. J. Zinc Binding Inhibits Cellular Uptake and Antifungal Activity of Histatin-5 in *C. albicans*. *ACS Infect Dis*. 2022; 8 (9): 1920–1934. <https://doi.org/10.1021/acscinf.2c00289>
61. Saitou M., Gaylard E., Xu E., May A., Neznanova L., Nathan S., Grawe A., Chang J., Ryan W., Ruhl S., Knox S.M., Gokcumen O. Functional specialization of human salivary glands and origins of proteins intrinsic to human saliva. *bioRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.12.945659>
62. Nell M. J., Tjabringa G.S., Wafelman A.R., Verrijck R., Hiemstra P.S., Drijfhout J. W., Grote J. J. Development of novel LL-37 derived antimicrobial peptides with LPS and LTA neutralizing and antimicrobial activities for therapeutic application. *Peptides*. 2006; 27 (4): 649–660. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2005.09.016>
63. Makowska J., Wyrzykowski D., Kamysz E. et al. Probing the binding selected metal ions and biologically active substances to the antimicrobial peptide LL-37 using DSC, ITC measurements and calculations. *J Therm Anal Calorim*. 2019; 138: 4523–4529. <https://doi.org/10.1007/s10973-019-08310-9>
64. Noble C. J., Neff J.E., Hernday A.D., Homann O.R., Deneault J.S., Nantel A., Andes D.R., Johnson A.D., Mitchell A.P. Biofilm matrix regulation by *C. albicans* Zap1. *PLoS Biol*. 2009; 7 (6): e1000133. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000133>
65. Гизингер О. А., Дадали В. А. Роль магния в процессах жизнеобеспечения организма: диагностика дефицита магния и его дотация с использованием минеральных комплексов. *Терапевт*. 2021; 8: 32–36.
66. Gizinger O.A., Dadalı V.A. The role of magnesium in vital physiological processes: diagnosis of magnesium deficiency and supplementation using mineral complexes. *Therapist*. 2021; 8: 32–36. (In Russ.)
67. de Baaij J.H., Hoenderop J.G., Bindels R.J. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev*. 2015; 95 (1): 1–46. <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2014>
68. Bleackley M.R., Hayes B.M., Parisi K., Saiyed T., Traven A., Potter I.D., van der Weerden N.L., Anderson M.A. Bovine pancreatic trypsin inhibitor is a new antifungal peptide that inhibits cellular magnesium uptake. *Mol Microbiol*. 2014; 92 (6): 1188–1197. <https://doi.org/10.1111/mmi.12621>
69. Polvi E.J., Averette A.F., Lee S.C., Kim T., Bahn Y.S., Veri A.O., Robbins N., Heitman J., Cowen L.E. Metal Chelation as a Powerful Strategy to Probe Cellular Circuitry

- Governing Fungal Drug Resistance and Morphogenesis. *PLoS Genet.* 2016; 12 (10): e1006350. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006350>
65. Lim P.H., Pisaf N.P., Gadhia N., Pandey A., Donovan F.X., Stein L., Salt D.E., Eide D.J., MacDiarmid C.W. Regulation of Alr1 Mg transporter activity by intracellular magnesium. *PLoS One.* 2011; 6 (6): e20896. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020896>
 66. Hans S., Fatima Z., Hameed S. Magnesium deprivation affects cellular circuitry involved in drug resistance and virulence in *C. albicans*. *J Glob Antimicrob Resist.* 2019; 17: 263–275. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.01.011>
 67. Минущкин О.Н., Елизаветина Г.А., Иванова О.И., Баркалова Ю.С. Новые технологии в лечении железодефицитной анемии. Медицинский совет. 2016; 14: Minushkin O.N., Elizavetina G.A., Ivanova O.I., Barkalova Yu.S. New technologies in the treatment of iron-deficiency anemia. *Medical Council.* 2016; 14. (In Russ.)
 68. Zheng D., Zhang X., Ding J., Yue D., Yang F., Li Y. Mechanisms and regulation of iron uptake and the role of iron in pathogenesis of *C. albicans*. *Crit Rev Microbiol.* 2025; 51 (6): 1384–1401. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2025.2510256>
 69. Luo G., Wang T., Zhang J., Zhang P., Lu Y.C. *albicans* requires iron to sustain hyphal growth. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021; 561: 106–112. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.05.039>
 70. Weissman Z., Kornitzer D. A family of *Candida* cell surface haem-binding proteins involved in haemin and haemoglobin-iron utilization. *Mol Microbiol.* 2004; 53 (4): 1209–1220. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2004.04199.x>
 71. Fourie R., Kuloyo O.O., Mochochoko B.M., Albertyn J., Pohl C.H. Iron at the Centre of *C. albicans* Interactions. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018; 8: 185. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00185>
 72. Tripathi A., Liverani E., Tsygankov A.Y., Puri S. Iron alters the cell wall composition and intracellular lactate to affect *C. albicans* susceptibility to antifungals and host immune response. *J Biol Chem.* 2020; 295 (29): 10032–10044. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.013413>
 73. Uwamahoro N., Verma-Gaur J., Shen H.H., Qu Y., Lewis R., Lu J., Bamberg K., Masters S.L., Vince J.E., Naderer T., Traven A. The pathogen *C. albicans* hijacks pyroptosis for escape from macrophages. *mBio.* 2014; 5 (2): e00003–14. <https://doi.org/10.1128/mBio.00003-14>
 74. Gonzalez-Mariscal L., Contreras R.G., Bolívar J.J., Ponce A., Chávez De Ramírez B., Cerejido M. Role of calcium in tight junction formation between epithelial cells. *Am J Physiol.* 1990; 259 (6 Pt 1): C978–C986. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1990.259.6.C978>
 75. Somlyo A.P., Somlyo A.V. Ca²⁺ sensitivity of smooth muscle and nonmuscle myosin II: modulated by G proteins, kinases, and myosin phosphatase. *Physiol Rev.* 2003; 83 (4): 1325–1358. <https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2003>
 76. Hopke A., Brown A.J.P., Hall R.A., Wheeler R.T. Dynamic Fungal Cell Wall Architecture in Stress Adaptation and Immune Evasion. *Trends Microbiol.* 2018; 26 (4): 284–295. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.01.007>
 77. Olivier F.A.B., Hilsenstein V., Weerasinghe H. et al. The escape of *C. albicans* from macrophages is enabled by the fungal toxin candidalysin and two host cell death pathways. *Cell Rep.* 2022; 40 (12): 111374. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111374>
 78. Holmes A.R., Cannon R.D., Shepherd M.G. Effect of calcium ion uptake on *C. albicans* morphology. *FEMS Microbiol Lett.* 1991; 77 (2–3): 187–193. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.1991.tb04345.x>
 79. Karababa M., Valentino E., Pardini G., Coste A.T., Bille J., Sanglard D. CRZ1, a target of the calcineurin pathway in *C. albicans*. *Mol Microbiol.* 2006; 59 (5): 1429–1451. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2005.05037.x>
 80. Bader T., Bodendorfer B., Schröppel K., Morschhäuser J. Calcineurin is essential for virulence in *C. albicans*. *Infect Immun.* 2003; 71 (9): 5344–5354. <https://doi.org/10.1128/IAI.71.9.5344-5354.2003>
 81. Blankenship J.R., Heitman J. Calcineurin is required for *C. albicans* to survive calcium stress in serum. *Infect Immun.* 2005; 73 (9): 5767–5774. <https://doi.org/10.1128/IAI.73.9.5767-5774.2005>
 82. Jia W., Zhang H., Li C., Li G., Liu X., Wei J. The calcineurin inhibitor cyclosporine A synergistically enhances the susceptibility of *C. albicans* biofilms to fluconazole by multiple mechanisms. *BMC Microbiol.* 2016; 16 (1): 113. <https://doi.org/10.1186/s12866-016-0728-1>
 83. Moyes D.L., Wilson D., Richardson J.P. et al. Candidalysin is a fungal peptide toxin critical for mucosal infection. *Nature.* 2016; 532 (7597): 64–68. <https://doi.org/10.1038/nature17625>
 84. Furuse M., Tsukita S. Claudins in occluding junctions of humans and flies. *Trends Cell Biol.* 2006; 16 (4): 181–188. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2006.02.006>
 85. Van Itallie C.M., Anderson J.M. Architecture of tight junctions and principles of molecular composition. *Semin Cell Dev Biol.* 2014; 36: 157–165. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2014.08.011>
 86. Turner J.R. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009; 9 (11): 799–809. <https://doi.org/10.1038/nri2653>
 87. Tria S., Jimison L.H., Hama A., Bongo M., Owens R.M. Sensing of EGTA Mediated Barrier Tissue Disruption with an Organic Transistor. *Biosensors (Basel).* 2013; 3 (1): 44–57. <https://doi.org/10.3390/bios3010044>
 88. <https://ruketo.ru/cat/biologicheskii-aktivnye-dobavki/probiotik>
 89. Sharma J., Goyal A., Alam K., Tomar Y. Determination of antimicrobial potential of *Bacillus clausii* against *C. albicans*. *Research & Reviews: A Journal of Microbiology and Virology.* 2020; 10 (1): 1–9.
 90. Silva M.P., de Barros P.P., Jorjão A.L. Effects of *Bacillus subtilis* on *C. albicans*: biofilm formation, filamentation and gene expression. *Braz Dent Sci.* 2019; 22 (2): 252. <https://doi.org/10.14295/bds.2019.v22i2.1692>
 91. Gharieb M.M., Rizk A., Elfeky N. Anticandidal activity of a wild *Bacillus subtilis* NAM against clinical isolates of pathogenic *C. albicans*. *Ann Microbiol.* 2024; 74: 23. <https://doi.org/10.1186/s13213-024-01764-9>
 92. Spaggiari L., Ardizzone A., Pedretti N., Isepri R., Sabia C., Russo R., Kenno S., De Seta F., Pericolini E. *Bacillus coagulans* LMG S-24828 Impairs *Candida* Virulence and Protects Vaginal Epithelial Cells against *Candida* Infection *In Vitro*. *Microorganisms.* 2024; 12 (8): 1634. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12081634>
 93. Жирков А.Д., Татарина С.С., Тарабукина Н.П. и др. Фунгицидная активность штаммов бактерии *Bacillus subtilis* по отношению к токсигенным и плесневым грибам. *Аграрный вестник Урала.* 2013; 7 (113): 20–21. Zhirkov A.D., Tatarina S.S., Tarabukina N.P. et al. Fungicidal activity of *Bacillus subtilis* strains against toxigenic and mold fungi. *Agrarian Bulletin of the Urals.* 2013; 7 (113): 20–21. (In Russ.)
 94. Zommiti M., Chevalier S., Feuilloley M.G.J., Connil N. Special Issue «Enterococci for Probiotic Use: Safety and Risk»: Editorial. *Microorganisms.* 2022; 10 (3): 604. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10030604>
 95. Jungersen M., Wind A., Johansen E., Christensen J.E., Stuer-Lauridsen B., Eskesen D. The Science behind the Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12®. *Microorganisms.* 2014; 2 (2): 92–110. <https://doi.org/10.3390/microorganisms2020092>
 96. Andrade J.C., Kumar S., Kumar A., Čemřková L., Rodrigues C.F. Application of probiotics in candidiasis management. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022; 62 (30): 8249–8264. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1926905>
 97. Krzyściak W., Kościelniak D., Papięż M. et al. Effect of a *Lactobacillus Salivarius* Probiotic on a Double-Species *Streptococcus Mutans* and *C. albicans* Caries Biofilm. *Nutrients.* 2017; 9 (11): 1242. <https://doi.org/10.3390/nu9111242>
 98. Park J.M., Lee H.J., Sikiric P., Hahn K.B. BPC 157 Rescued NSAID-cytotoxicity Via Stabilizing Intestinal Permeability and Enhancing Cytoprotection. *Curr Pharm Des.* 2020; 26 (25): 2971–2981. <https://doi.org/10.2174/1381612826666200523180301>
 99. Wang X.Y., Qu M., Duan R., Shi D., Jin L., Gao J., Wood J.D., Li J., Wang G.D. Cytoprotective Mechanism of the Novel Gastric Peptide BPC 157 in Gastrointestinal Tract and Cultured Enteric Neurons and Glial Cells. *Neurosci Bull.* 2019; 35 (1): 167–170. <https://doi.org/10.1007/s12264-018-0269-8>
 100. Безродный С.А., Помазанов В.В. *Akkermansia muciniphila* – панacea здорового микробиома. Перспективы внедрения инновационных технологий в медицине и фармации. Сборник материалов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Электрогорск, Орехово-Зуево, 2022. С. 25–27. Bezrodny S.L., Potazanov V.V. *Akkermansia muciniphila* – the panacea of a healthy microbiome. In: Prospects for the implementation of innovative technologies in medicine and pharmacy. Proceedings of the IX All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation. Elektrogor'sk, Orekhovo-Zuevo, 2022. P. 25–27. (In Russ.)
 101. Shuoker B., Pichler M.J., Jin C. et al. Sialidases and fucosidases of *Akkermansia muciniphila* are crucial for growth on mucin and nutrient sharing with mucus-associated gut bacteria. *Nat Commun.* 2023; 14: 1833. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37533-6>
 102. Wang Y., Wang X., Chen Z., Zheng J., Liu X., Zheng Y., Zheng Z., Xu Z., Zhang Y., Chen K., Zhang Y., Yu L., Ding Y. *Akkermansia muciniphila* exacerbates acute radiation-induced intestinal injury by depleting mucin and enhancing inflammation. *ISME J.* 2025; 19 (1): wra084. <https://doi.org/10.1093/ismej/wra084>
 103. Qu S., Zheng Y., Huang Y., Feng Y., Xu K., Zhang W., Wang Y., Nie K., Qin M. Excessive consumption of mucin by over-colonized *Akkermansia muciniphila* promotes intestinal barrier damage during malignant intestinal environment. *Front Microbiol.* 2023; 14: 111911. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1111911>
 104. Fugabon J.I.I., Vazquez Bucheli J.E., Park Y.J., Suh D.H., Jung E.S., Franco B.D.G.M., Ivanova I.V., Holzapfel W.H., Todorov S.D. Antimicrobial properties of *Pediococcus acidilactici* and *Pediococcus pentosaceus* isolated from silage. *J Appl Microbiol.* 2022; 132 (1): 311–330. <https://doi.org/10.1111/jam.15205>
 105. Kim H., Kang S.S. Antifungal activities against *C. albicans*, of cell-free supernatants obtained from probiotic *Pediococcus acidilactici* HW01. *Arch Oral Biol.* 2019; 99: 113–119. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.01.006>
 106. García-Gamba R., Domínguez-Simi M., Gradilla-Hernández M.S., Bravo Y., Moya A., Ruiz-Álvarez B., González-Avila M. Anticandidal and Antibiobiofilm Effect of Synbiotics including Probiotics and Inulin-Type Fructans. *Antibiotics (Basel).* 2022; 11 (8): 1135. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11081135>

Статья поступила / Received 08.12.2025
Получена после рецензирования / Revised 15.12.2025
Принята в печать / Accepted 15.12.2025

Сведения об авторе

Безродный Святослав Леонидович, к.б.н., ведущий научный сотрудник в области микробиологии¹, научный сотрудник лаборатории системной биологии старения и геропротекторных технологий², член Ассоциации медицинских микробиологов России. ORCID: 0000-0001-5869-2503

¹ ООО «Институт аналитической токсикологии», г. Красногорск, Московская область, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Автор для переписки: Безродный Святослав Леонидович. E-mail: frebiotik@mail.ru

About author

Bezrodny Svyatoslav L., Dr Bio Sci (habil.), leading researcher in the field of microbiology¹, researcher at the Laboratory of Systems Biology of Aging and Geroprotective Technologies², member of the Association of Medical Microbiologists of Russia. ORCID: 0000-0001-5869-2503

¹ Institute of Analytical Toxicology LLC, Krasnogorsk, Moscow region, Russia

² V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow, Russia

Corresponding author: Bezrodny Svyatoslav L. E-mail: frebiotik@mail.ru

Для цитирования: Безродный С.А. Грибы-патобионты: факторы вирулентности и механизмы хронизации и инфекции [аналитическая обзорная статья]. *Медицинский алфавит.* 2025; (34): 7–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-34-7-14>

For citation: Bezrodny S.L. Pathobiont fungi: virulence factors and mechanisms of infection chronicity [analytical review article]. *Medical alphabet.* 2025; (34): 7–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-34-7-14>

