

УДК 616.094

DOI: 10.34215/1609-1175-2023-1-86-89



Видовой состав грибов рода *Candida* у людей с патологией кишечника и здоровых людей

В.В. Прокопьев^{1,2}, Ю.В. Винникова¹, Е.А. Передельская², Т.В. Сафьянова²¹ Клинико-диагностическая лаборатория «Здоровье», Барнаул, Россия² Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

Цель. Выявление разницы обнаружения грибов рода *Candida* и их видового состава у людей с патологией желудочно-кишечного тракта и у здоровых людей, проходящих плановый медицинский осмотр. **Материалы и методы.** В качестве материала для исследования взят биологический материал пациентов, проходящий плановый медицинский осмотр (контрольная группа), и пациентов с патологией кишечника. После обнаружения колоний грибов на среде Сабуро идентификация проводилась при помощи хромогенного агара. Часть штаммов была идентифицирована при помощи масс-спектрометрии. **Результаты.** В результате проведенного исследования обнаружено, что частота встречаемости грибов рода *Candida* более чем в три раза выше у пациентов с патологией кишечника. В видовом составе также встречаются отличия между исследованными группами. Так, *Candida krusei* встречается более чем в 5 раз чаще в случае патологии ЖКТ. **Заключение.** Различия в частоте встречаемости и видовом составе грибов рода *Candida*, выделенных из кишечника, требует большего внимания к диагностике заболеваний кишечника и выбору антимикотической терапии.

Ключевые слова: *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, микрофлора кишечника, патология кишечника

Поступила в редакцию: 11.12.22. Получена после доработки: 26.12.22, 27.12.22, 28.12.22, 11.01.23. Принята к печати: 24.01.23

Для цитирования: Прокопьев В.В., Винникова Ю.В., Передельская Е.А., Сафьянова Т.В. Видовой состав грибов рода *Candida* у людей с патологией кишечника и здоровых людей. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2023;1:86–89. doi: 10.34215/1609-1175-2023-1-86-89

Для корреспонденции: Прокопьев Василий Валерьевич – канд. биол. наук, доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и вирусологии Алтайского государственного медицинского университета; врач-бактериолог ООО КДЛ «Здоровье» (656057, г. Барнаул, Балтийская ул., 40а); ORCID: 0000-0001-7151-3899; тел. +7 (913) 262-42-47; e-mail: prokopievvv@mail.ru

Species composition of genus *Candida* in healthy people and people with intestinal pathology

V.V. Prokopiev^{1,2}, Yu.V. Vinnikova¹, E.A. Peredelskaya², T.V. Safyanova²¹ Bacteriological laboratory “Health”, Barnaul, Russia; ² Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Aim. To identify the difference in the detection of yeasts of the genus *Candida* and their species composition in people with gastrointestinal pathology and in healthy people undergoing a regular medical checkup. **Materials and methods.** Clinical trial material comprised biological material from patients undergoing regular medical checkup (control group) and patients with intestinal pathology. Following the detection of fungal colonies on Sabouraud medium, identification was carried out using chromogenic agar. A number of strains were identified via mass spectrometry. **Results.** The study results show that the frequency of occurrence of the genus *Candida* is more than three times higher in patients with intestinal pathology. In addition, the study groups revealed the differences in the species composition. *Candida krusei* is more than 5 times more common in cases of gastrointestinal pathology. **Conclusion.** Due to the differences in the frequency and species composition of yeasts of the genus *Candida* isolated from the intestine, specialists should diagnose intestinal diseases and choose antimycotic therapy in a meticulous way.

Keywords: *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, intestinal microflora, intestinal pathology

Received 11 December 2022. Revised 26, 27, 28 December 2022. 11 January 2023. Accepted 24 January 2023

For citation: Prokopiev V.V., Vinnikova Yu.V., Peredelskaya E.A., Safyanova T.V. Species composition of genus *Candida* in healthy people and people with intestinal pathology. *Pacific Medical Journal*. 2023;1:86–89. doi: 10.34215/1609-1175-2023-1-86-89

For corresponding: Vasily V. Prokopiev, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of Epidemiology, Microbiology and Virology Department, Altai State Medical University; bacteriologist of Bacteriological Laboratory “Zdorovie” (40A, Baltiyskaya str., Barnaul, 656057, Russia); ORCID: 0000-0001-7151-3899; phone: +7 (913) 262-42-47; e-mail: prokopievvv@mail.ru

Микозы, вызываемые грибами рода *Candida*, встречаются в практике клиницистов практически всех врачебных специальностей и могут поражать все биотопы организма человека. Представители рода *Candida* в отличие от других микромицетов, обитающих

в различных биотопах организма человека, не являются убиквитарными грибами и обнаруживаются в окружающей среде нечасто. В большинстве случаев их жизнедеятельность связана с организмом человека или животных [1]. Таким образом, грибы рода *Candida*

составляют значительную часть нормальной микрофлоры человека [2, 3], и их роль в возникновении конкретного заболевания иногда вызывает сомнения. В работе [4] исследовалась микрофлора кишечника и было обнаружено, что грибы рода *Candida* встречаются почти у 50% жителей Германии. Причем доказательством этиологической роли грибов является не только концентрация, но и видовой состав.

Изучение оси «кишечник–мозг» позволило предположить участие *Candida krusei* в патогенезе расстройств аутистического спектра [5].

На экспериментальных животных моделях показана важная роль *Candida tropicalis* в развитии заболеваний кишечника [6, 7].

В работе [8] описывается роль *Candida glabrata* как возможного участника в развитии болезни Крона.

Таким образом, роль грибов рода *Candida* в патологии кишечника общепринята и встречается довольно часто [9]. Грибковое поражение различных отделов кишечника встречается как у иммунокомпетентных, так и у иммунокомпрометированных пациентов [10, 11]. По данным авторов работы [12], микозы пищеварительного тракта встречаются у 2% больных, преимущественно с дефектами иммунной системы, и чаще всего связаны с грибами рода *Candida*, реже – нитчатыми грибами и возбудителем гистоплазмоза.

Целью нашей работы было исследование отличия в частоте встречаемости, концентрации и в видовом составе грибов рода *Candida* в кишечнике человека в случае патологии желудочно-кишечного тракта и у людей без патологии кишечника.

Материалы и методы

На базе КДЛ «Здоровье» г. Барнаула нами было исследовано 82 образца кала на дисбактериоз от пациентов с предварительными диагнозами: синдром раздраженного кишечника, синдром избыточного бактериального роста, иммунодефицит неясной этиологии, дивертикулит и др.

В качестве контрольной группы было исследовано 610 образцов кала от клинически здоровых людей, проходивших плановый медицинский осмотр.

Патологический материал засеивался на среду Сабуро с 2% глюкозы и хлорамфениколом и инкубировался при 35 °С в течение 72 часов. Выросшие

колонии пересевались на хромогенный агар (HiCrome™ *Candida* Differential Agar) для грибов *Candida* фирмы HiCrome (Индия) и инкубировались при 35 °С в течение 48 часов. Видовая принадлежность грибов оценивалась согласно рекомендациям производителя: *C. albicans* образует гладкие зеленые колонии, *C. krusei* – пурпурного цвета расплывчатые колонии, *C. tropicalis* – синие или синие с металлическим оттенком выпуклые колонии, *C. glabrata* – колонии от кремового до белого цветов.

Для более точной идентификации часть штаммов была идентифицирована при помощи масс-спектрометра Microflex производителя Bruker Daltonik GmbH & Co. KG (Германия), с уникальным программным обеспечением MALDI Biotyper, использующим референтскую базу данных (содержит более 2500 видов МО и 7800 штаммов).

Вычисление доверительных интервалов произведено с помощью программы GraphPad QuickCalc. Для определения доверительных интервалов использовался метод, разработанный Агрести и Куллом, который они называют модифицированным методом Вальда. 95% ДИ рассчитывается с использованием следующего уравнения:

$$p' = \frac{\# \text{ "successes" } + 2}{\# \text{ of experiment } s + 4} = \frac{S + 2}{N + 4}$$

$$p' - 1,96 \cdot \sqrt{\frac{p'(1-p')}{N+4}} \quad \text{to} \quad p' + 1,96 \cdot \sqrt{\frac{p'(1-p')}{N+4}}$$

Значения 2 и 4 на самом деле равны $z^{2/2}$ и z^2 , где z – критическое значение из распределения Гаусса. Поскольку 95% всех значений нормального распределения лежат в пределах 1,96 стандартного отклонения от среднего, $z = 1,96$ (округляем до 2,0) для 95% доверительных интервалов.

Результаты исследования

На основе полученных данных (табл. 1) видно, что частота встречаемости грибов рода *Candida* в случае патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) более чем в 3 раза больше, чем у клинически здоровых людей, причем высеваемость различных видов неодинакова. Встречаемость *Candida krusei* в 5,8 раза выше в случае патологии ЖКТ, тогда

Таблица 1

Частота обнаружения грибов рода *Candida* при патологии ЖКТ и у клинически здоровых людей

Вид	Пациенты с патологией ЖКТ		Контрольная группа	
	кол-во из 82	%	кол-во из 610	%
<i>Candida albicans</i>	21	25,61	54	8,85
<i>Candida krusei</i>	7	8,54	9	1,48
<i>Candida tropicalis</i>	7	8,54	13	2,13
<i>Candida glabrata</i>	2	2,44	11	1,80
<i>Candida spp.</i>	37	45,12	87	14,26

Таблица 2

Концентрация грибов рода *Candida* при патологии ЖКТ и у клинически здоровых людей

	Пациенты с патологией ЖКТ	Контрольная группа
Концентрация (КОЕ/мл)	2×10^6	8×10^2

как обнаружение *Candida glabrata* превышает норму лишь в 1,4 раза.

Другим важным моментом является то, что в среднем концентрация грибов в случае патологии 2,5 раза выше группы клинически здоровых людей (табл. 2).

Из данных таблицы 1 очевидно, что частота встречаемости дрожжей рода *Candida* у лиц с патологией ЖКТ более чем в три раза превышает их количество у лиц с отсутствием клинической симптоматики органов ЖКТ. Также отмечаются существенные отличия видового состава грибов в случае патологии кишечника по сравнению с контрольной группой. Так, частота встречаемости различных видов грибов рода *Candida* существенно отличается – от 1,4% *Candida glabrata* до 5,8% *Candida krusei*.

Другим аспектом, обнаруженным в ходе нашей работы, было отличие в концентрации микромицетов у группы пациентов с патологией ЖКТ в отличие от группы здоровых людей. Концентрация грибов в случае патологии кишечника 2,5 раза выше концентрации в контрольной группе, что делает важным количественное определение грибов кишечника.

Обсуждение полученных данных

Несмотря на то что *Candida spp.* вызывает более 400 000 системных микозов ежегодно [13] и является причиной 70% всех микозов человека [14], на сегодня исследованию грибкового компонента микрофлоры кишечника уделяется недостаточно внимания.

Грибы рода *Candida* обладают широким спектром факторов патогенности, основными из которых являются секретируемая аспартил-протеаза, фосфолипаза и гемолизин [15]. Способность *Candida spp.* формировать биопленку, где основным элементом внеклеточного матрикса являются 1,3-глюканы, способствует устойчивости к ряду антимикотических препаратов, блокируя их проникновение к клеткам грибов [13]. Более того, в условиях биопленки возникают гипоксические условия, активирующие гены метаболизма жирных кислот и эргостерола и др., что позволяет клеткам пережить голодание и окислительный стресс [11]. Еще одной, чрезвычайно важной особенностью грибов рода *Candida* является их способность к тигмотропизму – созданию биопленки на абиотических поверхностях с дальнейшим ее распространением в тканях организма хозяина [15]. Вышеописанные факторы являются лишь небольшой частью патогенетического потенциала грибов рода *Candida*, и, несмотря на наличие существенных достижений в диагностике и лечении кандидозов, данная патология до сих пор остается в списке наиболее встречающихся заболеваний человека.

Обнаружение достоверных отличий в частоте встречаемости грибов рода *Candida* у пациентов с патологией ЖКТ говорит о значимости данных микроорганизмов и требует большего внимания в диагностике патологии кишечника.

На сегодня различные виды грибов рода *Candida* рассматриваются как возможные этиологические агенты заболеваний ЖКТ и ряда внекишечных заболеваний. Показанные в нашей работе различия в частоте высеваемости различных видов могут свидетельствовать о недостаточности дородовой диагностики кандидозов.

Полученные в нашей работе данные требуют дальнейшего изучения, но выявление наиболее частой встречаемости *Candida krusei* предполагает более осторожное применение антимикотических препаратов группы триазолов (флуконазол, итраконазол) в связи с природной устойчивостью этого вида грибов рода *Candida* к данной группе препаратов.

Заключение

Данные, полученные в нашем исследовании, показали существенные различия в частоте встречаемости грибов и видовом составе рода *Candida* у здоровых людей и у людей с патологией кишечника. Данные отличия в совокупности с новыми знаниями о биологии грибов рода *Candida* и их взаимоотношениях с организмом человека позволяют по-другому взглянуть на проблему кандидозов кишечника в их лечении и прогнозе.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Разработка концепции и дизайна – ПБВ, ВЮВ, СТБ

Сбор и обработка материала – ПБВ, ПЕА

Статистическая обработка – ПЕА

Написание текста – ПБВ

Редактирование – СТБ, ВЮВ

Литература / References

1. Kumamoto CA, Gresnigt MS, Hube B. The gut, the bad and the harmless: *Candida albicans* as a commensal and opportunistic pathogen in the intestine. *Curr Opin Microbiol.* 2020;56:7–15. doi: 10.1016/j.mib.2020.05.006
2. Neville BA. *Candida albicans* commensalism in the gastrointestinal tract *FEMS Yeast Research.* 2015;7(15).
3. Hallen-Adams HE, Suhr MJ. Fungi in the healthy human gastrointestinal tract. *Virulence.* 2017 Apr 3;8(3):352–8. doi: 10.1080/21505594.2016.1247140
4. Hauss H, Hauss R. Heien im Derm die heimliche gefahr. *Haufman Pediatric.* 1994;6(1):56–7.

5. Kantarcioglu AS, Kiraz N, Aydin A. Microbiota-Gut-Brain Axis: Yeast species isolated from stool samples of children with suspected or diagnosed autism spectrum disorders and in vitro susceptibility against nystatin and fluconazole. *Mycopathologia*. 2016;181(1-2):1-7. doi: 10.1007/s11046-015-9949-3
6. Di Martino L, De Salvo C, Buella KA, Hager C, Ghannoum M, Osme A, Buttr L, Bamias G, Pizarro TT, Cominelli F. *Candida tropicalis* infection modulates the gut microbiome and confers enhanced susceptibility to colitis in mice. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2022;13(3):901-23. doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.11.008
7. Hirayama T, Miyazaki T, Ito Y, Wakayama M, Shibuya K, Yamashita K, Takazono T, Saijo T, Shimamura S, Yamamoto K, Imamura Y, Izumikawa K, Yanagihara K, Kohno S, Mukae H. Virulence assessment of six major pathogenic *Candida* species in the mouse model of invasive candidiasis caused by fungal translocation. *Sci Rep*. 2020;10(1):3814. doi: 10.1038/s41598-020-60792-y
8. Liguori G, Lamas B, Richard ML, Brandi G, da Costa G, Hoffmann TW, Di Simone MP, Calabrese C, Poggioli G, Langella P, Campieri M, Sokol H. Fungal dysbiosis in mucosa-associated microbiota of Crohn's disease patients. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):296-305. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv209
9. Логинов А.С., Парфенов Н.И. Болезни кишечника. М.: Медицина, 2000. 631 с. [Loginov AS, Parfenov AI. Intestine diseases: a Guide for physicians. Moscow: Medicine, 2000 (In Russ.)].
10. Hoshika K, Jida M, Mine H. Esophageal *Candida* infection and adherence mechanisms in the nonimmunocompromised rabbit G. *Gastroenterol*. 1996;31(3):307-13.
11. Kumar A. Massive upper gastrointestinal bleeding due to *Candida* esophagitis *South Med. J.* 1994;87(6):669-71.
12. Лесовой В.С., Липницкий А.В., Очкурова О.М. Микозы пищеварительного тракта. *Проблемы медицинской микологии*. 2004;6(2):19-23 [Lesovoj VS, Lipnickij AV, Ochкурова OM. Mycoses of the gastrointestinal tract. *Problems in Medical Mycology*. 2004;6(2):19-23 (In Russ.)].
13. Mukaremera L, Lee KK, Mora-Montes HM, Gow NAR. *Candida albicans* yeast, pseudohyphal, and hyphal morphogenesis differentially affects immune recognition. *Front Immunol*. 2017;7(8):629. doi: 10.3389/fimmu.2017.00629
14. Morad HOJ, Wild AM, Wiehr S, Davies G, Maurer A, Pichler BJ, Thornton CR. Pre-clinical imaging of invasive candidiasis using immunoPET/MR. *Front Microbiol*. 2018;23(9):1996. doi: 10.3389/fmicb.2018.01996
15. Talapko J, Juzbasic M, Matijević T, Pustijanac E, Bekić S, Kotris I, Skrlac I. *Candida albicans* – the virulence factors and clinical manifestations of infection. *J Fungi (Basel)*. 2021;22(7):79. doi: 10.3390/jof7020079
16. Karygianni L, Ren Z, Koo H, Thurnheer T. Biofilm Matrix-ome: Extracellular components in structured microbial communities. *Trends Microbiol*. 2020;28(8):668-81. doi: 10.1016/j.tim.2020.03.016