

EDITORIAL BOARD

Chief Editor —

N.P. Yelinov — Ph.D., prof. (Russia)

Deputies Chief Editor —

N.V. Vasilyeva — Ph.D., prof. (Russia)

N.N.Klimko — M.D., prof. (Russia)

Responsible secretary —

T.S. Bogomolova — Ph.D. (Russia)

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

V.B. Antonov — M.D., prof. (Russia), R.A. Araviyskiy — M.D., prof. (Russia), N.A. Belyakov — M.D., academician of RAMS, prof. (Russia), J. Bennett — M.D. (USA), S.A. Burova — M.D., prof. (Russia), V.L. Bykov — M.D., prof. (Russia), B. Dupont — M.D. (France), O.G. Hurzilava — M.D. (Russia), V.I. Golubev — Ph.D. (Russia), K.P. Kashkin — M.D., academician of RAMS, prof. (Russia), Z.K. Kolb — M.D., (Russia), V.G. Kubas' — M.D., prof. (Russia), V.M. Leschenko — M.D., prof. (Russia), A.V. Lipnizky — M.D., prof. (Russia), V.I. Mazurov — M.D., corr. memb. of RAMS, prof. (Russia), Iu.A. Medvedev — M.D., prof. (Russia), I. Polachek — M.D. (Israel), A.G. Rakhmanova — M.D., prof. (Russia), K.I. Raznatovsky — M.D., prof. (Russia), F.P. Romanyuk — M.D., prof. (Russia), A.V. Samzov — M.D., prof. (Russia), A.P. Scherbo — M.D., corr. memb. of RAMS, prof. (Russia), N.V. Shabashova — M.D., prof. (Russia), A.V. Sobolev — M.D., prof. (Russia), F. Staib — M.D. (Germany), H.J. Tietz — M.D. (Germany), T.N. Trofimova — M.D., prof. (Russia), M.A. Viviani — M.D. (Italy), V.A. Zinzerling — M.D., prof. (Russia)

PROBLEMS IN MEDICAL MYCOLOGY

Vol. 13, № 1, 2011

Saint Petersburg Medical Academy
of Postgraduate Education
Kashkin Research Institute
of Medical Mycology (KRI MM)

ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ МИКОЛОГИИ

Том 13, № 1, 2011

Санкт-Петербургская медицинская академия
последипломного образования (СПб МАПО)
Научно-исследовательский институт
медицинской микологии им. П.Н.Кашкина
(НИИ ММ)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор —

Н.П. Елинов — д.б.н., профессор (Россия)

Заместители главного редактора:

Н.В. Васильева — д.б.н., профессор (Россия),

Н.Н. Климко — д.м.н., профессор (Россия)

Ответственный секретарь —

Т.С. Богомолова — к.б.н. (Россия)

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

В.Б. Антонов — д.м.н., профессор (Россия),
Р.А. Аравийский — д.м.н., профессор (Россия),
Н.А. Беляков — д.м.н., акад. РАМН, профессор
(Россия), Дж. Беннетт — доктор медицины (США),
С.А. Бурова — д.м.н., профессор (Россия), В.Л. Быков —
д.м.н., профессор (Россия), М.А. Вивиани — доктор
медицины (Италия), В.И. Голубев — д.б.н., вед.н.с.
(Россия), Б. Дюпон — доктор медицины (Франция),
К.П. Кашкин — д.м.н., академик РАМН, профессор
(Россия), З.К. Колб — к.м.н., (Россия), В.Г. Кубась —
д.м.н., профессор (Россия), В.М. Лещенко — д.м.н.,
профессор (Россия), А.В. Липницкий — д.м.н.,
профессор (Россия), В.И. Мазуров — д.м.н., чл.-корр.
РАМН, профессор (Россия), Ю.А. Медведев —
д.м.н., профессор (Россия), И. Полачек — доктор
медицины (Израиль), К.И. Разнатовский — д.м.н.,
профессор (Россия), А.Г. Рахманова — д.м.н.,
профессор (Россия), Ф.П. Романюк — д.м.н., профессор
(Россия), А.В. Самцов — д.м.н., профессор (Россия),
А.В. Соболев — д.м.н., профессор (Россия), Х.Й. Титц —
доктор медицины (Германия), Т.Н. Трофимова —
д.м.н., профессор (Россия), О.Г. Хурцилава — д.м.н.,
(Россия), В.А. Цинзерлинг — д.м.н., профессор (Россия),
Н.В. Шабашова — д.м.н., профессор (Россия), Ф. Штайб —
доктор медицины (Германия), А.П. Щербо — д.м.н.,
чл.корр. РАМН, профессор (Россия)

Проблематика журнала: Фундаментальные и прикладные аспекты медицинской микологии — биология возбудителей, клиника, диагностика, эпидемиология, иммунитет, терапия и профилактика микозов, грибы-контаминанты в лабораторных, клинических и других условиях.

Editorial policy: The Journal «Problems in Medical Mycology» specializes in original articles that describe innovative research on all aspects of Medical Mycology — biology of pathogens, clinic, diagnostic, epidemiology, immunity, therapy and prophylaxis of mycoses, fungi — contaminants in laboratory, clinical and other conditions.

СОДЕРЖАНИЕ

ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ И ОБЗОРЫ

| | |
|--|----|
| Морфолого-физиологические характеристики дрожжевых организмов – <i>Malassezia species</i> (Malassez, 1874) Baillon, 1889 (обзор). <i>Богданова Т.В., Елинов Н.П.</i> | 3 |
| Резистентность грибов-патогенов к антимикотикам (обзор). <i>Иванова Л.В., Баранцевич Е.П., Шлякто Е.В.</i> | 14 |

КЛИНИЧЕСКАЯ МИКОЛОГИЯ

| | |
|---|----|
| Клинико-лабораторные особенности и терапия фолликулита, обусловленного <i>Malassezia spp.</i> <i>Пиотровская И.В., Котрехова Л.П., Богданова Т.В., Васильева Н.В., Разнатовский К.И., Фролова Е.В., Филиппова Л.В., Учеваткина А.Е.</i> | 18 |
| <i>Candida spp.</i> и микробиocenоз полости рта у детей с декомпенсированной формой кариеса. <i>Кузьмина Д.А., Новикова В.П., Шабашова Н.В., Оришак Е.А.</i> | 23 |
| Эпидемиология грибковых заболеваний верхних дыхательных путей и уха. <i>Крюков А.И., Кунельская В.Я., Шадрин Г.Б.</i> | 28 |
| Распространенность микозов кожи и ее придатков у пациентов с заболеваниями соединительной ткани на фоне применения иммуносупрессивных противовоспалительных препаратов. <i>Иванова Ю.А.</i> | 32 |
| Роль <i>Candida spp.</i> в формировании патологии шейки матки. <i>Жорж О.Н., Мирзабалаева А.К.</i> | 35 |
| Инвазивный аспергиллез как осложнение цитостатического лечения гемобластозов: фармакоэкономические аспекты. <i>Бойченко Э.Г.</i> | 39 |
| Хронический рецидивирующий кандидоз слизистых оболочек. <i>Мелёхина Ю.Э., Фролова Е.В., Мирзабалаева А.К.</i> | 49 |

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МИКОЛОГИЯ

| | |
|---|----|
| Изучение слизистой оболочки пищевода при кандидозе у ВИЧ-инфицированного больного. <i>Степанова А.А., Шевяков М.А., Авдеенко Ю.Л., Синицкая И.А., Чилина Г.А.</i> | 54 |
|---|----|

ХРОНИКА И ИНФОРМАЦИЯ

| | |
|--|----|
| XIX Конгресс Европейской Академии Дерматологии и Венерологии (EADV). <i>Медведева Т.В., Леина Л.М.</i> | 62 |
| Алфавитный указатель авторов, том 12, №№ 1-4. | 64 |
| Предметный указатель (по ключевым словам), том 12, №№ 1-4 | 80 |
| Конгрессы и конференции | 82 |
| Правила для авторов | 84 |

CONTENTS

PROBLEM ARTICLES AND REVIEWS

| | |
|--|----|
| Morpho-physiological characteristics of yeast organisms – <i>Malassezia species</i> (Malassez, 1874) Baillon, 1889 (Review). <i>Bogdanova T.V., Yelinov N.P.</i> | 3 |
| Resistance of fungi-pathogens to antifungal preparations (review). <i>Ivanova L.V., Barantsevich E.P., Shlyakhto E.V.</i> | 14 |

CLINICAL MYCOLOGY

| | |
|--|----|
| Clinical laboratory peculiarities and therapy of folliculitis caused by <i>Malassezia spp.</i> <i>Piotrovskaya I.V., Kotrekhova L.P., Bogdanova T.V., Vasilyeva N.V., Raznatovskiy K.I., Frolova E.V., Philippova L.V., Uchevatkina A.E.</i> | 18 |
| <i>Candida spp.</i> and microbocenosis of oral cavity in children with caries decompensatio. <i>Kuzmina D.A., Novikova V.P., Shabashova N.V., Orishak E.A.</i> | 23 |
| Epidemiology of fungal diseases of upper respiratory tract and ear. <i>Kryukov A.I., Kunelskaya V.Ja., Shadrin G.B.</i> | 28 |
| Distribution of skin mycoses of and its appendages among patients with illnesses of conjunctive tissue during the application of immunosuppressive antiinflammatory preparations. <i>Ivanova Ju.A.</i> | 32 |
| The role of <i>Candida spp.</i> in formation of cervix pathology. <i>George O.N., Mirzabalayeva A.K.</i> | 35 |
| Invasive aspergillosis as complication of haemoblastosis cytostatic therapy: pharmaco-economic aspects. <i>Boichenko E.G.</i> | 39 |
| Chronic recurrent mucosal candidosis. <i>Melekhina J., Frolova E.V., Mirsabalayeva A.K.</i> | 49 |

EXPERIMENTAL MYCOLOGY

| | |
|--|----|
| Study of oesophagus mucous membrane in HIV-infected patient with candidosis. <i>Stepanova A.A., Shevyakov M.A., Avdeenko Y.L., Sinitskaya I.A., Chilina G.A.</i> | 54 |
|--|----|

CHRONICLE AND INFORMATION

| | |
|--|----|
| The 19 th Congress of European Academy of Dermatology and Venerology. <i>Medvedeva T.V., Leina L.M.</i> | 62 |
| Authors index, vol.1 2, №№ 1-4. | 72 |
| Index of key words, Vol. 12 (2010), №№ 1-4 | 81 |
| Congresses and conferences | 82 |
| Rules for authors | 84 |

УДК 616.992

МОРФОЛОГО- ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДРОЖЖЕВЫХ ОРГАНИЗМОВ – *MALASSEZIA SPECIES* (MALASSEZ, 1874) BAILLON, 1889 (ОБЗОР)

Богданова Т.В. (ассистент кафедры лабораторной микологии и патоморфологии микозов)*, Елинов Н.П. (зам. директора института по научной работе)

НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ГОУ ДПО СПб МАПО, Санкт-Петербург, Россия

© Богданова Т.В., Елинов Н.П., 2011

В последние 10 лет базидиомицетовые дрожжевые организмы рода *Malassezia* привлекают всё большее внимание практических врачей, исследователей (систематиков и таксономистов, лабораторных и клинических микологов, химиотерапевтов, ветеринаров, экологов), поскольку «загадки» малассезий продолжают сравнительно активно «разгадываться» заинтересованными научно-практическими работниками в разных сферах своей деятельности.

В данной статье затронуты проблемы таксономии и классификации малассезий, их морфологии и биологии роста, развития и размножения, экологии, «поведения в ассоциациях», реакций иммунной системы у представителей царства *Animalia* на клетки малассезий, их чувствительности к химиотерапевтическим средствам; дана характеристика типичных и атипичных малассезий по данным RAPD-анализа их полиморфной ДНК.

Ключевые слова: *Animalia*, биология, виды рода *Malassezia*, морфология, развитие и размножение, систематика и таксономия, физиология

MORPHOLOGO- PHYSIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF YEAST ORGANISMS – *MALASSEZIA SPECIES* (MALASSEZ, 1874) BAILLON, 1889 (REVIEW)

Bogdanova T.V. (assistant of laboratory mycology and pathomorphology mycoses' chair), Yelinov N.P. (Deputy Director for Research Programs)

Kashkin Research Institute of Medical Mycology SEI APE SPb MAPE, Saint Petersburg, Russia

© Bogdanova T.V., N.P. Yelinov, 2011

* Контактное лицо: Богданова Татьяна Владимировна
Тел.: (812) 303-51-45

In last decade basidiomycetous yeast organisms of *Malassezia* genus all greater attract the practical physicians, investigators (systematizers and taxonomists, laboratory and clinical mycologists, chemiotherapeutists, veterinarians, ecologists)' attention, so for as «riddles» of *Malassezia* spp. going on comparatively actively «to solve» by interested scientifically-practical workers in different spheres of their activities.

Malassezia problems of taxonomy and classification, their morphology and growth biology, development and reproduction, ecology, «behaviour in associations», immune system's reactions at representatives of *Animalia* kingdom in *Malassezia* cells, their sensibility to chemiotherapeutical remedies are touched in the present article; characteristic of typical and non typical *Malassezia* spp. according to data of RAPD-analysis their polymorphic DNA has been done.

Key words: *Animalia*, biology, development, morphology, physiology, reproduction, species of *Malassezia* genus, systematic and taxonomy

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания, вызываемые *Malassezia* spp., имеют названия были другими и, нередко, не полностью адекватными; теперь это синонимы малассезиоза – *Dermatomycosis furfuracea*, «Liver spots», *Pityriasis versicolor*, *Tinea flava*, *Tinea versicolor*. Тем не менее, отметим, что прежде, чем было предложено родовое название микромикета *Malassezia*, впервые идентифицированного французским учёным Louis-Charles Malassez в конце XIX в., Р. Сабуро определил вызывающий перхоть организм в начале XX в. и назвал его *Pityrosporum malassez*, то есть не на уровне рода, а вида. Когда было доказано, что оба организма (*Malassezia* и *Pityrosporum*) являются тождественными, термину «*Malassezia*», по праву приоритетности [1], отдали предпочтение.

В середине XX в. *Malassezia* была реклассифицирована на два вида:

- *Pityrosporum (Malassezia) ovale*, являющимся липидозависимым и обнаруживаемым только у людей. Позже *P. ovale* подразделили на два вида – *P. ovale* и *P. orbiculare*, но большинство авторов сходятся во мнении о принадлежности этих терминов одному виду гриба с предпочтительным названием *M. furfur* [2].

- *Pityrosporum (Malassezia) pachydermatis*, являющимся липофильным, но не липидозависимым. Его обнаруживают на коже у большинства представителей животных.

К концу 90-х годов исследователи из института им. Луи Пастера (Париж, Франция) открыли новые виды малассезий и довели их общее число до 10 [3]: *M. dermatis*, *M. furfur*, *M. globosa*, *M. nana*, *M. obtusa*, *M. pachydermatis*, *M. restricta*, *M. slooffiae*, *M. sympodialis*, *M. yamatoensis*. В другие годы род *Malassezia* возрос до 13 видов + *M. caprae*, *M. japonica* [4-7] и *M. cuniculi*. Очевидно, что следует ожидать в ближайшие годы определённых изменений и уточнений в составе данного рода, поскольку не все виды получили оценку завершенности в сравнительном плане между собой. Это, например, касается *M. equina* [8], недавно исключённой по формальным признакам из списочного состава малассезий, а *M. cuniculi* sp. nov., напротив, включена в него [9].

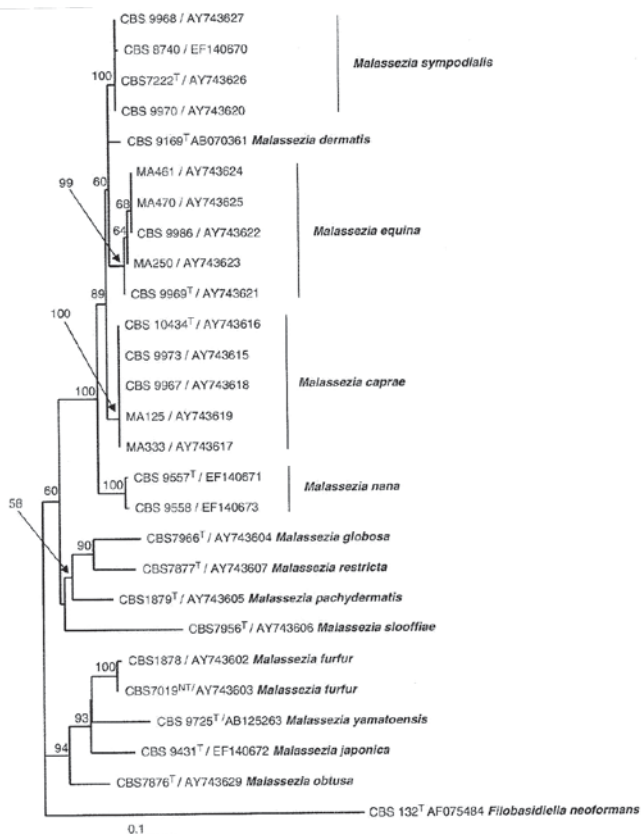


Рис. 1. Дендрограмма с включением *Malassezia equina*

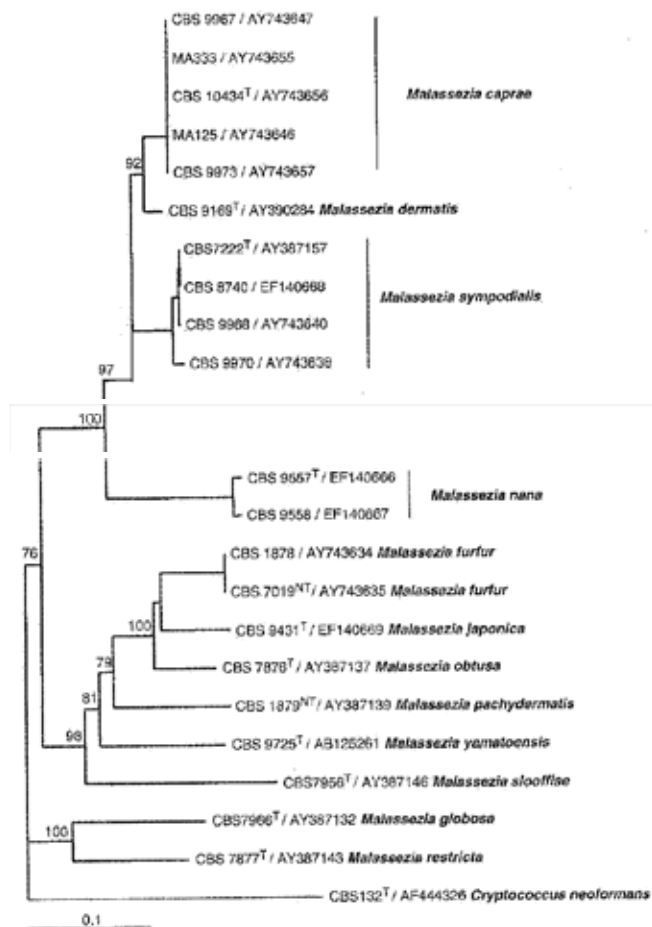


Рис. 2. Дендрограмма с исключённой *Malassezia equina*

Удивительно то, что молекулярно-генетическая ветвь из 5 штаммов *M. equina*, хорошо вписанная между *M. dermatitis* и *M. caprae*, оказалась исключённой, и, следовательно, недостаточно изученной. В этой связи мы приводим два рисунка молекулярно-генетических древ (Рис. 1 и 2) с наличием и отсутствием *M. equina*, и подчёркиваем, что работа с малассезиями в лабораторных и клинических условиях исключительно осложнена из-за трудностей их культивирования и сохранения.

Malassezia furfur – липофильный дрожжеподобный вид, являющийся представителем нормобиоты кожи человека. Пролиферация *M. furfur* в роговой слой (stratum corneum) индуцирует возникновение *Pityriasis versicolor* (PV), характеризующийся бело-коричневыми или желтовато-коричневыми дискретными – до сливающихся поражениями, покрытыми тонкими чешуйками. Хотя *M. furfur* появляется также в «закупоренных» волосяных фолликулах пациентов с фолликулитом, или *Acne vulgaris* (AV – угорь, или воспаление сальной железы и окружающей ткани), патогенетическая роль гриба при этом менее ясна – более очевидна ее роль при себорейном дерматите (СД).

Гриб вызывает катетер-приобретенную фунгемию у взрослых и, особенно, у новорожденных детей, получающих внутривенно «липидное питание». У таких пациентов случайно могут развиваться малые эмболические поражения в лёгких и других органах.

M. pachydermatis – не частая причина катетер-приобретенного сепсиса. *M. sympodialis* была изолирована с кожи головы пациента, страдавшего от СПИДа и, дополнительно, от дерматомикоза головы, но идентичность и этиологическое отношение гриба к данной патологии остаются под вопросом.

Ретроспективная оценка формирования рода *Malassezia* (по-лат. *retrospicere* – взгляд в прошлое) преимущественно согласно [10].

Гриб, вызывающий PV, определён Eichstedt в 1846 г., его также наблюдал и описал Sluyter в 1847 г. Эти авторы назвали заболевание PV, но не предложили название грибу – возбудителю. В 1855 г. Robin назвал патоген *Microsporium furfur*, а заболевание – *Tinea versicolor*, предполагая при этом, что *M. furfur* сходен с дерматомицетом *Microsporium audouinii* [11]. Malassez в 1874 г. назвал «спорами» дрожжеподобные клетки из поражений на коже головы и из перхоти [12]. Bizzozzero в 1884 г. наблюдал сферические и эллиптические дрожжеподобные клетки в эпидермальных чешуйках с тела человека [13]; он акцентировал внимание на том, что эти клетки были подобны «спорам» Малассеза и назвал сферические из них как *Saccharomyces sphaericus*, а овальные клетки – *S. ovalis*.

В 1889 г. Vaillon признал тот факт, что этиологическим агентом PV является не *Microsporium audouinii*, а совсем другой организм, впервые названный им как *Malassezia* [14] и поставленный во главе рода.

В 1904 г. Сабуро [15] также изучил «споры Ма-

лассеза», связанные с педириазисом, и классифицировал их в ряду бластомицетов. Он назвал гриб *Pityrosporum malassez*, считая его причиной перхоти (*pityriasis simplex capitis*). В 1913 г. Кастеллани и Чалмерс [16] приняли родовое название *Pityrosporum* и сформировали бинотинал для «спор Малассеза» *P. ovale*. Видовой эпитет *ovale* был произведен от *Saccharomyces ovale* Bizzozero.

Action и Panja посчитали *Pityrosporum* синонимом *Malassezia*, но их таксономическая обработка двух родов не привлекала внимания более 30 лет. Подчеркнём, что ни один из вышеназванных исследователей не культивировали гриб на липидосодержащей среде, хотя отдельные исследователи утверждали противное до 30-х годов XX столетия. «Липофильная природа» *Malassezia* spp. впервые была описана Родой Бенгэм [17] в 1939 г.

В 1951 г. Гордон изолировал дрожжеподобный гриб и назвал его *Pityrosporum orbiculare*; он предположил, что *P. orbiculare* мог быть причинным агентом PV, и что он преждевременно был уравнен с *Malassezia furfur* [18]. Какие же главные доводы для оспаривания идентичности названных выше видов приводили сторонники данной позиции?

Организм из кожных чешуек в случаях с PV всегда содержал гифы и сферические почкующиеся клетки, тогда как в культуре обычно находились округлые клетки.

Экспериментальное введение лицам – волонтерам или лабораторным животным *P. orbiculare* не сопровождалось возникновением и развитием PV. Круглые клетки, идентичные *P. orbiculare*, также легко изолировали из нормальной (не поражённой) кожи.

Однако Burke в 1961 г. смог вызвать клинический PV посредством инокуляции *P. orbiculare* на кожу лиц с высоким уровнем кортизона в плазме крови; этого не было на здоровых индивидуумах [19]. Очевидно, что *Pityrosporum* и *Malassezia* были синонимами, как это обнаружил Keddie с сотрудниками в течение первых лет 60-х годов. Sternberg и Keddie применили метод флуоресцентных антител и определили те же антигенные компоненты у обеих вышеназванных культур [20].

В 1961 г. Keddie и Shadomy определили морфологическое и антигенное родство между *P. orbiculare*, выделенными в культуре из чешуек пациента с PV, и клетками *Malassezia furfur*, также найденными в чешуйках [21]. Эти находки были выполнены с использованием различных красителей грибов и с флуоресцентными антителами.

Поскольку Action и Panja раньше, чем Keddie предположили, что *Pityrosporum* и *Malassezia* – синонимы, а в 1977 г. Dorn и Roehnert, вырастившие клетки *P. orbiculare* с гифальными элементами на среде с глицином, солями, глюкозой и твином 80, с последующей электронной микроскопией, доказали идентичность проявлений организма в культуре и из клинических поражений при PV, а родовое название *Malassezia* Baillon 1889 имело приоритет над

Pityrosporum Sabouraud 1904, постольку принято название этиологического агента PV *Malassezia furfur* (Robin) Baillon, 1889.

Длительное время считали, что *M. furfur* – причина только поверхностной инфекции кожи, однако о её способности инвазировать глубокие ткани у взрослых было сообщено в 1981 г. [22], а позже – и у детей, получавших интравенозное лечение [23]. Диссеминированный малассезиоз у недоношенных новорожденных детей описан Shek и др. [24].

В настоящее время малассезии относят к представителям нормальной микробиоты кожи человека и теплокровных животных, у которых они также вызывают разные заболевания. Для выживания и роста *Malassezia* spp. необходимы липиды. Более того, они являются мезофилами, для которых оптимальная температура составляет 30–35 °С. Этими двумя физиологическими особенностями объясняют, почему *Malassezia* spp. известны только как возможные патогены кожи теплокровных животных (Рис. 3).



Рис. 3. *Malassezia furfur* ATCC 15521 в сканирующем электронном микроскопе (после роста и развития в течение 5 суток на среде, содержащей глюкозу, лактозу, гидролизат казеина /триптон/, натрия хлорид, дистиллированную воду), x 5250

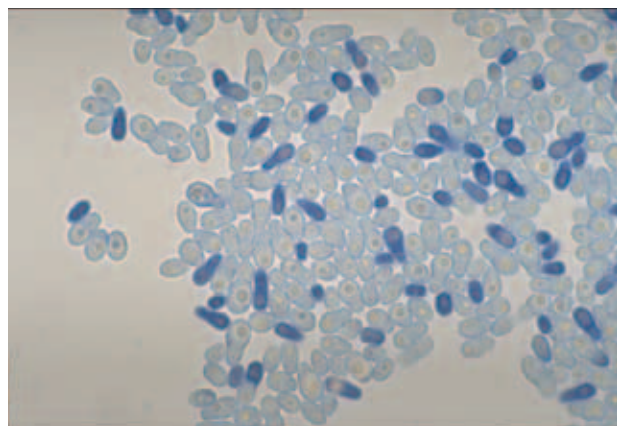


Рис. 3а. *Malassezia pachydermatis*, x 1500



Рис. 36. *Malassezia slooffiae*, x1600

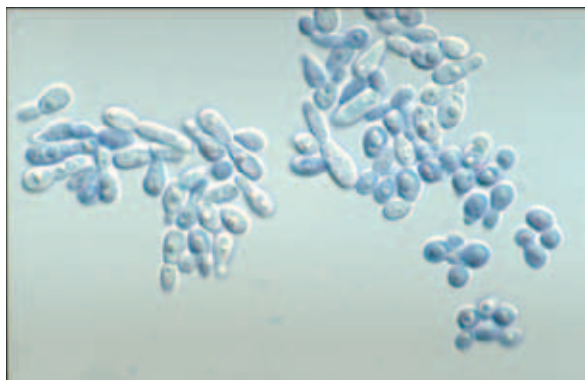


Рис. 3в. *Malassezia sympodialis*, x 2000

Ветеринары в течение длительного времени исследовали роль *M. pachydermatis* как патогена инфекций у собак. Недавно было сообщено о случаях, когда *M. furfur* и *M. obtusa* были изолированы в качестве патогенов отита наружного уха у собак, а *M. sympodialis* в подобных условиях – у кошек. Липидозависимые *Malassezia* spp. также колонизируют кожу многих других животных: обезьян, свиней, носорогов, медведей, кроликов и птиц и др. (Рис. 4).



2

Рис. 4. Грызуны из порядка *Lagomorpha* в Царстве *Animalia*, относящиеся к семействам *Leporidae* (зайцы и кролики, 1) и *Ochotonidae* (грызуны – пищухи и пищухи, 2), ассоциантами которых или возможными патогенами могут быть малассезии и, в частности, *M. cuniculi*

Систематика, таксономия, классификация *Malassezia* spp.

Систематическое положение малассезий можно представить в следующем виде:

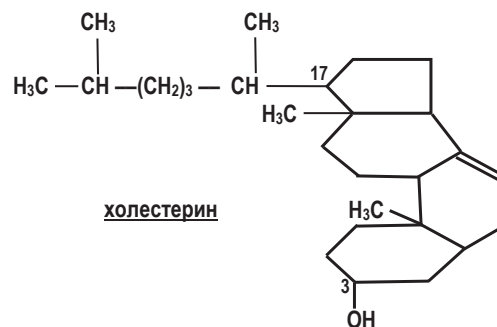
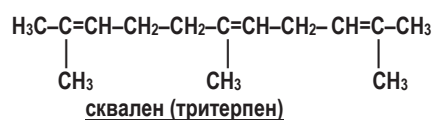
- Надцарство (Supraregnum) – *Eukaryota*
- Царство (Regnum) – *Fungi*
- Отдел (Division) – *Basidiomycota*
- Подотдел (Subdivision) – *Ustilaginomycotina*
- Класс (Classis) – *Exobasidiomycetes*
- Порядок (Order) – *Malasseziales*
- Род (Genus) – *Malassezia*
- Вид (Species) – *Malassezia* species (13 анаморфных видов)

Род *Malassezia* состоит из 13 видов возрастающей важности для медицины и ветеринарии. У людей они ассоциируются с PV, себорейным дерматитом (SD), фолликулитом (F) и системной инфекцией; у животных зоофильными видами признают *M. caprae*, *M. nana*, *M. dermatis*, *M. cuniculi*. Липидозависимыми являются: *M. dermatis*, *M. furfur*, *M. globosa*, *M. japonica*, *M. obtusa*, *M. restricta*, *M. slooffiae*, *M. sympodialis*, *M. yamatoensis* и недавно открытый вид *M. cuniculi* sp. nov.

Морфолого-биологические особенности малассезий.

M. pachydermatis – единственный липидонезависимый вид этого рода. Все другие виды рода *Malassezia* являются липидозависимыми, не способными заново синтезировать C₁₄ или C₁₆ жирные кислоты. Поэтому для них необходим внешний источник липида, но, точно не зная сущности дела, исследователи много лет не могли культивировать малассезии in vitro. Впервые сообщившей о необходимости внесения в питательную среду липидной добавки для роста этих грибов была Р. Бенгем [17].

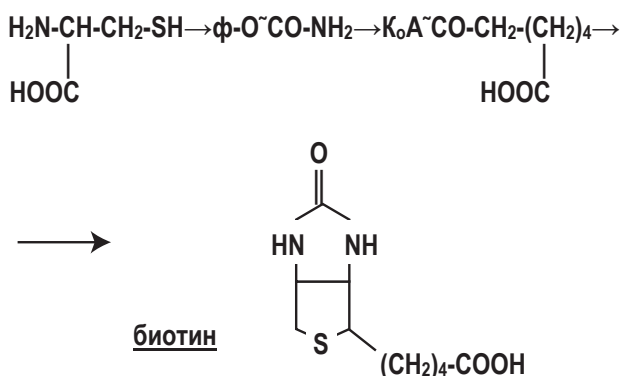
Malassezia spp., как и ряд дрожжевых микроорганизмов, проявляют диморфизм. И если ранее исследователи предполагали, что дрожжевая фаза является самостоятельным родом, ими названным *Pityrosporum*, то мицелиальная фаза получила название *Malassezia*. Только в 1977 г. было доказано, что обе фазы могут переходить одна в другую, и, следовательно, диморфизм *Malassezia* – явление реальное, поэтому название *Pityrosporum* осталось в прошлом. Факторами, индуцирующими конверсию фаз, являются глицин, сквален и холестерин:



Однако не все виды и штаммы, очевидно, могут подвергаться вышеназванной фазовой конверсии. Виды *Malassezia* биохимически относительно инертны и обладают сравнительно утолщённой клеточной стенкой, окружённой пластинчатым или капсuloподобным слоем, содержащим липиды, который может быть удалён растворителями.

Malassezia spp. продуцируют ряд метаболитов, включая γ -**лактоны**, придающие этим микроорганизмам характерный фруктовый запах. Когда их выращивают на среде с **олеиновой кислотой** ($C_{17}H_{33}COOH$) или $CH_3-(CH_2)_7-CH=CH-(CH_2)_7-COOH$, то дополнительно к другим дикарбоксильным кислотам продуцируется **азелаиновая кислота** ($C_9H_{16}O_4$), или **нонандиовая кислота**, или **1,7-гептандикарбоновая кислота**: $HOOC-(CH_2)_7-COOH$.

Азелаиновая кислота выступает ингибитором нейтрофилов, вызывая сниженную продукцию кислородных радикалов, и является конкурентным ингибитором **тирозины** — ключевого фермента в **меланогенезе**, обосновывая размышление о том, что данная кислота может быть важной в изменениях пигментации кожи, наблюдаемой при разноцветном лишае. Она же может подвергаться β -окислению с образованием предшественника биотина (ранее — витамин В7) **пимелиновой кислоты** по следующей схеме: цистеин \rightarrow карбамоилфосфат \rightarrow пимелил- K_0A \rightarrow биотин, или



M. furfur обладает пониженной чувствительностью к ультрафиолетовому облучению (УФО) благодаря способности синтезировать **производные триптофана**. Оказалось, что данному виду присущ триптофан-зависимый синтез пигментов и флуорохромов [25]. Возможное значение этого метаболического пути для микроорганизма остаётся до конца не исследованным. На модифицированном агаре Диксона, в котором пептон замещали L-триптофаном, были выращены три вида — *M. furfur*, *M. sympodialis*, *M. pachydermatis*. Из них первый (разные штаммы) всегда образовывал пигмент; второй — не отличался постоянством в пигментообразовании; разные штаммы третьего никогда не проявляли способности продуцировать пигмент. Отметим, что пигментогенез у *M. furfur* индуцируется триптофаном в такой небольшой концентрации как 0,01 г%. Поскольку у человека наружная часть эпидермиса является

естественной средой обитания *M. furfur*, постольку повышенная экспозиция к ультрафиолетовому облучению (УФО) может быть для людей опасной вследствие возможности развития *Malassezia* spp. Таким образом, пигмент-образующие малассезии защищаются от УФО in vitro благодаря синтезу пигментов типа индольных алкалоидов [26].

Из других (кроме тирозиназы) ферментов малассезии образуют также сравнительно широкий их набор — различные гидролазы, оксидоредуктазы, синтазы и пр. Например, теперь известен ген у *M. furfur* MfLIP1, кодирующий белок с (молекулярной массой (ММ) 54,3 кДа и оптимальным рН 5,8 в реакции гидролиза **твинов** (твины 20, 40, 60, 80 — это полиэтилен(20)-сорбитан-эфиры), часто используемых в питательных средах в качестве источников липидов. Фланкирующим MfLIP1 оказался ген, кодирующий синтез каталазы, способной секретироваться во внеклеточную среду. Очевидно верно предположение, что активность in vitro фосфолипазы A_2 у *M. furfur* может сопровождаться выделением **арахидоновой кислоты** с 20 атомами углерода:



Уреаза и внеклеточная ДНКаза, наряду с не столь широко используемым диазоием голубым В, как правило, всегда позитивны для *Malassezia*. Кроме того, представители этого рода продуцируют крахмалоподобные вещества, ассимилируют инозит(ол); сахара, как правило, не ферментируют; почкование среди малассезий обычно распространено. Репродукция в поколениях обычно происходит после спаривания соответствующих партнёров.

Мицелий толстостенный, клеточные стенки многослойные, септы имеют долипоры или простые поры. Меланин-образующие грибы менее чувствительны к реактивным кислородным радикалам; продукция меланина выступает одним из важных факторов агрессии не только малассезий, но и, например, криптококков — двух родов базидиомицетовых дрожжей.

Альтернативные триптофану источники аминного азота обычно супрессируют пигментогенез. Кроме того, отдельные штаммы *M. furfur* могут проявлять себя неравноценно по выработке пигмента, например, штаммы CBS №№ 6000, 6001 и 7019 неспособны продуцировать пигмент при 37 °С. Это следует иметь в виду при работе с различными культурами данного и других видов *Malassezia*. Допустимо предположение о том, что при изменении качества и количества источников азота на коже при РV возможна метаболическая адаптация малассезий к изменившимся условиям, что приобретает патофизиологическое значение. К тому же, триптофан может накапливаться при избыточной потливости, имеющей место в процессе развития РV, а триптофан — индуктор пигментогенеза. Выборочная характеристика малассезий приведена в таблице 1.

Таблица 1.

Свойства и характеристики избранных культур малассезий

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|---|---------------------------------------|---------------------------------|------------------------|--|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|----------------------------|-------------------------------------|--|
| 1* гладкие, мягкие, ломкие | маленькие, слабо выпуклые, цельные | выпуклые, лопастные или цельные | шероховатые, ломкие | тусклые, складчатые, лопастные или цельные | гладкие, выпуклые, тусклые, мягкие | гладкие, плоские, липкие | гладкие, выпуклые, мягкие, ломкие | гладкие, плотные, ломкие | мелко-складчатые, хрупкие | плоские, гладкие, блестящие, мягкие | блестящие, складчатые, лопастные или цельные |
| 2* (6 мкм) S, O, E | округлые до сферич. до 4,5 мкм в Ø, S | 2-10 мкм S, O, E | 6-8 мкм S | 2-7 мкм S, O, E | 1,5-3 мкм O, G | 4-6 мкм C | 2,5-4 мкм C | 2-4 мкм S, O | 1,5-3,5 мкм | 2,5-5 мкм O, G | 2-7,5 мкм O, E |
| 3* (на широкой базе) | на узкой основе | NS | на узкой основе | симподиальные | на узкой основе | на широкой базе | на широкой основе с четким рубцом | на узкой основе | на широкой базе | симподиальные | на узкой основе |
| 4* (66,4) | NS | 60,4 | 53,5 | 60,4 | NS | 60,7 | NS | 59,9 | 68,7 | 62,2 | NS |
| 5* (+) | + | + | + | + | - | + | вариабельно | - | + | + | + |
| 6* (хороший) | ± | хороший | слабый | хороший | хороший | слабый | хороший | слабый | хороший | хороший | хороший |
| 7* (-) | NS | - | - | NT | - | + | вариабельно | - | - | + | NT |
| 8* (+) | ± | + | - | - | вариабельный | - | + | - | + | - | |
| 9* (+) | ± | + | - | + | + | - | + | - | + | + | |
| 10* (+) | ± | + | - | - | вариабельный | - | + | - | + | + | |
| 11* (-) | ± | + | + | NT | + | - | NT | NT | - | + | NT |
| 12* розовые, гладкие, приподн. в центре | NS | NT | светло-розовые гладкие | NT | NT | темно-пурпурные шероховатые | светло-пурпурные гладкие | темно-пурпурные шероховатые | светло-розовые шероховатые | пурпурные гладкие | NT |

Примечания: 1–12 — *Malassezia*: 1 — *M. furfur*, 2 — *M. caprae*, 3 — *M. dermatis*, 4 — *M. globosa*, 5 — *M. japonica*, 6 — *M. nana*, 7 — *M. obtusa*, 8 — *M. pachydermatis*, 9 — *M. restricta*, 10 — *M. slooffiae*, 11 — *M. sympodialis*, 12 — *M. jamotoensis*.

1*–12*–Свойства и характеристики: 1*– морфология колоний и текстура, 2*–размер клеток и форма, 3*–способ почкования, 4*–% Г+Ц, 5*–каталаза, 6*–рост при 37 °С, 7*–способность расщеплять эскулин, 8*–рост с твином 20, 9*–рост с твином 40 и 60, 10*–рост с твином 80, 11*– преципитат на среде Диксона(ПД), 12*– колонии на модифицированном хром-агаре. NS– не изучали; NT– не определяли; Форма клеток: S – шаровидная, O – овальная, G – глобулярная, E – эллипсоидная, C – цилиндрическая. (+) – позитивная, (-) – отрицательная.

При выращивании малассезий применяют также так называемый **кремофор EL** (зарегистрированная торговая марка BASF корпорации для своей версии полиэтоксильированных касторовых масел, смешивая 35 молей окиси этилена с одним молем касторового масла). Кремофор EL является синтетическим неионогенным поверхностно-активным веществом (ПАВ), способным стабилизировать эмульсии неполярных материалов в водных системах. В его присутствии хорошо растёт *M. dermatis* и, вариабельно, *M. pachydermatis*.

В качестве селективной среды для малассезий используют также агаризованную среду Лиминга и Нотмана (Leeming and Notman), содержащую 10 г бактериологического пептона, 5 г глюкозы, 1 мл глицерина, 0,5 мл твина-60, 10 мл цельного (неснятого) коровьего молока, 0,1 г бычьей желчи, 12 г агара; все названные ингредиенты вносят в 1 л дистиллированной воды. Среду стерилизуют автоклавированием при 110 °С в течение 15 мин.

Оценка различных методов предохранения и сохранения *Malassezia* spp.

Замораживание при -80 °С, лиофилизация, предохранение в дистиллированной воде и сохранение в различных культуральных средах можно проводить в целях выбора подходящего метода, который обеспечил бы длительное сохранение *Malassezia* spp. В обычных лабораторных условиях малассезии необходимо пересевать, по крайней мере, один раз в месяц на соответствующие питательные среды.

Замораживание при -80 °С, последующее лиофильное высушивание и сохранение при -80 °С в параллели с сохранением при комнатной температуре оказалось тем методом, с помощью которого успешно поддерживаются виды названного рода [27]. В качестве примера приводим таблицу 2, в которой отображены данные о сохранении жизнеспособности *M. pachydermatis* и других видов малассезий.

Таблица 2.

Оценка влияния лиофилизации и последующего сохранения при -80 °С и при комнатной температуре на выживаемость *M. pachydermatis* (24 шт.), *M. furfur* (3 шт.), *M. sympodialis* (2 шт.), *M. slooffiae* (2 шт.), *M. globosa* (2 шт.), *M. obtusa* (1 шт.), *M. restricta* (1 шт.) [27]

| П/№ | % восстановления (число живых штаммов для указанных инокулюма и названных условий) | | | | | | | |
|-------|--|---------------------|-----------------------|-----------------------|---|-----------------------|-----------------------|---------------------|
| | <i>M. pachydermatis</i> (24 шт. липидонезависимые) на среде Диксона | | | | <i>Malassezia</i> spp. липидозависимые (11 шт.) на средах Диксона(Д) и Лиминг + Нотман (ЛН) | | | |
| | - 80 °С | | комнатная температура | | - 80 °С, Д | | комн.т°, ЛН | |
| | 10 ⁷ кл/мл | 10 ⁴ /мл | 10 ⁷ кл/мл | 10 ⁴ кл/мл | 10 ⁷ кл/мл | 10 ⁴ кл/мл | 10 ⁷ кл/мл | 10 ⁴ /мл |
| 1 | 86,8(24) | 106,6(24) | 4,9 (18) | 4,7 (13) | 121,7(10) | 120,2(10) | 0 | 0 |
| 2 | 70,0(24) | 114,2(24) | 2,5 (11) | 0,6 (7) | 96,5 (10) | 87,7 (10) | 0 | 0 |
| 3 | 63,5(24) | 109,5(24) | 0,01 (8) | 0,01(5) | 58,7 (9) | 73,7 (9) | 0 | 0 |
| 4 | 64,8 (24) | 100,1 (2;) | 0,0002(3) | 0,001(1) | 166,8 (10) | 86,7 (10) | 0 | |
| 5 | 84,7(24) | 116,4 (24) | 0 | 0 | 240,0 (10) | 120,3 (10) | 0 | 0 |
| 6 | 90,8 (24) | 111,2(24) | 0 | 0 | 132,1 (10) | 100,2 (10) | 0 | 0 |
| 7 | 96,5(24) | 93,1 (24) | 0 | 0 | 104,1(10) | 139,3 (10) | 0 | 0 |
| 8 | 59,2 (24) | 128,9 | 0 | 0 | 134,8(9) | 65,8 (10) | 0 | 0 |
| 9 | 94,7 (24) | 125,5(24) | 0 | 0 | 63,2 (9) | 88,0 (10) | 0 | 0 |
| 10 | 78,0 (24) | 114,9(24) | 0 | 0 | 136,0 (10) | 135,6)10) | 0 | 0 |
| 11 | 88,1 (24) | 129,0 (24) | 0 | 0 | 281,4 (10) | 226,9 (10) | 0 | 0 |
| 12 | 85,8 (24) | 111,8 (24) | 0 | 0 | 103,7 (10) | 75,7 (10) | 0 | 0 |
| 18 | 52,3 (24) | 125,7 (24) | 0 | 0 | 125,4 (9) | 139,1 (10) | 0 | 0 |
| Всего | 78,1 | 114,4 | | | 135,7 | 112,2 | | |

Примечания: 1. П/№ = порядковый номер; 2. Результаты представлены в процентах выживания от числа колоний, выросших после лиофилизации; 3. Среднее число колоний, полученных перед лиофилизацией: для *M. pachydermatis* (10⁷ и 10⁴ клеток/мл) 0,88·10⁶ и 0,37·10⁴ соответственно, для липидозависимых видов (10⁷ клеток/мл), выросших на средах Д и ЛН, 0,48·10⁶ и 0,40·10⁶ соответственно; 4. КОЕ после лиофилизации оказался следующим: для *M. pachydermatis* (перед лиофилизацией он был равен 10⁷ и 10⁴ клеток/мл) – 0,38·10⁶ и 0,24·10⁴ соответственно; 5. Для липидозависимых видов (10⁷ клеток/мл перед лиофилизацией), выросших на питательных средах Д и ЛН, число КОЭ составляло 0,15·10⁶ и 0,11·10⁶ соответственно. 6. Что касается среднего значения процента выживших клеток сразу же после процесса лиофилизации *M. pachydermatis* (с учётом КОЕ, полученном перед лиофилизацией культуры плотностью 10⁷ и 10⁴ клеток/мл), то он составлял 43,2 и 64,9 соответственно. 7. Средние значения выживаемости (в %) немедленно после лиофилизации и с учётом числа КОЕ, полученном перед лиофилизацией для липидозависимых видов (10⁷ клеток/мл), выросших на средах Д и ЛН, составил 31,2 и 27,5 соответственно; P < 0,01.

Из других способов сохранения культур *Malassezia* spp. опробованы: предохранение в дистиллированной воде и на различных питательных средах при +4° С, при комнатной температуре и при +28 °С; в случаях замораживания при -80 °С используют также диметилсульфоксид и глицерин в качестве криопротекторов в концентрациях 5 и 10(об%) объёмных процентов соответственно.

Штаммы *M. pachydermatis* выращивают на агаре Сабуро с глюкозой (допустимо + левомецетин [28, 29]) при 35 °С в течение 3-5 суток, а липидозависимые виды – на агаре Диксона или солевом агаре при 32 °С в течение 5-7 суток. Агар Диксона включает: солодовый экстракт – 18,9 г, пептон – 18 г, агар-агар – 7,25 г, обезвоженную бычью желчь – 10 г, твин-40 – 5 мл, глицерина моноолеат – 2,5 мл, дистиллированную воду – 500 мл. Изготовление агара начинают с увлажнения частью воды названных выше ингредиентов, а остальную часть воды нагревают единожды до кипения и вносят в ёмкость с увлажнёнными ингредиентами, смешивают и стерилизуют при 121 °С в течение 10 мин. Затем разливают, например, по пробиркам и скашивают до застывания косячков среды; на среде можно выращивать культуры малассезий

или патологический материал, например, чешуйки кожи от пациента с РВ. Изоляты малассезий могут быть позитивными от 50 до 70% со следующим распределением по видам: *Malassezia sympodialis* – до 29%, *M. globosa* – до 19%, *M. restricta* и *M. sympodialis* – по 2%. Однако среди изолятов могут отсутствовать *M. furfur*, *M. pachydermatis* и *M. slooffiae*.

Солевой агар, или солетолерантная среда содержит 20 г глюкозы, 10 г дрожжевого экстракта, 10 г агар-агара и 1 л дистиллированной воды с добавлением 110, 120 или 130 мг натрия хлорида (NaCl). Среду стерилизуют при 121 °С в течение 15 мин., а затем разливают в чашки Петри (Ø≈9 см) и оставляют до застывания при комнатной температуре.

Агар Сабуро с глюкозой + оливковым маслом (10 мл/л среды) также применяют для сохранения культур липидозависимых малассезий. Окончательные концентрации клеток для хранения могут быть разными, но чаще используют 10⁴ клеток/мл. Трудные для выращивания на питательных средах *M. globosa*, *M. obtusa* и *M. restricta* лучше сохранялись, будучи подвергнуты замораживанию при -80 °С (равно как и другие виды *Malassezia*). Снятое молоко в комбинации с криопротекторами, например, с глицерином,

является хорошим субстратом для малассезий, особенно – липидозависимых.

В экспериментах с животными [30] показано, что *M. pachydermatis* целесообразно поддерживать и хранить культуры возбудителя в лабораторных условиях на среде Барфатини.

В различных исследованиях было установлено, что в принятых теперь видах *Malassezia* выявлены подгруппы: 2,4 или 8 – у *M. furfur*, 4 – у *M. pachydermatis* и 4 – у *M. sympodialis* [31-34]. Не исключена возможность, что после накопления дополнительных материалов о названных подгруппах отдельные из них приобретут статус самостоятельных видов в составе рода *Malassezia*. Примером тому служит работа испанских исследователей Cabañes, Vega, Castella из Барселоны [9], изучавших липофильную микобиоту кожи кроликов, и выделивших два новых липидозависимых изолята. В начале изоляты не могли определить, поскольку они не выросли на глюкозном агаре Сабуро, модифицированном агаре Диксона и на агаризованной среде LN.

Проявив настойчивость, авторы добились своей цели и описали новый таксон *Malassezia cuniculi sp. nov.*, выросший через 7 суток на среде LN при 32 °C в форме очень маленьких колоний (0,5-1 мм в ϕ), по цвету беловатые – до кремовых, тусклые, с восковидностью. К настоящему времени изучены его морфолого-физиологические характеристики. Достоверность нового вида обоснована результатами анализа D1/D2 регионов 26 рРНК-генов и ITS – 5,8 S р-РНК – генных последовательностей. Этими исследованиями подтверждены самостоятельность этого нового вида и его оригинальность; он отличается от всех ранее описанных малассезий, его ассоциируют с *лагоморфами*.

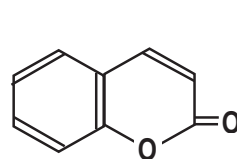
Лагоморфы – это члены таксономического порядка *Lagomorpha*, их два семейства существуют и в настоящее время: 1. *Leporidae* – объединяет зайцев и кроликов и 2. менее распространённый – *Ochotonidae* (мелкие грызуны – «песчанки»), обитающие в холодных климатических условиях преимущественно в Азии, Северной Америке и в некоторых частях Европы (большинство видов обитают на склонах скалистых гор в норах); третье семейство – *Prolagidae* относят к вымершим. Представители первых двух могут быть носителями малассезий в качестве нормобиоты или микромицетов – патогенов (Рис. 4).

Группа бразильских учёных (Дуарте, Резенде и Гамдан) [35] выполнили и опубликовали результаты изучения типичных (липидозависимых) – *M. nana* и *M. sympodialis*, и двух атипичных (липидозависимых) штаммов *M. pachydermatis*, выделенных из ушей крупнорогатого скота и собак, используя метод «случайно приумноженных полиморфных ДНК», или RAPD-анализ. Полученные данные в RAPD-анализе сравнивали с физиолого-биохимическими характеристиками, ранее также использованными для идентификации отобранных штаммов *Malassezia* spp. Авторы установили факт сходства типичных и

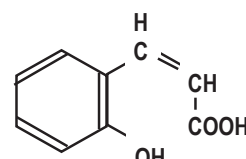
атипичных липидозависимых малассезий, но это не доказывается одной специфической полосой из 200 пар нуклеиновых оснований в ДНК-образцах.

Всего 30 изолятов малассезий из ушей крупного рогатого скота и собак были идентифицированы по морфологическим характеристикам, росту на среде Диксона при разных температурах, на среде Сабуро с добавлением твинов и кремофора ЕL в диффузном тесте, по гидролизу эскулина и скринингу каталазы.

Эскулин относят к группе кумаринов – типичных продуктов обмена веществ высших растений, но некоторые микроорганизмы, например плесневые грибы, образуют весьма токсичные для печени кумариновые производные – **афлатоксины**.

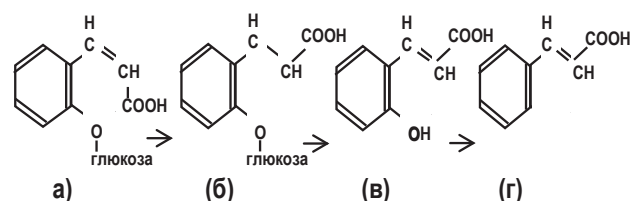


кумарин



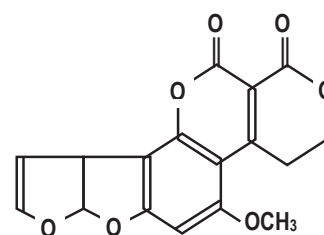
кумариновая кислота

Кумариновая кислота образуется при ферментативном отщеплении глюкозы от молекулы кумарина с такими промежуточными соединениями, как β ,D-глюкозид О- кумариновой кислоты (а), β ,D-глюкозид О- кумаровой кислоты (б), О- кумаровой кислоты (в) и *транс*-коричной кислоты (г):



Афлатоксины, или флавотоксины имеют поликетидную природу, и в качестве примера мы приводим строение афлатоксина G1.

Афлатоксин G1



Каталаза – фермент первого класса и отнесена к группе оксидо-редуктаз, катализирующих реакции окисления-восстановления по схеме: $S_{red} + S'_{ox} = S_{ox} + S'_{red}$.

Для выполнения RAPD-анализа приготавливали ДНК из малассезий после их ферментативного переваривания глюканазой (Glucanex-Novo Nordisk, USA). Были использованы следующие праймеры: M13E, M13R, M13FR, OPA1, OPA2, OPA4, SOY, 8L и 10 L. RAPD – продукты анализировали электрофорезом в 8% полиакриламидном геле (ПАГ) в трисборатном ЭДТА буфере с pH 8,0 и визуализировали серебром по Sanios с коллегами [36].

В качестве примеров приводим состав трёх праймеров, обладающих наиболее полиморфными и репродуктивными профилями:

M13 F (5' – TGACCGGCAGAAAATG-3'),

OPA 2 (5' – TGCCGAGCTG-3'),

OPA 4 (5' – AATCGGGCTG-3')

Всего было получено 15 электрофоретических профилей на 8% ПАГ и отобраны их фенограммы, анализом которых, поддержанным значениями величин распределения полос более чем на 80%, показано, что RAPD-patterns (образцы) полос при использовании праймера OPA 4 все изоляты группировались согласно их физиолого-биохимических характеристик. В случаях применения праймеров M13 F и OPA 2, то 83,4% изолятов также группировались согласно их физиолого-биохимических свойств.

В данном исследовании показано, что RAPD-анализ должен быть важным методом для характеристики и идентификации атипичных штаммов в роде *Malassezia*. Это было подтверждено секвенированием рДНК D1/D2 доменов названных атипичных изолятов малассезий. Все изоляты *M. sympodialis* (в эту же группу включена и *M. cuniculi* sp.nov.) имели специфическую полосу около 400 бп (Рис. 5 и 6) нулеиновых оснований.

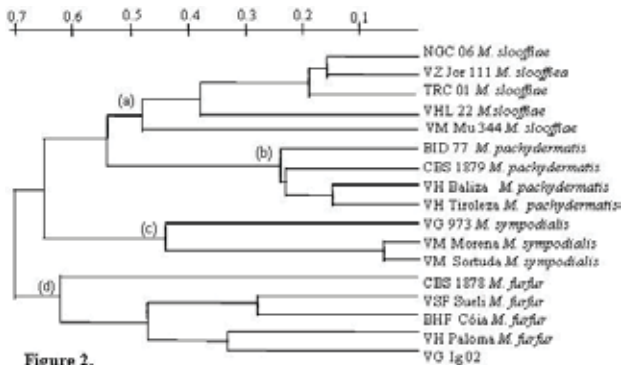


Figure 2.

Рис. 5. Фенограмма, построенная UPGMA-методом для разных видов малассезий как производное RAPD-анализов с применением праймера OPA 2 (UPGMA=Uniweighted Pair Group Method with Arithmetic mean, или метод невзвешенного попарного среднего)

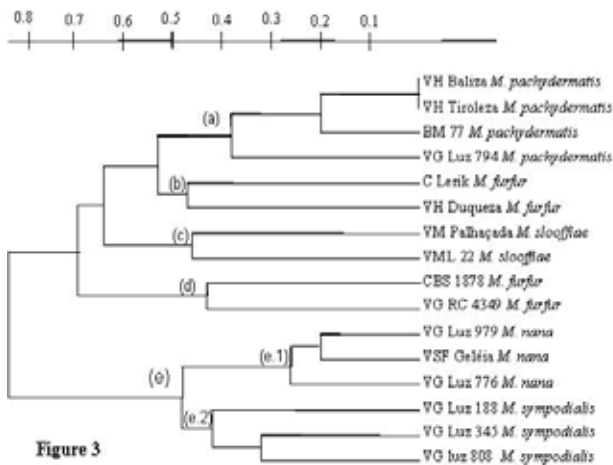


Figure 3

Рис. 6. Фенограмма различных видов малассезий, основанная на UPGMA-методе, исходя из RAPD-анализов, генерированных применением праймера OPA 4

Из рисунка 5 следует, что *M. furfur* имеет два суб-типа суб-групп в отдельных суб-ветвях (b и d) соответственно. Наличие интра-видов RAPD суб-типов предопределяет различные популяции *M. furfur* и *M. pachydermatis*, которые были родственными и по данным других исследователей [31 и 33].

В настоящее время уже сформировалось мнение о том, что имеет место снижение числа случаев «разноцветного лишая» в мире у лиц старше 30-летнего возраста, и это связано с **приобретенным иммунитетом**, хотя механизм его проявления остаётся ещё не вполне ясным. Почти все здоровые взрослые люди имеют небольшое количество IgG к *M. furfur* в сыворотке крови (исключения из правил бывают единичными). IgG-антитела обнаруживают в сыворотке крови у здоровых волонтеров, а у пациентов с PV титры антител несколько выше, чем у лиц в контрольных группах.

В заключение можно подчеркнуть, что ныне специалисты – микологи безусловно знают, что малассезиоз – это:

- хроническое «мягко» протекающее нарушение кожи;

- всемирно распространённое, асимптоматическое заболевание, характеризующееся образованием кожных чешуек разного цвета (розового, белого или коричневого), отпадающих с верхней части туловища; перхоть (D) и SD вместе этиологически зависят от трёх факторов – секрета сальных желёз (сало), микробного метаболизма (специально – *Malassezia* spp.) и индивидуальной чувствительности; установлено, что *M. globosa* и *M. restricta* преобладают на чешуйках перхоти со скальпа, что одна олеиновая кислота может инициировать десквамацию, подобную перхоти; что *M. globosa* наиболее вероятно делает это за счёт своей высокой липазной активности, проявляющейся на скальпе человека;

- инфекция, вызываемая дрожжевыми организмами из рода *Malassezia*, ныне включающего 13 видов, изолированных от представителей теплокровных в царстве *Animalia*; в лабораторных условиях малассезии должны подвергаться субкультивированию ежемесячно;

- патология, индуцируемая анаморфными базидиомицетовыми дрожжами, телеоморфа которых ещё не описана; различные виды малассезий идентифицируют по морфолого-физиологическим параметрам, включая использование ими комплекса липидных источников, а также по данным молекулярно-генетических анализов; отметим также, что для клеток данного рода характерен так называемый «воротничок» (см. Рис 3);

- с эпидемиологической точки зрения – типичная инфекция детей и молодых взрослых лиц, ассоциирующаяся с гормональными изменениями и возросшей продукцией кожного жира;

- инфекционное заболевание, возбудители которого предпочтительно обитают при высоких температуре и влажности, особенно – в тропических зонах;

• поверхностные оппортунистические и, реже, системные инфекции; к поверхностным относят: разноцветный (отрубевидный) лишай, себорейный дерматит, атопический дерматит, перхоть, фолликулит.

• В 2000 г. V.A. Morrison и D.J. Weisdorf опубликовали материалы о спектре малассезиоза у 3044 лиц с трансплантатами костного мозга, оперированными в Миннесотском университете (США) за период свыше 25 лет [37]. У 6 пациентов в возрасте от 1 года до 54 лет развился малассезиоз, в среднем, через 59 дней после трансплантации. Пять пациентов были аллогенными реципиентами трансплантатов, остальные подвергались автотрансплантации. Спектр клинических проявлений малассезиоза у этих больных включал инфекции слизистых оболочек и кожи, катетер-обусловленных фунгемий. В отличие от многих других, более заразных оппортунистических инфекций, у иммунокомпрометированных пациентов, с нейтропенией и использованием антимикробных средств широкого спектра действия, эти факторы не представляют собой значительного риска развития малассезиоза у популяции лиц с костно-мозговыми трансплантатами. Кроме того, диссеминированная грибковая инфекция, несмотря на наличие фунгемии, является необычной. Наконец, исход малассезиоза у этих пациентов с фолликулитом, инфекцией слизистых оболочек или фунгемией, кажется, должен быть вполне благоприятным (в противоположность плохого исхода с многими другими грибковыми инфекциями у пациентов с трансплантатами костного мозга). Случаи с удалёнными катетерами и прекращением внутривенного введения липидов являются важными, чтобы подчеркнуть удачные исходы для пациентов с фунгемиями при малассезиозе.

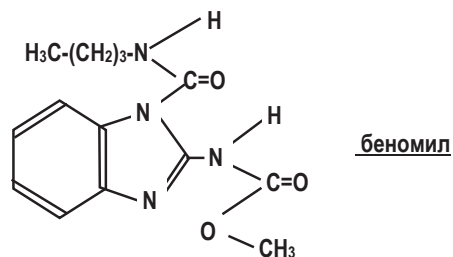
• Катетер-приобретенный малассезиоз, индуцированный *M. furfur*, проходит с удалением катетера; при этом нет необходимости вводить химиотерапевтическое средство через инфицированный просвет кровеносного сосуда даже тогда, когда названный патоген чувствителен, например, к азоловым препаратам или амфотерицину В.

Из многих способов обработки поражённых мест при малассезиозе наиболее удачными признают те, которые сопровождались исчезновением элементов гриба в патологическом материале в течение последующего месяца; наличие чешуек и любых изменений в пигментации кожи служит основанием для продолжения лечебного воздействия на продолжающийся процесс болезни; по-прежнему считают эффективным селена сульфид (SeS_2) в виде 2,5% водного раствора для местного применения (наносят раствор на поражённую поверхность, выдерживают 10-20 мин., хорошо промывают водой во избежание раздражения от остатков лекарственного средства). Альтернативными препаратами считают 30% водный раствор натрия сульфата (Na_2SO_4) – 2 раза в день, 2% серную мазь, толнафтат или кремы с имидазолом. Пациентам с обширными поражениями или ежегод-

ными повторами отрубевидного лишая рекомендуют приём кетоконазола внутрь 200 мг в день в течение 2 недель. Из других средств называют йодид калия, флуконазол с криотерапией, шампунь с цинком пиритионом, тербинафин, циклопирокс и др.

Применительно к малассезиозу у животных особого упоминания заслуживает *M. pachydermatis* – вид липофильный, но не липидозависимый (за исключением некоторых штаммов). В 2008 г. выполнена диссертационная работа [30], в которой разнопланово исследована роль малассезий при заболеваниях кожи у животных. Автор обнаружил малассезии в слуховом канале у 29,6% здоровых собак и у 88,2% собак с проявлениями хронических отитов. Возникновение и развитие малассезиозов напрямую зависит от возрастания плотности патогена в слуховом канале в сравнении со здоровыми животными. Основным возбудителем малассезиоза у собак и кошек была *M. pachydermatis* – в 52,4% случаев, в ассоциации с бактериями – в 25,2% случаев, в ассоциации с другими грибами – в 2,8% случаев. LD_{50} для белых мышей, в эксперименте при внутрибрюшинном введении, составила 1,41-2,45 млрд./клеток в зависимости от штамма; при кожном заражении собак *M. pachydermatis* способна вызывать развитие сквамозного дерматита.

Липофильные и/или липидозависимые малассезии устойчивы к беномилу [38] – фунгициду с блокирующим митоз и деление клеток действием у многих аскомицетов и митомицетов, или дейтеромицетов. Его брутто-формула $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$. По химическому строению беномил является производным бензимидазола с рациональным названием: метил (бутил-карбамоил) бензимидазол-2-илкарбамат (1 – (бутил-амино) карбонил) – 1Н – бензимидазол – 2 – ил), метиловый эфир карбамовой кислоты. Его молекулярная масса = 290,32.



Коммерческие препараты беномила обозначают как «500 беназол», «500 фундазол», «500 бенорад», «500 альтернатива». Отметим второй – фундазол как 500 СП – универсальный фунгицид защитного системного действия от грибных фитопатогенов, но он не эффективен в отношении малассезий. Можно предполагать, что на базидиальные грибы он не действует вообще. Однако в этом направлении необходимы дополнительные исследования.

Очевидно, что изучение биологии представителей рода *Malassezia* далеко не завершено, и поэтому апробированные средства и методы лечения разных форм заболевания остаются не всегда и не во всём совершенными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Inamadar A.C., Palit A. The genus *Malassezia* and human disease // Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol. 2003. – Vol. 69, N4. – P. 265-270; <http://en.wikipedia.org/wiki/Malassezia>. 05.12.2010. – p.1-4.
2. Freedberg et al. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine (6th ed.) // McGraw-Hill. – 2003. – 1187 p.
3. Gueho E., Migley G., Guillot J. The genus *Malassezia* with description of fourth new species // Antonie Van Leeuwenhoek. – 2003. – Vol. 69, №4. – P. 337-355.
4. Coutinho S.D., Paula C.R. Diotyping *Malassezia pachydermatis* strains using the killer system // Rev. Iberoam Micol. – 1998. – Vol. 15, №2. – P. 85-87.
5. DeAngelis Y.M., Saunders C.W., Johnstone K.R., et al. Isolation and expression of a *Malassezia globosa* lipase gene, LIPI // J. Invest. Dermatol. – 2007. – Vol. 127, №9. – 2138-2146.
6. Sugita T., Tajima M., Amaya M., Tsuboi R., Nishikawa A. Genotype analysis of *Malassezia restricta* as the major cutaneous flora in patients with atopic dermatitis and healthy subjects // Microbiol. Immunol. – 2004. – Vol. 48, №10. – P. 755-759.
7. Uzal F.A., Paulson D., Eigenheer A.L., Walker R.L. *Malassezia slooffiae*-associated dermatitis in a goat // Vet. Dermatol. – 2007. – Vol. 18, №5. – P. 348-352.
8. Nell A., James S.A., Bond C.J., et al. Identification and distribution of a novel *Malassezia* species yeast on normal equine skin // Veter. Rec. – 2002. – Vol. 150. – P. 395-398.
9. Cabañes F.J., Vega S., Castellá G. *Malassezia cuniculi* sp.nov., a novel yeast species isolated from rabbit skin // Med. Mycol. – 2011. – Vol. 49, №1. – P. 40-48.
10. Kwon-Chung K.J. and Bennett J.E. Medical Mycology. – Lea & Febiger, 1992. – 866 p.
11. Robin C. Histoire naturelle des végétaux parasites. – Paris: Bailière, 1853.
12. Malassez L. Note sur le champignon de la pelade // Arch. Physiol. – 1874. – №11. – 203-212.
13. Bizzozero J. Ueber die Mikrophyten der normalen oberhaut des Menschen // Virchows Arch. (A). – 1884. – №98. – P. 441-459.
14. Baillon H. Traite de Botanique Medica Cryptogamique. – Paris: Octave Doin Editeur, 1889. – P.234-235.
15. Saburoaud R. Maladies du cuir chevelu. II. Les maladie desquamotives. – Paris: Masson, 1904.
16. Castellani A. and Chalmers A.J. Manual of Tropical Medicine, 2nd Ed. – New York: Vm. Wood and Co., 1913.
17. Benham R.W. The cultural characteristics of *Pityrosporum ovale* – a lipophilic fungus // J. Invest. Dermatol. – 1939. – №2. – P. 187-203.
18. Gordon M. Lipophilic yeast-like organisms associated with tinea versicolor // J. Invest. Dermatol. – 1951. – №17. – P. 267-272.
19. Burke R.C. Tinea versicolor: susceptibility factors and experimental infection in human beings // J. Invest. Dermatol. – 1961. – №36. – P. 389-401.
20. Sternberg T.H. and Keddie F.M. Immunofluorescence studies in tinea versicolor // Arch. Dermatol. – 1961. – №84. – P. 999-1003.
21. Keddie F.M. and Shadomy S. Etiological significance of *Pityrosporum orbiculare* in tinea versicolor // Sabouraudia. – 1963. – №3. – P. 21-25.
22. Redline R.W. and Dahms B.B. *Malassezia* pulmonary vasculitis in an infant on long-term intralipid therapy // N. Engl. J. Med. – 1981. – №305. – P. 1395-1398.
23. Hassal E., Ulich T. and Ament M.E. Pulmonary embolus and *Malassezia* pulmonary infection related to urokinase therapy // J. Pediatr. – 1983. – №102. – P. 722-725.
24. Shek Y.H., et al. *Malassezia furfur*-disseminated infection in premature infants // Am. J. Clin. Pathol. – 1989. – №92. – P. 595-603.
25. Maysner P., Wille G., Imcampe A., et al. Synthesis of fluorochromes and pigments in *Malassezia furfur* by use of tryptophan as the single nitrogen source // Mycoses. – 1998. – №41. – P. 265-271.
26. Maysner P., Schafer U., Kramer H.J., Irlinger B., Steglich W. Pityriacitrin – an ultraviolet – absorbing indole alkaloid by the yeast *Malassezia furfur* // Arch. Dermatol. Res. – 2002. – №294. – P.134.
27. Crespo M. J., Abarca M.L. and Cabañes F.J. Evaluation of Different Preservation and Storage Methods for *Malassezia* spp. // J. of Clinical Microbiology. – 2000. – Vol. 38, №10. – P. 3872-3875.
28. Елинов Н.П., Васильева Н.В., Степанова А.А., Чилина Г.А. *Candida*. Кандидозы. Лабораторная диагностика. Под ред. з.д.н. РФ проф. Н.П. Елинова. – СПб, 2010. – 224 с.
29. Van Abbe N.J. The investigation of dandruff // J. Soc. Cos. Chem. – 1964. – №15. – P. 609-630.
30. Ерусов П.П. Этиологическая значимость дрожжевых грибов рода *Malassezia* при кожных заболеваниях животных: Автореф. дисс... канд. вет. наук. – М., 2008.
31. Aizawa T., Kano R., Nakamura Y., Watanabe S., Hasegawa A. The genetic diversity of clinical isolates of *Malassezia pachydermatis* from dogs and cats // Med. Mycol. 2001. – №39. – P. 329-334.
32. Cabanes F.J., Hernandez J.J., Castella G. Molecular analysis of *Malassezia sympodialis* – related strains from domestic animals // J. Clin. Microbiol. – 2005. – №43. – P. 277-283.
33. Boekhout T., Kamp M., Gueho E. Molecular typing of *Malassezia* species with PFGE and RAPD // Med. Mycol. – 1998. – №36. – P. 365-372.
34. Theelen B., Silvestri M., Gueho E., et al. Identification and typing of *Malassezia* yeasts using amplified fragment length polymorphism (AFLP), random amplified polymorphic DNA (RAPD) and denaturing gradient gel electrophoresis (DGGE) // FEMS Yeast Res. – 2001. – №1. – P. 79-86.
35. Duarte E.R., Resende C.P., Hamdan J.S. Characterization of typical and atypical *Malassezia* spp. from cattle and dog by random amplified polymorphic DNA analysis // Arq. Inst. Biol. – 2009. – Vol.76, №2. – P. 157-164.
36. Santos F.R., Pena S.D., Epplen J.T. Genetic population study of a γ -linked tetranucleotide repeat DNA polymorphism with a simple non-isotopic technique // Human genetics. – 1993. – №90. – P. 655-656.
37. Morrison V.A. and Weisdorf D.J. The spectrum of *Malassezia* infections in the bone marrow transplant population // Bone Marrow Transplantation. – 2000. – №26. – P. 645-648.
38. de Hoog G.S., Guarro J., Gene J., Figueras M.J. Atlas of Clinical Fungi. – CBS, 2009.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ГРИБОВ-ПАТОГЕНОВ К АНТИМИКОТИКАМ (ОБЗОР)

Иванова Л.В. (мл.н.с.)*, Баранцевич Е.П. (зав.лаб.), Шляхто Е.В. (директор центра)

ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2011

В статье приведен обзор литературы по проблеме резистентности грибов к антимикотикам, рассмотрены основные группы препаратов, используемых в терапии микозов, и механизмы формирования устойчивости грибов.

Ключевые слова: антимикотики, механизмы резистентности

RESISTANCE OF FUNGI-PATHOGENS TO ANTIFUNGAL PREPARATIONS (REVIEW)

Ivanova L.V. (junior scientific researcher), Barantsevich E.P. (head of the laboratory), Shlyakhto E.V. (director of the center)

FGI «V.A. Almazov's Federal Center of Heart, Blood and Endocrinology», Saint Petersburg, Russia

© Collective of authors, 2011

The article presents the literature review on the problem of resistance of fungi to antifungal preparations. The main groups of antimicrobics, used in the treatment of mycoses, and mechanisms of fungal resistance have been considered.

Key words: antifungals, mechanisms of resistance

В последнее время возрастает частота грибковых нозокомиальных инфекций, и проблема резистентности грибов к противогрибковым препаратам становится все более актуальной [1-3]. Важную роль в этом играет необоснованное использование антимикотиков, что приводит к селекции резистентных штаммов микроорганизмов. Инфекции, вызванные резистентными штаммами, отличаются длительным течением, увеличивают продолжительность пребывания в стационаре, ухудшают прогноз для пациентов. При неэффективности препаратов выбора приходится использовать средства второго или третьего рядов, которые более дороги, менее безопасны и не всегда доступны. Это увеличивает прямые и косвенные экономические затраты, повышает риск распространения резистентных штаммов в обществе [1,4-6].

Для определения тенденций развития резистентности возбудителей инфекций на региональном, национальном и международном уровнях, для более глубокого исследования механизмов её формирования проводят многоцентровые эпидемиологические исследования. В течение последних лет российские клиники принимали участие как в международных исследованиях резистентности возбудителей нозокомиальных инфекций (например, NPRS), так и в национальных многоцентровых исследованиях, проводимых под эгидой научно-методического центра Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию по мониторингу антибиотикорезистентности (НЦФМАР) и Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), объектом которых были штаммы возбудителей нозокомиальных инфекций, выделенные в ОРИТ России [3, 6, 7]. В многоцентровом проспективном исследовании ARTEMIS Disk, в частности, оценивали активность флуконазола и вориконазола в отношении более чем 200 000 изолятов дрожжей, выделенных в ОРИТ хирургического и терапевтического профилей [8].

В большинстве случаев основными возбудителями нозокомиальных грибковых инфекций являются *Candida* spp. и *Aspergillus* spp. [2]. Доля грибковых нозокомиальных инфекций (с учетом всех локализаций) за 10 лет наблюдения во всех стационарах выросла с 6% до 10,4%. Частота нозокомиальных инфекций кровотока грибковой этиологии увеличилась за этот же период с 5,4% до 9,9%. При этом в 72% случаев выделенными возбудителями были *Candida* spp. [2]. Отмечают, что *Candida* spp. занимают четвертое место после *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* и *Enterococcus* spp. среди наиболее часто выделяемых из крови возбудителей [10].

У пациентов с фунгемией, по данным некоторых авторов, выявляют более высокий показатель летальности (38%) по сравнению с пациентами, имеющими инфекции кровотока, не связанными с грибами (17%). Смертность при кандидемии может составлять 35-55%, при инвазивном аспергиллезе – 50-70% [5, 10].

* Контактное лицо: Иванова Лариса Викторовна
Тел.: 8-903-09-21-780

Повышение роли грибов в этиологии госпитальных инфекций привело к внедрению в клиническую практику значительного числа новых препаратов и к их широкому применению. Это, в свою очередь, неизбежно сопровождается формированием резистентности грибов к антимикотикам [8, 11, 12].

Резистентность грибов может быть природной и приобретенной. Природная (первичная) резистентность характеризуется отсутствием у данного вида гриба мишени действия антимикотика и встречается крайне редко. На практике под природной резистентностью понимают сохранение грибом данного вида жизнеспособности в присутствии антимикотика в концентрациях, реально достижимых в организме человека [11].

Под приобретенной (вторичной) резистентностью понимают свойство отдельных штаммов данного вида грибов сохранять жизнеспособность при тех концентрациях антимикотика, которые подавляют основную часть популяции возбудителя. Формирование приобретенной резистентности во всех случаях обусловлено приобретением новой генетической информации или изменением уровня экспрессии собственных генов [13]. Важными параметрами, свидетельствующими о развитии вторичной резистентности, служат повышение значения МИК (минимальной ингибирующей концентрации) лекарственного препарата, а также изменение структуры мишени действия антимикотика в результате спонтанных мутаций в генах, кодирующих мишени действия препарата, что приводит к снижению (или утрате) способности мишени связываться с антимикотиками [11, 13-15].

Приводим некоторые известные механизмы формирования устойчивости грибов по группам противогрибковых препаратов, наиболее широко используемых в клинической практике.

1. Азолы (флуконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол).

Флуконазол наиболее активен в отношении большинства возбудителей кандидоза и неэффективен при аспергиллезе и при микозах, вызванных другими плесневыми микромицетами. Наибольшее клиническое значение имеет вторичная резистентность штаммов *Candida* spp. к флуконазолу, которая, по данным GASG (Global Antifungal Surveillance Group), составила 0,8% [7]. По результатам многоцентрового исследования ARTEMIS Disk в России, снижение чувствительности к флуконазолу выявили у 23,8% *Candida* spp., выделенных от больных в ОРИТ [8]. Резистентность к флуконазолу у пациентов в ОРИТ сопровождается снижением частоты выявления *C. albicans* и *C. parapsilosis* и повышением удельного веса *C. glabrata* и *C. krusei*, нечувствительных к этому препарату [16]. Итраконазол активен против основных возбудителей кандидоза (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., а также возбудителей некоторых особо опасных микозов.

В спектр действия вориконазола входят дрожже-

вые грибы: *Candida* spp. (*C. glabrata* демонстрирует перекрестную резистентность к вориконазолу и флуконазолу), *Cryptococcus neoformans*, *Trichosporon asahii*, *Saccharomyces cerevisiae* и др. Вориконазол высокоактивен против *Aspergillus* spp., включая резистентные к амфотерицину *A. terreus* и *A. nidulans*. На некоторые виды этих возбудителей (*A. fumigatus* и *A. flavus*) вориконазол действует фунгицидно. При этом препарат активен против штаммов *A. fumigatus*, резистентных к итраконазолу. В отличие от амфотерицина В и итраконазола, вориконазол обладает фунгицидной активностью против *Scedosporium* spp. и *Fusarium* spp. Большинство возбудителей зигомикозов не чувствительны к препарату [8, 17].

Важной особенностью позаконазола является его, отличная от большинства других антимикотиков, активность против возбудителей зигомикозов – *Rhizopus*, *Mucor* и *Absidia* spp. В исследованиях in vivo позаконазол был эффективным при инфекциях, вызванных дрожжевыми, плесневыми и диморфными грибами (*Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Histoplasma capsulatum* и др.) [18].

Механизм действия азолов заключается в ингибировании биосинтеза эргостерола – вещества, важного компонента цитоплазматической мембраны грибов, что приводит к нарушению роста и гибели клеток гриба. Основной мишенью действия азолов являются ферменты (14 α -деметилазы), осуществляющие деметилирование предшественников эргостерола [11].

Вторичная резистентность грибов к азолам часто связана с активным эффлюксом препарата. Известно несколько транспортных систем, осуществляющих активное выведение азолов. Активация систем выведения, часто ассоциирующаяся с изменениями в структуре мембраны, связана с мутациями генов Cg CDR1, Cd CDR1, Cd MDR1 у *Candida* spp. и генов MDR1, MDR4, MDR3 – у *Aspergillus* spp. [15,19,20].

Резистентность грибов может быть результатом и точечных мутаций, приводящих к нуклеотидным заменам в гене, кодирующим мишени действия антимикотика. При этом связывание ферментов с азолами резко снижается, а связывание с естественными субстратами не страдает [15, 19]. Повышение уровня экспрессии гена CYP 51A приводит к резистентности *C. albicans* к флуконазолу. Описан механизм резистентности *A. fumigatus* к азолам при точечной мутации гена CYP 51A в положении t364a, что приводит к замещению гистидина на лейцин в положении 98(L98H) с одновременным присутствием двух копий в положении 34-bp [20,21].

Еще одна причина резистентности заключается в изменении структуры фермента, с которым связывается антимикотик, в результате чего связывания фермента с лекарственным препаратом не происходит. Подобным эффектом сопровождается мутация гена ERG3, что приводит к формированию нового пути биосинтеза эргостерола [15].

2. Полиены (нистатин, амфотерицин В) обладают самым широким среди противогрибковых препа-

ратов спектром активности *in vitro*. К амфотерицину В, единственному препарату для системного применения, чувствительны *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *C. neoformans* и некоторые другие грибы. Чувствительность возбудителей зигомикоза (*Mucor* spp., *Rhizopus* spp.) снижена, устойчивы *C. lusitaniae*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *Scedosporium* spp., *Fusarium* spp. и др.

Механизм противогрибковой активности полиенов заключается в физико-химическом взаимодействии этих препаратов со стеролами цитоплазматической мембраны грибов. В мембране образуются поры, через которые происходит потеря цитоплазматического содержимого, приводящая к гибели гриба. Поскольку мишенью действия полиенов являются структурные элементы клетки грибов, а не ферменты, то формирование устойчивости может быть результатом сложных генетических процессов, приводящих к изменению биосинтеза компонентов мембраны. Вероятность таких событий относительно невелика, с чем и связана низкая частота устойчивости к полиенам. Биохимические и генетические основы формирования устойчивости к полиенам изучены недостаточно. Имеющимися данными поддерживают гипотезу о снижении содержания эргостерола в цитоплазматической мембране и о повышении содержания его аналогов в устойчивых штаммах. Эти процессы связывают с мутацией в гене *ERG3*, ответственного за биосинтез эргостерола [14,19,22].

3. Эхинокандины (*каспофунгин*, *микафунгин*, *анидулафунгин*) являются новым классом антимикотиков. Их механизм действия связан с блокадой синтеза 1,3- β -D-глюкана – важного структурного и функционального компонента клеточной стенки грибов, что приводит к нарушению роста и гибели клетки. В связи с тем, что 1,3- β -D-глюкан отсутствует в организме человека, эхинокандины обладают очень хорошей переносимостью с минимальным количеством нежелательных явлений. Спектр активности эхинокандинов включает *Aspergillus* spp. (в том числе резистентные к амфотерицину В), *Candida* spp. (включая резистентные к флуконазолу и итраконазолу). В отличие от других антимикотиков, эхинокандины активны в отношении *Acremonium* spp., *Curvularia* spp. и *Bipolaris* spp., не активны против зигомикозов, *Cryptococcus* spp. и *Fusarium* spp. Перекрестная резистентность с азолами и полиенами у эхинокандинов отсутствует [23, 24].

Мишенью действия этих препаратов является β -1,3-D-глюкансинтетаза – основной фермент, участвующий в синтезе биополимеров клеточной стенки грибов. Формированию вторичной резистентности патогенных штаммов грибов может способствовать аминокислотный полиморфизм фермента. Резистентность обусловлена, в данном случае, так называемым «FKS1-механизмом» – возникновением мутаций в FKS1 домене β -1,3-D-глюкансинтетазы [14, 25].

В связи с появлением в клинической практике случаев неэффективности противогрибковой терапии возникла реальная практическая потребность

в определении чувствительности грибов к соответствующим препаратам. С этой целью применяют несколько методов исследования: диско-диффузионный метод, метод серийных разведений, Е-тест.

Наиболее часто в мировой практике используют стандарты CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute – институт клинических и лабораторных стандартов): референтный метод M27-A для оценки отдельных лекарственных средств против дрожжей и M38-P – для плесневых грибов [13]. Одобренный Национальным Комитетом по Клиническим Лабораторным Стандартам в США (NCCLS) «Референтный метод определения чувствительности дрожжей к антифунгальным средствам при разведении в бульоне» был опубликован EUCAST-FUNGI в 1999 году и широко используется в разных странах для получения сравнимых результатов определения чувствительности дрожжей, ферментирующих глюкозу, к антифунгальным препаратам. Метод хорошо изучен, достаточно точен, но большая затратность по времени и трудоемкость делают его непрактичным для большинства лабораторий.

В настоящее время официальными рекомендациями для определения чувствительности диско-диффузионным методом являются рекомендации CLSI (NCCLS) M44-A. Данные рекомендации касаются только флуконазола и вориконазола. К сожалению, и этот метод не универсален и разработан только для оценки чувствительности *Candida* spp. к азолам.

Метод определения чувствительности к антимикотикам отдельных видов микромицетов с помощью Е-теста достаточно точен, легко выполним, но является сравнительно дорогим коммерческим тестом [26].

Фактором, существенно затрудняющим изучение устойчивости грибов к антимикотикам, является недостаточная стандартизация методов оценки их чувствительности к противогрибковым препаратам и трудности в обосновании критериев чувствительности. К сожалению, возможности для решения этой задачи весьма ограничены. Данные о состоянии резистентности к антимикотикам в России носят разрозненный характер, зачастую они получены с нарушением методологии определения чувствительности, что ставит под сомнение их достоверность. Следует отметить, что использование нестандартизированных («домашних» или коммерческих) методов оценки чувствительности грибов может привести к получению заведомо ложных результатов и к серьезным ошибкам при выборе препаратов для лечения. В связи с этим значительное число данных о чувствительности различных грибов к антимикотикам не может быть оценено и проанализировано. С осторожностью также следует относиться к публикациям в отечественных и зарубежных источниках, в которых отсутствует информация о методах определения чувствительности и критериях интерпретации. Кроме того, не существует четких прогностических правил в отношении эффективности противогрибковой терапии, даже при выделении устойчивых штаммов к препарату, так как

резистентность штаммов *in vitro* не всегда является однозначным прогнозом неэффективности проводимой терапии. До 60% штаммов, устойчивых *in vitro*, клинически отвечают на терапию соответствующим антимикотиком [3, 13, 27].

Таким образом, в настоящее время проблема резистентности грибов к антимикотикам очевидна и требуются разработки стратегии по ее сдерживанию. Ключевыми должны стать мероприятия, направленные

на использование существующих в клинической практике антимикотиков по строгим индивидуальным показаниям, проведение целенаправленного эпидемиологического надзора с учетом территориального мониторинга видового спектра возбудителей и их чувствительности к противогрибковым препаратам, разработка стандартизированных методик и критериев оценки чувствительности грибов к антимикотикам.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. World Health Organization 2001. Available from: http://www.who.int/emc/amrpdfs/WHO_Global_Strategy_English.pdf.9
2. Cardo D., Horan T., Andrus M., et al. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. A report from the NNIS System // J. Infect. Control. – 2004. – Vol.32. – P. 470-85.
3. Решедейко Г.К., Козлов Р.С. Состояние резистентности к антиинфекционным препаратам в России. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Страчунского А.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. – М.: РЦ «Фармединфо», 2007.
4. Hayes-Lattin B., Maziarz K.T. Update in the epidemiology, prophylaxis and treatment of fungal infections in patients with hematology disorders // Leuk. Lymphoma. – 2004. – Vol.45. – P. 669-80.
5. Geffers C., Zuschneid I., Sohr D., et al. Microbiological isolates associated with nosocomial infections in intensive care units: data of 274 intensive care units participating in the German Nosocomial Infections Surveillance System (KISS) // Anesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther. – 2004. – Vol. 39, №1. – P.15-9; 762-70.
6. Козлов Р.С., Стецюк О.У., Андреева И.В. Современные тенденции антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: что нас ждет? // Интенсивная терапия. – 2007. – Т.3, №4.
7. Розанова С.М. и соавт. Этиология госпитальных инфекций в ОРИТ Екатеринбургa – тенденции 2007 года // Интенсивная терапия. – 2008. – Т.3, №2.
8. Веселов А. В. с соавт. Эпидемиология возбудителей кандидозов и их чувствительность к азолам: результаты исследования ARTEMIS Disk в России //Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия. – 2005. – №1.
9. Plowman R., Graves N., Griffin M.A.S., et al. The rate and cost of hospital-acquired infections occurring in patients admitted to selected specialties of a district general hospital in England and the national burden imposed //J. Hospital Infect. – 2001. – Vol. 47. – P. 198-209.
10. Lundstrom T., Sovel J. Nosocomial candiduria: a review //Clin. Infect. Dis. – 2001. – Vol. 32. – P.1602-7.
11. Елинов Н.П. Резистентность грибов к антимикотикам - частный случай биологической закономерности, касающейся стабильности открытых биосистем //Пробл. мед. микологии. – 2004. – Т.6, №4. – С. 3-8.
12. Loeffler J., Stevens D.A. Antifungal drug resistance// Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 36. – P. 31-41.
13. Сидоренко С.В., Эйдельштейн М.В. Механизмы резистентности микроорганизмов. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии /Под ред. Страчунского А.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. М.: РЦ «Фармединфо», 2007. – С. 19-31.
14. Kanafani Z.A., Refrect J.R. Resistance to antifungal agents: mechanisms and clinical impact// Clin. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 46. – P. 120-8.
15. Petan J., Canton E., Espinel-Ingroff A. Antifungal drug resistance mechanisms. – 2009.
16. Птицин С.А., Клясова Г.А., Масчан А.А. Определение *in vitro* чувствительности к флуконазолу и вориконазолу госпитальных штаммов *Candida* spp. в двух гематологических стационарах Москвы//Успехи медицинской микологии. – 2006. – Т.7. – С.170.
17. Aperis G., Mylonakis E. Newer triazole antifungal agents: pharmacology, spectrum, clinical efficacy and limitations // Expert Opin. Invertig. Drugs. – 2006. – Vol. 15. – P. 579-602.
18. Hof H. A new broad-spectrum azole antifungal: posaconazole –mechanisms of action and resistance, spectrum of activity// Mycoses. – 2006. – Vol. 49. – P. 2-6.
19. Perlin D.S. Antifungal drug resistance do molecular methods provide a way forward? // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 22. – P. 568-573.
20. Jianjun Qiao, Wei Liu, Ruoyu Le. Antifungal resistance mechanisms of *Aspergillus*// Jpn. J. Med. Mycol. 2008. – Vol.49. – P. 157-163.
21. Snelders E., van der Lee H.A.L., Kuijpers J., et al. Emergence of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* and spread of a single resistance mechanism // Issue of PLOS Medicine. – 2008. – P. 7-10.
22. Ellis D. Amphotericin B: spectrum and resistance// J. Antimicrob. Chemother. – 2002. – Vol. 49.
23. Прокопов А. А., Корченкова Е.А., Дигтярь Ф.В. Молекулярные исследования молекул-мишеней в клетках патогенных грибов для преодоления лекарственной устойчивости к эхинокандинам // Современная микология в России. – 2008. – Т. 2. – С. 310-311.
24. Perlin D.S. Resistance to echinocandin-class antifungal drugs// Drugs Resistance Updates. – 2007. – Vol. 10. – P. 121-130.
25. Odds F. The evolution of antifungal resistance in *Candida* species// Microbiology today.
26. Елинов Н.П., Васильева Н.В., Степанова А.А., Чилина Г.А. *Candida* Кандидозы. Лабораторная диагностика. – СПб., 2010.
27. Климко Н.Н. Диагностика и лечение оппортунистических микозов. – СПб., 2008.
28. Rex J.H., Pfaller M.A. Has antifungal susceptibility testing come of age? //Clin. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 35. – P. 982-9.
29. Ana Espinel-Ingroff. Mechanisms of resistance to antifungal agents: Yeasts and filamentous fungi//Micol. – 2008. – Vol. 25. – P. 101-106.

Поступила в редакцию журнала 23.12.2010

Рецензент: А.П.Котрехова

УДК 616.992.28

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ТЕРАПИЯ Фолликулита, обусловленного MALASSEZIA SPP.

¹Пиотровская И.В. (врач-дерматовенеролог), ^{1,2}Котрехова Л.П. (доцент кафедры, зав. отделением)*, ³Богданова Т.В. (ассистент кафедры), ¹Васильева Н.В. (директор НИИ), ²Разнатовский К.И. (зав. кафедрой), ¹Фролова Е.В. (зав. лабораторией), ¹Филиппова Л.В. (научный сотрудник), ¹Учеваткина А.Е. (ст. научный сотрудник)

¹ НИИ медицинской микологии им.П.Н.Кашкина ГОУ ДПО СПб МАПО; ² кафедра дерматовенерологии ГОУ ДПО СПб МАПО; кафедра лабораторной микологии и патоморфологии микозов, Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2011

Представлены результаты динамического, проспективного (ожидаемого) клинико-лабораторного исследования фолликулита, вызванного *Malassezia spp.*

Ключевые слова: лишай отрубевидный, *Malassezia spp.*, фолликулит

CLINICAL LABORATORY PECULIARITIES AND THERAPY OF FOLLICULITIS CAUSED BY MALASSEZIA SPP.

¹Piotrovskaya I.V. (dermatovenerologist), ^{1,2}Kotrekova L.P. (associate professor, head of the department), ³Bogdanova T.V. (assistant of the chair), ¹Vasilyeva N.V. (director), ²Raznatovskiy K.I. (head of the chair), ¹Frolova E.V. (head of the laboratory), ¹Philippova L.V. (scientific researcher), ¹Uchevatkina A.E. (senior scientific researcher)

¹Kashkin Research Institute of Medical Mycology SEI APE SPb MAPE; ² Chair of dermatovenerology SEI APE SPb MAPE; ³ Chair of laboratory mycology and pathomorphology of mycoses, Saint-Petersburg, Russia

© Collective of authors, 2011

The results of dynamic, prospective clinical laboratory research of malassezia folliculitis have been presented.

Key words: malassezia folliculitis, *Malassezia spp.*, tinea versicolor

* Контактное лицо: Котрехова Любовь Павловна
Тел.: (812) 511-59-21

Фолликулит, обусловленный *Malassezia* (син. *Malassezia folliculitis*, Pityriasis versicolor), – поверхностный микоз кожи, проявляющийся зудом, фолликулярными папулопустулезными высыпаниями на верхней части туловища у людей молодого и среднего возраста. Заболевание многократно описывали в научной литературе: впервые – Weary P.E. и соавторами [1]; Potter B.S., Burgoon C.F.Jr., Johnson W.C. подробно описали клиническую картину и гистологические изменения малассезия-фолликулита [2] и др.

Малассезия-фолликулит (МФ) вызывают липофильные дрожжи рода *Malassezia* – представители нормальной микобиоты кожи человека и теплокровных животных. *Malassezia spp.* могут стать причиной возникновения разноцветного лишая (синонимы: отрубевидный лишай, Pityriasis versicolor) или *Malassezia*-фолликулита у лиц, предрасположенных к этим заболеваниям, а также при иммунодефицитных состояниях, декомпенсации эндокринных заболеваний и т.д. К эндогенным факторам, способствующим колонизации на коже этих липофильных дрожжеподобных грибов, относят гипергидроз, вегето-сосудистые нарушения, эндокринные заболевания, метаболический синдром, иммунодефицитные состояния. Экзогенными факторами, способствующими обсеменению кожи и развитию малассезия-ассоциированных заболеваний, являются климатические факторы, такие как высокая температура окружающей среды и повышенная влажность. Поэтому МФ так же, как и отрубевидный лишай, наиболее широко распространен в странах с субтропическим и тропическим климатами [3, 4].

Для МФ характерно появление зудящих фолликулярных папулезно-пустулезных высыпаний. Чаще всего высыпания расположены на коже верхней части туловища – груди и спине, плечах и шее, значительно реже – на коже лица, волосистой части головы. Описаны редкие случаи локализации сыпи на ягодицах и бедрах [5]. Диагноз МФ ставят на основании клинических проявлений и обнаружения возбудителей – дрожжеподобных липофильных грибов *Malassezia spp.* Малассезия-фолликулит дерматологи часто диагностируют несвоевременно. Связано это с тем, что это заболевание в Северо-Западном регионе встречается редко, а клинические проявления малассезия-фолликулита сходны с вульгарными угрями и фолликулитами бактериальной этиологии, и лабораторная диагностика имеет определенные особенности. Больной, как правило, успевает пройти курс антибактериальной терапии, прежде чем МФ будет заподозрен и, наконец, диагностирован. В связи с этим, в НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина на дерматологическом и консультативно-диагностическом отделениях было проведено динамическое, проспективное (ожидаемое), клинико-лабораторное исследование фолликулита, вызванного *Malassezia spp.*

Цель исследования – изучить факторы риска,

клинико-лабораторные предвестники малассезия-фолликулита; сравнить эффективность антифунгальной терапии МФ антимикотиками местного действия и эффективность комбинированной терапии антимикотиками местного и системного действий.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Группу исследования составили 29 больных малассезия-фолликулитом. Критерием включения пациентов в исследование было наличие папулезно-пустулезных фолликулярных высыпаний, вызванных *Malassezia* spp. Результаты обследования этой группы проводили с двумя группами сравнения. В первую группу сравнения вошли 111 больных отрубевидным лишаем, во вторую – 30 здоровых добровольцев, у которых с поверхности кожи были выделены *Malassezia* spp. Обязательными критериями включения в исследование были: обнаружение *Malassezia* spp. и подписание больными информированного согласия. Выявление грибов проводили одним или двумя лабораторными способами: при микроскопии пустул (малассезия-фолликулит) с раствором КОН и калькофлюором белым в люминесцентном микроскопе обнаруживали многочисленные дрожжи *Malassezia* при отсутствии других микроорганизмов и/или при посеве материала из пустул на среду Лининга-Нотман [6]; или при микроскопии кожных чешуек (отрубевидный лишай) обнаруживали гроздь округлых двухконтурных почкующихся клеток до 5-8 мкм и короткие септированные, слегка изогнутые, иногда ветвящиеся гифы 3-4 мкм по ширине.

Под наблюдением находилось 170 больных: 91 (54%) мужчина и 79 (46%) женщин в возрасте от 15 до 58 лет (медиана – 38,5). У 109 (64%) человек *Malassezia* spp. были обнаружены при микроскопическом исследовании материала из пустул, а у 61 (36%) – выделены в результате посева.

С целью выявления малассезия-фолликулита и отрубевидного лишая все пациенты прошли клинико-лабораторное обследование, включающее сбор анамнеза, физикальный осмотр, инструментальные и лабораторные методы. Всем больным было проведено исследование иммунного статуса. Иммунологические методы исследования включали: определение абсолютного и относительного числа В-лимфоцитов (CD20) и Т-лимфоцитов (CD3), двух основных субпопуляций – хелперов (CD4) и супрессоров (CD8), а также натуральных киллеров (CD16), лимфоцитов с рецепторами к интерлейкину-2 (CD25) и соотношение CD4/CD8; изучение функциональной активности нейтрофилов; определение уровня иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G и E; определение циркулирующих иммунокомплексов (ЦИК); определение спонтанной и индуцированной продукции интерферона-α (ИНФ-α) и интерферона-γ (ИНФ-γ).

Для подсчета лимфоцитов их предварительно выделяли из гепаринизированной (20 ед./мл) периферической венозной крови центрифугированием по методу А. Воуим (1968 г.). Для определения суб-

популяций проводили исследование иммуноцитохимическим методом с моноклональными антителами (фирмы «ДАКО»): анти-CD3, анти-CD8, анти-CD4, анти-CD16, анти-CD20 и анти-CD25. Содержание иммуноглобулинов А, М, G определяли методом Манчини – радиальной иммунодиффузии в геле с помощью моноспецифических антисывороток (фирма «Sevac», Чехия) к этим иммуноглобулинам. Исследование функциональной активности нейтрофилов включало: определение фагоцитарного числа, коэффициента киллинга, спонтанного и активированного теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест). Спонтанную и индуцированную продукцию ИНФ-α и ИНФ-γ в цельной крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов «Цитокин». Содержание в крови циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) выявляли методом преципитации полиэтиленгликолем. Оценку реакции проводили на спектрофотометре СФ-16 (ЛОМО, Россия) при длине волны 280 нм.

Монотерапию препаратами, содержащими тербинафин, назначили 15 больным малассезия-фолликулитом и 61 – отрубевидным лишаем. Препарат наносили на кожу 1 раз в день в течение 14 дней. Комбинированную терапию тербинафином в виде спрея для наружного применения (1 раз в день 14 дней) и кетоконазола в дозе 200 мг/сутки сроком на 7 дней назначили 14 пациентам МФ и 50 – отрубевидным лишаем.

Эффективность лечения у больных отрубевидным лишаем, малассезия-фолликулитом оценивали через 7 дней после ее окончания. Критериями клинической излеченности были: отсутствие гиперпигментированных пятен или фолликулитов, шелушения и отрицательная проба с йодом. При этом наличие депигментированных пятен на гиперпигментированной коже после УФО (вторичная лейкодерма) во внимание не принимали. Критерием микологической излеченности было отсутствие как дрожжевых, так и мицелиальных форм *Malassezia* spp., а критерием полной излеченности – отсутствие клинической симптоматики и грибов *Malassezia* spp. в кожных чешуйках, полученных с поверхности кожи на месте разрешившихся очагов поражения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Малассезия-фолликулит установили у 11 мужчин в возрасте от 17 до 56 лет (медиана – 23 года) и у 18 женщин в возрасте от 16 до 58 лет (медиана – 25,5 года). Отрубевидный лишай был диагностирован у 111 больных: 65 (59%) мужчин в возрасте от 9 до 61 года (медиана – 30 лет) и 46 (41%) женщин в возрасте от 15 до 51 года (медиана – 26,5). Количество женщин, больных отрубевидным лишаем, было достоверно меньше, чем мужчин, в то же время, в группе больных МФ количество мужчин преобладало над количеством женщин ($p=0,047$, χ^2). Обратило на себя внимание то, что в этих группах преобладали больные молодого и среднего возраста как среди мужчин,

так и среди женщин ($p > 0,05$).

Для малассезия-фолликулита было характерно острое начало ($p = 0,85$), появление большого числа сильно зудящих мелких фолликулитов с тонким венчиком гиперемии на передней грудной стенке, спине, реже – на лице и волосистой части головы ($p = 1,0$). Поэтому больные сразу после появления высыпаний обращались за медицинской помощью. Высыпаниям предшествовали прием высоких доз глюкокортикостероидов ($p = 0,48$) или длительный прием средних и низких доз глюкокортикостероидов ($p = 0,24$), массивная антибактериальная терапия ($p = 0,15$), развитие иммунодефицитных состояний ($p = 0,67$).

Средняя продолжительность заболевания отрубевидным лишаем составила $5,7 \pm 1,2$ года. У 20% больных отмечали рецидивирующее течение заболевания. Факторами риска развития отрубевидного лишая были: гипергидроз ($p = 0,51$), занятия спортом ($p = 0,46$), особенности трудовой деятельности (работа в горячих цехах) ($p = 0,15$), сахарный диабет ($p = 0,05$), прием контрацептивов ($p = 0,03$). У большинства больных отрубевидным лишаем проявления заболевания имели классическую клиническую картину. Высыпания были представлены одиночными рассеянными или сливающимися между собой множественными пятнами коричневатого цвета. На поверхности высыпаний наблюдали выраженное отрубевидное шелушение. Большая часть высыпаний располагалась на шее, передней поверхности груди, в межлопаточной области. У 15 пациентов высыпания образовывали крупные очаги с мелко фестончатыми краями и локализацией в крупных складках кожи: под молочными железами, в пахово-бедренных складках, межъягодичной складке, в подмышечных впадинах. Характерно то, что у всех этих пациентов был выявлен сахарный диабет второго типа. У двух пациентов высыпания охватывали более 50% кожного покрова, причем все высыпания сливались между собой, напоминая по своему виду географическую карту. Также у этих пациентов обнаружили кандидоз слизистых оболочек полости рта, языка и кандидозный эзофагит. Как впоследствии оказалось, причиной развития распространенного микотического процесса был вирус иммунодефицита человека.

При иммунологическом обследовании (см. таблицу) установили снижение Т-хелперов (CD4+) у больных малассезия-фолликулитом до $0,782 \cdot 10^9/\text{л}$ (медиана; интерквартильный размах от $0,637 \cdot 10^9/\text{л}$ до $1,028 \cdot 10^9/\text{л}$) по сравнению с уровнем этого показателя в группе больных отрубевидным лишаем ($p < 0,05$; критерий U) и в группе здоровых добровольцев ($p < 0,05$; критерий U). Уровень CD4+ в группе больных отрубевидным лишаем достигал $1,116 \cdot 10^9/\text{л}$ (медиана; интерквартильный размах от $0,684 \cdot 10^9/\text{л}$ до $1,401 \cdot 10^9/\text{л}$), в группе здоровых добровольцев – $0,914 \cdot 10^9/\text{л}$ (медиана; интерквартильный размах от $0,728 \cdot 10^9/\text{л}$ до $1,022 \cdot 10^9/\text{л}$). Также в группе больных МФ было выявлено статистически достоверное повышение уровня иммуноглобулина E (Ig E) (медиана

– $205,0 \text{ Ед/л}$; интерквартильный размах от $106,0 \text{ Ед/л}$ до $456,0 \text{ Ед/л}$) по сравнению с уровнем Ig E у больных отрубевидным лишаем (медиана – $86,0 \text{ Ед/л}$; интерквартильный размах от $54,0 \text{ Ед/л}$ до $215,0 \text{ Ед/л}$) ($p < 0,05$; критерий U) и с уровнем этого показателя в группе здоровых добровольцев (медиана – $58,0 \text{ Ед/л}$; интерквартильный размах от $34,0 \text{ Ед/л}$ до $71,0 \text{ Ед/л}$) ($p < 0,05$; критерий U). Обращает на себя внимание достоверно значимое снижение уровня индуцированного интерферона- γ (ИФН- γ) как в группе больных малассезия фолликулитом (медиана – $340,0 \text{ пг/мл}$; интерквартильный размах от $231,0 \text{ пг/мл}$ до $351,0 \text{ пг/мл}$), так и в группе больных отрубевидным лишаем (медиана – $415,0 \text{ пг/мл}$; интерквартильный размах от $365,0 \text{ пг/мл}$ до $495,0 \text{ пг/мл}$) по сравнению с уровнем этого показателя в группе здоровых добровольцев (медиана – $598,0 \text{ пг/мл}$; интерквартильный размах от $516,0 \text{ пг/мл}$ до $903,0 \text{ пг/мл}$) ($p < 0,05$; критерий U). Установленное уменьшение коэффициента киллинга в группе больных МФ (медиана – $22,0$; интерквартильный размах от $15,0$ до $38,50$), как и в группе больных отрубевидным лишаем (медиана – $20,0$; интерквартильный размах от $19,0$ до $40,0$), было статистически малозначимым ($p = 0,07$; критерий U) по сравнению с его значением в группе здоровых добровольцев (медиана – $39,0$; интерквартильный размах от $35,0$ до $45,0$).

В результате проведенного лечения в группе пациентов, получавших монотерапию препаратами с тербинафином, клиническое выздоровление наблюдали у 56 (92%) больных отрубевидным лишаем и у 15 (100%) – малассезия-фолликулитом; микологическое – у 58 (95%) больных отрубевидным лишаем и у 11 (73%) – МФ; полное – у 55 (90%) больных отрубевидным лишаем и у 11 (73%) – МФ.

В группе пациентов, получавших тербинафин наружно и кетокотазол (200 мг/сутки внутрь), клиническое выздоровление наблюдали у 46 (92%) больных отрубевидным лишаем и у 14 (100%) – малассезия-фолликулитом. Микологическое выздоровление наступило у 44 (95%) больных отрубевидным лишаем и у 11 (71%) – МФ, полное – у 43 (86%) больных отрубевидным лишаем и у 11 (71%) – МФ. При сравнении результатов эффективности лечения больных обеих групп статистически значимых различий установлено не выявили ($p > 0,05$, критерий U).

Во время проведения лечения ни у одного из пациентов развития нежелательных явлений не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Роль грибов рода *Malassezia* в развитии отрубевидного лишая известна давно, малассезия-фолликулита и *Malassezia*-ассоциированных заболеваний кожи – сравнительно недавно. В последние годы установили, что при длительном применении иммуносупрессивных препаратов у онкологических, гематологических больных, а также больных после трансплантации костного мозга и солидных органов могут развиваться септические состояния, обусловленные

Таблица

| Показатели иммунограммы | Больные малассезия-фолликулитом (n=29) | | Больные отрубевидным лишаем (n=111) | | Здоровые добровольцы (n=30) | |
|--------------------------------|--|------------------|-------------------------------------|------------------|-----------------------------|------------------|
| | медиана | квантили 25%-75% | медиана | квантили 25%-75% | медиана | квантили 25%-75% |
| Лейкоциты x 10 ⁹ /л | 5,80 | 5,00-7,10 | 6,60 | 5,30 - 9,30 | 5,90 | 5,30-6,40 |
| Лимфоциты x 10 ⁹ /л | 1,869 | 1,55-2,37 | 2,460 | 1,749 - 3,162 | 2,209 | 1,980-2,394 |
| CD3 x 10 ⁹ /л | 1,796 | 1,119 - 2,148 | 1,362 | 1,116-1,735 | 1,457 | 1,131-1,635 |
| CD4 x 10 ⁹ /л | 0,782*, ** | 0,637-1,028 | 1,116** | 0,684 - 1,401 | 0,914 | 0,728-1,022 |
| CD8 x 10 ⁹ /л | 0,601 | 0,419 - 0,924 | 0,605 | 0,456-0,716 | 0,587 | 0,522-0,6650 |
| CD20 x 10 ⁹ /л | 0,336 | 0,243 - 0,573 | 0,308 | 0,204-0,369 | 0,336 | 0,2901-0,415 |
| CD25 x 10 ⁹ /л | 0,24 | 0,157 - 0,385 | 0,181 | 0,135-0,245 | 0,309 | 0,238-0,336 |
| CD16 x 10 ⁹ /л | 0,20 | 0,173 - 0,316 | 0,205 | 0,138-0,262 | 0,213 | 0,160-0,292 |
| CD4/CD8 | 1,63 | 1,50 - 1,90 | 1,40 | 1,18-1,64 | 1,43 | 1,35-1,68 |
| НСТ спонтанный | 26,00 | 12,00 - 36,00 | 26,00 | 23,00-31,00 | 22,00 | 19,00-29,00 |
| НСТ активированный | 54,00 | 47,00 - 60,00 | 57,00 | 50,00-68,00 | 53,00 | 46,00-60,00 |
| Фагоцитарный индекс | 75,00 | 69,00 - 82,00 | 69,00 | 59,0-77,0 | 66,00 | 56,00-80,00 |
| Коэффициент киллинга | 22,00 | 15,00 - 38,50 | 20,00 | 19,0-40,0 | 39,00 | 35,00-45,00 |
| Ig A | 1,60 | 1,20 - 2,10 | 2,55 | 2,09-3,56 | 1,78 | 1,78-1,90 |
| Ig M | 1,50 | 0,90 - 2,0 | 1,33 | 0,78-1,50 | 13,50 | 12,95-14,85 |
| Ig G | 115,0 | 8,80 - 13,60 | 14,50 | 11,42-15,75 | 1,17 | 1,16-1,25 |
| Ig E | 205,0*, ** | 106,00 - 456,00 | 86,00** | 54,50-215,00 | 58,00 | 34,00-71,00 |
| ЦИК | 70,0 | 42,50 - 111,50 | 75,00 | 45,00-120,00 | 20,00 | 12,00-33,00 |
| ИФ - α спонтанный | 17,0 | 4,00 - 22,00 | 10,00 | 0,00-26,00 | 5,50 | 0,00-15,00 |
| ИФ - α индуцированный | 206,0 | 161,00-251,00 | 254,00 | 188,00-400,00 | 189,00 | 120,0-279,2 |
| ИФ - γ спонтанный | 14,0 | 4,0 - 70,0 | 28,00 | 0,00-130,00 | 35,00 | 0,00-50,00 |
| ИФ - γ индуцированный | 340,0*, ** | 231,0 - 351,0 | 415,00** | 365,00-495,00 | 598,00 | 516,00-903,00 |

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с группой больных отрубевидным лишаем; ** - $p < 0,05$ по сравнению с группой здоровых добровольцев.

Malassezia spp. [7]. При этом *Malassezia* spp. остаются представителями нормобиоты кожи и вызывают поражение кожи только при действии на макроорганизм провоцирующих факторов как эндогенных, так и экзогенных. Следует отметить, что в одном случае у больных возникает отрубевидный лишай – поверхностное поражение кожи, затрагивающее только роговой слой эпидермиса и не сопровождающееся какой-либо воспалительной реакцией кожи, а в другом – развивается более глубокое поражение придатков кожи – волосных фолликулов с развитием МФ. В отличие от отрубевидного лишая, при малассезия-фолликулите воспалительная реакция кожи выражена значительно. Развивается острый воспалительный процесс, сопровождающийся зудом, локальными перифолликулярными отеками и гиперемией [5]. Вероятнее всего, характер воспалительной реакции определяется разными иммунными механизмами взаимодействия грибов и макроорганизма. Косвенное подтверждение этому мы получили в результате проведенного нами исследования. Так, у больных МФ были выявлены существенные изменения иммунореактивности. Установлено, что у этих пациентов имело место снижение абсолютного числа Т-хелперов. Известно, что большую часть CD 4+ составляют Т-хелперы 1 типа (Тх 1). Вырабатываемые ими цитокины, в том числе ИНФ- γ , обеспечивают взаимосвязь между клетками иммунной системы. По интенсивности продукции цитокинов можно судить о напряженности иммунного ответа. Нами было установлено достоверно значимое снижение уровня индуцированного ИНФ- γ у больных малассезия-фолликулитом по сравнению с больными отрубевидным лишаем, а также по сравнению со здоровыми добровольцами. Снижение ИНФ- γ отражает

постепенное истощение функциональной активности Тх 1. Напротив, повышение уровня IgE, является отражением усиленной активности Тх2, которые поддерживают аллергическое воспаление и снижают клеточный ответ. Это, в свою очередь, клинически проявляется острой воспалительной реакцией: зудом, отеком, эритемой в местах повышенной колонизации *Malassezia* spp. – в устьях волосных фолликулов, куда открываются протоки сальных желез и создаются благоприятные условия для размножения грибов. Таким образом, сенсбиализирующая роль грибов приводит к перестройке иммунного ответа – преимущественной дифференцировке Т-хелперов CD 4+ в Тх2, подавляющие продукцию Т-хелперами 1 ИНФ- γ .

Для диагностики заболеваний, вызванных *Malassezia* spp., в большинстве микологических лабораторий применяют прямую микроскопию патологического материала после его обработки КОН. Установление родовой принадлежности возбудителя не представляет трудности, если тканевые формы гриба имеют характерный вид. Однако в последнее время установлено, что морфология тканевой формы гриба переменна. Так как культуральная диагностика для *Malassezia* spp., является длительным и трудоемким процессом, то существуют проблемы определения видовой принадлежности этого микроорганизма [7]. Поэтому этот метод диагностики используют редко. Однако за последние годы ситуация изменилась. Были разработаны новые среды для культуральной диагностики, молекулярно-генетические методы идентификации и методы определения чувствительности *Malassezia* spp. к антимикотикам [7]. Это позволило выявить существование следующих видов грибов рода *Malassezia* – *M. globosa*, *M. sympodialis*,

M. furfur, *M. obtusa*, *M. dermatis*, *M. restricta*, *M. slooffiae*, *M. pachydermatis*, *M. japonica*, *M. yamatoensis*, *M. nana*, *M. caprae*, *M. equine* (исключен) [8, 9].

На сегодняшний день продолжают исследоваться работы по изучению влияния разных видов *Malassezia* на развитие и характер течения малассезия-ассоциированных заболеваний [9]. Так, установлено, что *M. globosa*, *M. sympodialis* вызывают развитие отрубевидного лишая у больных, проживающих в зонах с умеренным климатом (Западная и Восточная Европа), в то время как *M. furfur*, *M. obtusa* вызывают развитие отрубевидного лишая у больных, проживающих в условиях жаркого и влажного климата (Тайланд, Малайзия, Иран и т.д.). Развитию отита наружного слухового прохода способствует *M. sympodialis*, себорейного дерматита – *M. globosa*, *M. restricta*. На течение атопического дерматита оказывает влияние *M. dermatis*. При этом было установлено, что виды *Malassezia* обладают разной чувствительностью к антимикотикам [10, 11, 12]. Это необходимо учитывать при выборе антифунгального препарата для лечения заболеваний, вызванных грибами рода *Malassezia*, и назначать их в соответствии с нозологической формой заболевания.

Для большей части Российской Федерации характерен умеренный климат. Можно предположить, что основными возбудителями отрубевидного лишая на этой территории являются *M. sympodialis*, *M. globosa*, которые обладают высокой чувствительностью к тербинафину. В результате нашего исследования показана высокая эффективность препаратов тербинафина как при их наружном применении, так и в комплексном лечении отрубевидного лишая и

малассезия-фолликулита. Однако для небольшого числа пациентов стандартных схем лечения было недостаточно. Одним из факторов неудачи лечения этих больных может быть низкая чувствительность к тербинафину видов и штаммов *Malassezia* spp. С другой стороны, ряд авторов отмечают высокую эффективность кетоконазола и итраконазола в терапии МФ [13]. Следовательно, можно сделать вывод, что в случаях упорного, рецидивирующего течения отрубевидного лишая необходимо проводить дополнительные диагностические мероприятия, направленные на определение вида возбудителя и его чувствительности к антифунгальным препаратам.

ВЫВОДЫ

Малассезия фолликулиты чаще развиваются у женщин молодого и среднего возраста.

Предвестниками малассезия фолликулита являются прием высоких доз глюкокортикостероидов ($p=0,48$) или длительный прием средних и низких доз глюкокортикостероидов ($p=0,24$), массивная антибактериальная терапия ($p=0,15$), развитие иммунодефицитных состояний ($p=0,67$).

Изменение иммунореактивности у больных малассезия фолликулитом характеризуется снижением абсолютного числа Т-хелперов, продукции ИНФ- γ на фоне повышенной выработки IgE.

В случаях торпидного (вялого) к антифунгальной терапии течения дерматозов, вызванных и ассоциированных с *Malassezia* spp., необходимо определение чувствительности микромицетов малассезий к антимикотикам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Weary P.E. et al. Acneiform eruption resulting from antibiotic administration // Arch. Dermatol. – 1969. – Vol. 100. – P.179-182.
2. Potter B.S., Burgoon C.F.Jr., Johnson W.C. Pityrosporum folliculitis. Report of seven cases and review of the Pityrosporum organism relative to cutaneous disease // Arch. Dermatol. – 1973. – Vol. 107, N3. – P. 388-91.
3. Сергеев Ю.В., Шнигель Б.И., Сергеев А.Ю. Фармакотерапия микозов. – М.: Медицина для всех, 2003. – 200 с.
4. Адаскевич В.П., Валлес-Козловская В.В. Дрожжеподобные грибы *Malassezia* и их роль в развитии воспалительных заболеваний кожи // Сибирский журнал дерматологии и венерологии. – 2007. – Т.8. – С. 11-15.
5. Levy A., Feuillade de Chauvin M., Dubertret L., et al. *Malassezia* folliculitis: characteristics and therapeutic response in 26 patients // Ann. Dermatol. Venerol. – 2007. – Vol. 134, N11. – P. 823-828.
6. de Hoog G.S., Guarro J., Gene J., Figueras M.J. Atlas of Clinical Fungi. – CBS, 2009.
7. Аравийский Р.А., Клишко Н.Н., Васильева Н.В. Диагностика микозов. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2004. – 186 с.
8. Fell J.W., Boekhout T., Fonseca A., et al. Biodiversity and systematic of basidiomycetous yeasts as determined by large-subunit rDNA D1/D2 domain sequence analysis // Int. J. Syst. Evol. Microbiol. – 2000. – Vol. 50. – P. 1351-1371.
9. Halaajji Z., Kordbacheh P., Zaini F., et al. Distribution of *Malassezia* yeast associated with seborrheic dermatitis and normal subjects // JEADV. – 2004. – Vol. 18, Supp. 2. – P. 383.
10. Nakabayashi A., Sei Y., Guillot J. Identification of *Malassezia* species isolated from patients with seborrheic dermatitis, atopic dermatitis, pityriasis versicolor and normal subjects // Med. Mycol. – 2000. – Vol. 38. – P. 337-341.
11. Pejkovska D., Hristova L., Nikolovska M., et al. Presence of pityriasis versicolor in dermatovenerology dispensary // J. sandanski skopje. JEADV. – 2004. – Vol. 18, Supp. 2. – P. 387-388.
12. Stanojevic M., Lestanic B., Stankovic O. Effects of fluconazole vs. topical antifungal agent in the treatment of mycotic infections // JEADV. – 2004. – Vol. 18, supp. 2. – P.392 - 393.
13. Boekhout T., Gueho E., Maysner P., Velegriki A. *Malassezia* and the skin. – Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010. – 319 p.

Поступила в редакцию журнала 10.02.11

Рецензент: В.Г. Корнишева

CANDIDA SPP. И МИКРОБОЦЕНОЗ ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ С ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ ФОРМОЙ КАРИЕСА

¹Кузьмина Д.А. (доцент кафедры)*,
²Новикова В.П. (профессор кафедры),
³Шабашова Н.В. (профессор кафедры),
⁴Оришак Е.А. (доцент кафедры)

¹ кафедра терапевтической стоматологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования; ² кафедра пропедевтики детских болезней с курсом ухода за детьми Санкт-Петербургской государственной педиатрической академии; ³ кафедра клинической микологии, иммунологии и аллергологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования; ⁴ кафедра микробиологии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова, Россия

© Коллектив авторов, 2011

Нарушение микробоценоза полости рта в виде избыточного роста условно-патогенных микроорганизмов отмечали у всех детей с декомпенсированной формой кариеса. У них чаще наблюдали переход в доминирующую группу микроорганизмов дрожжеподобных грибов рода Candida (58%, $p < 0,05$). При этом у 91,9% грибов ($p < 0,001$) отмечали усиление антилизоцимной активности (АЛА), что расценивали как один из факторов патогенности.

Ключевые слова: декомпенсированная форма кариеса, иммуномодулятор Гепон, *Candida* spp., микробоценоз полости рта

CANDIDA SPP. AND MICROBOCENOSIS OF ORAL CAVITY IN CHILDREN WITH CARIES DECOMPENSATIO

¹Kuzmina D.A. (assistant professor of the chair), ²Novikova V.P. (professor of the chair), ³Shabashova N.V. (professor of the chair), ⁴Orishak E.A. (assistant professor of the chair)

¹ chair of therapeutical dentistry department of Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education; ² chair of propaedeutics of childhood diseases with a course of children care of State Pediatric Medical academy; ³ chair of clinical mycology, immunology and allergology of Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education; ⁴ chair of microbiology of Saint-Petersburg Mechnicov's State Medical Academy, Russia

© Collective of authors, 2011

Disturbance in oral cavity microbiocenosis in the form of superfluous growth of conditionally-pathogenic microorganisms was

* Контактное лицо: Кузьмина Диана Алексеевна
 Тел.: (812) 583-17-62

marked at all children with caries decompensation. By this more often than in group of children with caries decompensation, transition in dominating Candida group (58%, $p < 0,05$) took place. Thus at 91,9% of Candida spp. strengthening antilysozyme activity is noted, that is regarded, as one of pathogenic factors.

Key words: *Candida* spp., caries decompensation, immunomodulator Gepon, oral cavity microbiocenosis

ВВЕДЕНИЕ

Полость рта, ее слизистая оболочка и лимфоидный аппарат играют уникальную роль во взаимодействии организма человека с окружающим его миром микробов [1, 2]. Нормобиота полости рта участвует в переваривании пищи, в синтезе витаминов, оказывает позитивное воздействие на иммунную систему человека, является мощным антагонистом патогенной биоты [3-6]. В то же время, некоторые микроорганизмы (стрептококки, палочковидные лактобактерии, лептотрихии) продуцируют кислоты, которые оказывают разрушающее действие на твердые ткани зуба, способствуют накоплению в зубной бляшке иммуносупрессоров, оказывающих токсическое действие на ткани десны, а также способны к инвазии с последующим развитием воспалительных заболеваний тканей пародонта [3,7-10]. Симбиотическая микробиота полости рта человека представляет собой своеобразный камертон, чутко реагирующий на соматическое состояние, уровень стресса и, даже, на строение индивидуума. Резидентная бактериобиота полости рта образует довольно сложную экосистему, складывающуюся с первых минут жизни ребенка [1, 2]. Количество и видовой состав микробиоты полости рта в норме мало варьируют благодаря стабилизирующему воздействию защитных приспособлений организма и взаимному влиянию микробных видов. Существующие индивидуальные колебания в качественном и количественном составе зависят от возраста, общего состояния здоровья индивидуума, гормонального фона, диеты, гигиенических навыков, резистентности слизистой оболочки, наличия патологических процессов в зубах и деснах. При планировании профилактических программ необходима детальная характеристика микроорганизмов, населяющих полость рта, знание их взаимоотношений между собой и организмом человека, а также признаков их патогенности [4]. Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности изучения показателей микробоценоза полости рта при различной интенсивности стоматологической патологии.

Цель исследования – изучить содержание *Candida* spp. в биотопе ротовой полости у детей с декомпенсированной формой кариеса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Микробиологическое исследование ротовой жидкости, изучение адгезии микроорганизмов к буккальному эпителию и определение антилизоцимной активности микробов проводили у 80 детей в возрасте 12-15 лет (средний возраст – $13,4 \pm 1,6$ лет). С учетом степени тяжести кариеса пациенты были рас-

пределены на 3 группы: интактные (без кариеса) – 20 человек, с компенсированной формой – 20 чел., с декомпенсированной формой кариеса) – 40 чел., однородные по возрастно-половым характеристикам.

У пациентов с декомпенсированной формой кариеса микробоценоз корректировали монотерапией иммуномодулятором «Гепон» по схеме: местная трехкратная обработка полости рта 1 мг «Гепона» в 5 мл физиологического раствора через 2-3 дня [11, 12]. Через 21 день повторно забирали материал. Во всех пробах выполняли микробиологический анализ, с параллельным исследованием антилизоцимной активности микробиоты и определением адгезивной способности микроорганизмов.

Иммуномодулятор «Гепон» в последние годы активно используют в стоматологии [11]. Он легко всасывается слизистыми оболочками; изменяя спектр синтезируемых клетками цитокинов, повышает функциональную активность клеток человека и способность тканей к защите от инфекции и регенерации [13]. Увеличивая активность клеток иммунной системы, «Гепон» индуцирует выработку α -, β -, γ -интерферонов, активирует нейтрофильные гранулоциты, привлекает моноциты (макрофаги) в зону воспаления, усиливает синтез антител. У больных с ослабленным иммунитетом «Гепон» частично или полностью восстанавливает количество клеток в истощенных популяциях лейкоцитов и лимфоцитов, повышает ослабленные функции отдельных звеньев иммунитета и иммунной системы в целом.

Микробиологическое исследование выполняли в бактериологической лаборатории СПбГМА им. И.И. Мечникова. Материалом для изучения микробиоты ротовой полости являлось содержимое зубного налета. Забор материала для микробиологического исследования осуществляли стандартным методом. Для выделения микроорганизмов (аэробных и анаэробных бактерий, грибов) использовали тест-систему «La Chema» фирмы «Pliva» (Брно, Чехия), в основу которой включен биохимический метод идентификации.

Определение адгезивной способности микроорганизмов к буккальному эпителию. Для изучения адгезивной активности в пробирку вносили 800 мкл суспензии буккальных эпителиальных клеток и 600 мкл суспензии бактерий определенного вида. Содержимое пробирок тщательно перемешивали и инкубировали в течение 2-х часов при 37 °С. После инкубации неадсорбированные бактериальные клетки удаляли путем двукратного отмывания центрифугированием (1000 об./мин. в течение 3 мин.). Из осадка готовили мазки, которые после фиксации окрашивали метиленовым синим. При микроскопии препарата подсчитывали количество бактериальных клеток, прикрепившихся к поверхности каждой эпителиальной клетки. В каждом препарате анализировали не менее 50 клеток. При обработке результатов определяли среднеарифметическое число микроорганизмов на поверхности одного эпителиоцита.

Интенсивность адгезии микроорганизмов оценивали в баллах: до 30 адгезированных клеток – 1 балл, от 31 до 60 – 2 балла, от 61 до 90 – 3 балла, от 91 до 120 – 4 балла, более 121 – 5 баллов. При количестве адгезированных микроорганизмов в 1-2 балла определяли низкую степень адгезии, в 3 балла – среднюю степень, 4-5 – высокую [14].

Определение антилизоцимной активности осуществляли с применением одинаковой концентрации лизоцима для всех тестируемых культур – 1 мкг/мл питательной среды [15, 16]. Первоначальную оценку проводили с использованием двух приемов: 1) роста живого микрококка на поверхности культур с антилизоцимной активностью на агаре с лизоцимом, 2) с использованием убитого микрококка по образованию зоны помутнения вокруг культур с антилизоцимной активностью на агаре с лизоцимом.

1 этап. Приготовление питательных сред с концентрацией лизоцима 1 мкг/мл питательной среды.

2 этап. Посев исследуемых культур на поверхность питательной среды штампом-репликатором. Инкубация при 37 °С в течение 24 часов.

3 этап. Убивка выросших культур хлороформом.

Посев на поверхность убитых культур *Micrococcus lysodeiaticus*. Посев проводили методом двухслойного агара. Культуру микрококка смешивали с расплавленным и остуженным агаром из расчета 0,1 мл суточной бульонной культуры микрококка на 2 мл питательной среды. Инкубировали 24 часа при 37 °С.

4. Учет результатов по наличию роста желтых микроколоний на поверхности штаммов при использовании живой суточной культуры и по наличию зоны опалесценции вокруг колоний при использовании прогретой на водяной бане культуры микрококка.

В первом эксперименте учет результатов по наличию роста живого микрококка оказался более удобным и результативным, поэтому дальнейшие эксперименты проводили только с использованием этой методики.

При оценке препарата «Гепон» сроки исследования удлинялись на сутки, так как суспензию микроорганизмов оставляли взаимодействовать с данным препаратом. Смешивали равные объемы препарата и тестируемых штаммов, затем исследовали по схеме, начиная с первого этапа.

Полученные результаты обрабатывали с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Соответствие статистического распределения эмпирических показателей теоретическому нормальному распределению Гаусса выполняли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилкса. При малых объемах выборок распределение оценивали как близкое к нормальному при приблизительном равенстве среднего арифметического и медианы, симметричности минимальных и максимальных значений относительно среднего значения и при условии, что коэффициенты асимметрии и эксцесса по абсолютной величине значительно не превышали 2.

Таблица 1

Характеристика микробоценоза полости рта у больных с разным клиническим течением кариеса (% , n=80)

| Вид микроорганизмов | Степень интенсивности кариеса | | |
|---|-------------------------------|--|--|
| | Интактные больные (n=20) | Больные с компенсированной формой (n=20) | Больные с декомпенсированной формой (n=40) |
| <i>S. aureus</i> | 18,4 | 23,5** | 52,1* |
| <i>S. epidermidis</i> | 52,6 | 24,2** | 65,3 |
| <i>S. saprophyticus</i> | 9,1 | 19,8** | 27,8* |
| <i>S. haemolyticus</i> | 0,4 | 13,5** | 18,4* |
| <i>S. salivarius, sanguis</i> | 86,4 | 46,2** | 17,4* |
| <i>S. mutans</i> | 9,1 | 36,4** | 51,6* |
| <i>S. mitis</i> | 14,8 | 12,5 | 0,3* |
| <i>Lactobacillus spp.</i> | 43,8 | 57,8** | 84,8* |
| <i>E. faecalis</i> с генами патогенности | 0,1 | 3,6** | 12,4* |
| <i>E. faecalis</i> без генов патогенности | 1,5 | 5,6** | 10,2* |
| <i>Actinomyces spp.</i> | 2,4 | 6,5** | 12,8* |
| <i>Klebsiella ozaenae</i> | 0,2 | 13,5** | 18,4* |
| <i>E. coli</i> | 0 | 12,4** | 11,4* |
| <i>Candida spp.</i> | 12 | 37,5** | 58* |

Примечание: различия значимы (p<0,001) при сравнении с показателями у обследованных: * – интактной группы с декомпенсированной формой; ** – интактной группы с компенсированной формой кариеса.

Что же касается количественных показателей высеваемости микроорганизмов из полости рта – здесь также, наряду с увеличением частоты обнаружения, отмечали существенное возрастание титров микробных клеток (табл. 2).

Таблица 2

Количественный состав микробиоты с зубного налета у детей с разной степенью интенсивности кариеса (n=80)

| Вид микробиоты | Количество микроорганизмов в 1 г содержимого зубного налета, lg КОЕ/г | | | |
|--------------------------------------|---|--------------------------|--|--|
| | Нормативные показатели | Интактные больные (n=20) | Больные с компенсированной формой (n=20) | Больные с декомпенсированной формой (n=40) |
| <i>Lactobacillus spp.</i> | не более 3-4 | 3,01±0,12 | 3,61±0,10* | 6,99±0,20*** |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | не более 3-4 | 2,54±0,08 | 4,26±0,51* | 7,93±1,75*** |
| <i>S. epidermidis, saprophyticus</i> | не более 3-4 | 2,86±0,06 | 3,17±0,71 | 5,24±0,15*** |
| <i>S. salivarius</i> | не менее 5-7 | 7,98±0,06 | 5,94±0,15* | 2,75±0,12*** |
| <i>S. sanguis</i> | не более 5-7 | 7,01±0,71 | 5,21±0,85 | 3,32±0,09*** |
| <i>S. mutans</i> | не более 5-7 | 3,21±0,12 | 4,81±0,17* | 8,31±0,16*** |
| <i>S. haemolyticus</i> | отсутствие | 0 | 0,81±0,05 | 2,34±0,51^ |
| Энтерококки с типичными свойствами | не более 1-2 | 1,01±0,05 | 0,91±0,01 | 4,13±0,10*** |
| Энтерококки с измененными свойствами | отсутствие | 0 | 0,01±0,00 | 2,85±0,12^ |
| <i>Klebsiella</i> | отсутствие | 0 | 0,03±0,00 | 3,08±0,13^ |
| <i>Actinomyces spp.</i> | | 2,17±0,06 | 2,94±0,06* | 4,6±0,08*** |
| <i>Candida spp.</i> | не более 2-3 | 1,14±0,01 | 3,17±0,09* | 5,15±0,61*** |

Примечание. Данные представлены в виде M±m; парное сравнение групп – критерий Стьюдента; различия значимы (p<0,017) при сравнении с показателями у обследованных: * – интактной группы; ** – с компенсированной формой кариеса; ^ – расчет статистических показателей не проводили в виду малого объема одной из выборок.

Все изменения микробоценоза оказались однона-

Методы описательной статистики количественных признаков включали оценку среднего арифметического (M), среднего квадратического отклонения (s) для признаков, имеющих нормальное распределение, медианы и индеквартильного размаха – в остальных случаях, а также распределение частот для качественных признаков. Для оценки межгрупповых различий показателей, имеющих нормальное распределение, применяли однофакторный дисперсионный анализ по методу Фишера и критерий Стьюдента t. При сравнении частотных величин использовали критерий Пирсона с² и точный метод Фишера.

Динамику исследуемых количественных показателей на фоне применяемой терапии оценивали с помощью парных тестов (Стьюдента и Вилкоксона). При визуализации данных динамического наблюдения по оси ординат наносили величину D%, равную отношению абсолютного изменения показателя за исследуемый период к исходному значению показателя, умноженному на 100%.

Критический уровень значимости (p) нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05. Для устранения эффекта «множественных сравнений» при сопоставлении трех групп критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,017 с учетом поправки Бонферрони.

Данные исследования были подвергнуты обработке на ПК с использованием стандартного пакета программ «STATISTICA» v. 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нарушение микробоценоза полости рта в виде избыточного роста условно-патогенных бактерий отмечали у всех детей с декомпенсированной и компенсированной формами кариеса.

При анализе видового состава микробиоты обнаружили достоверно более высокую частоту высева *S. aureus*: при компенсированной форме – 23,5% и при декомпенсированной форме – 52,1% (p<0,001), уменьшение доминирования *S. salivarius*, *S. sanguis* – 46,2% и 17,4% соответственно (p<0,001). У 13,5% пациентов с компенсированной и у 18,4% с декомпенсированной формой выявили *S. haemolyticus*. Лактобактерии были выделены у 57,8% детей с компенсированной и у 84,8% – с декомпенсированной формой, *S. mutans* – у 36,4% и 51,6% соответственно (p<0,001). Доля *Actinomyces spp.* возросла в 2,5 раза при компенсированной и в 5,3 раза – при декомпенсированной формах кариеса. При декомпенсированной форме чаще наблюдали переход в доминирующую группу микроорганизмов *Candida spp.* и семейства *Enterobacteriaceae*. Микроорганизмы кишечной группы представлены *E. coli*, *Klebsiella ozaenae*, а также *E. faecalis*, обладающих 2 или 3 генами патогенности (табл.1).

правленными при обеих формах кариеса, однако при декомпенсированной они были более выражены.

При использовании статистического анализа (коэффициента корреляции Пирсона) обнаружили существование в биоценозе синергизма между *S. aureus* и *Candida albicans* при компенсированной и декомпенсированной формах кариеса ($r_1=0,71$ и $r_2=0,84$).

Условно-патогенные бактерии, вегетирующие в микробиоте ротовой полости больных с кариесом, располагают разнообразными секретируемыми субстанциями, направленными на инактивацию механизмов клеточной и гуморальной защиты организма, одним из которых является способность деградировать лизоцим – антилизоцимная активность (АЛА).

У штаммов *S. aureus* способность инактивировать лизоцим выявляли в 64,6% случаях у лиц с компенсированной и в 100% случаях – с декомпенсированной формой кариеса, а у *Candida* spp. – в 82,4% и 91,9% соответственно ($p<0,001$), (табл. 3, 4).

Таблица 3

Показатели антилизоцимной активности *S. aureus* в зависимости от степени интенсивности кариеса (% , n=80)

| Антилизоцимная активность | Интактные больные (n=20) | Больные с компенсированной формой (n=20) | Больные с декомпенсированной формой (n=40) |
|---------------------------|--------------------------|--|--|
| Отсутствует АЛА | 96,9% | 35,4% | 0% |
| Низкая АЛА(+) | 3,1% | 1,2% | 9,4% |
| Средняя АЛА(++) | 0% | 7,6% | 13,8% |
| Высокая АЛА(+++) | 0% | 55,8% | 76,8% |
| Итого | 100% | 100% | 100% |

Таблица 4

Показатели антилизоцимной активности *Candida* spp. в зависимости от степени интенсивности кариеса (% , n=80)

| Антилизоцимная активность | Интактные больные (n=20) | Больные с компенсированной формой (n=20) | Больные с декомпенсированной формой (n=40) |
|---------------------------|--------------------------|--|--|
| Отсутствует АЛА | 86,6% | 17,6% | 8,1% |
| Низкая АЛА(+) | 1% | 5,8% | 2,6% |
| Средняя АЛА(++) | 0% | 0% | 5,1% |
| Высокая АЛА(+++) | 12,4% | 76,6% | 84,2% |
| Итого | 100% | 100% | 100% |

По-видимому, условно-патогенные бактерии, присутствие которых возрастает в составе микробиоты ротовой полости при кариесе, наращивают АЛА, и она может быть фактором, способствующим утяжелению самого кариозного процесса.

Биоценоз ротовой полости имеет практическое значение, так как именно по его изменению можно судить о выраженности кариозного процесса.

Известно, что уменьшить количество условно-патогенных микроорганизмов в полости рта можно при использовании химических веществ, например, хлоргексидина, триклозана, входящих в основу ополаскивателей и зубных паст [17].

Между тем, данный подход можно считать дискуссионным, так как известно, что иммунный ответ инициируется при адгезии бактерий к СОПР, а постоянное употребление данных средств приводит к снижению хоуминг-эффекта и, как следствие, сниже-

нию местного и общего иммунитета. В связи с этим более перспективным можно считать местное применение препаратов, повышающих функциональную активность клеток человека, и способность тканей к защите от инфекции и регенерации, увеличивающих активность клеток иммунной системы, индуцирующих выработку α -, β -, γ -интерферонов, активирующих нейтрофильные гранулоциты, привлекающих моноциты (макрофаги) в зону воспаления, усиливающих синтез антител, выработку антимикробных пептидов (АМП).

Коррекцию микробиоценоза у пациентов с декомпенсированной формой кариеса впервые, помимо лечения кариеса, осуществляли для восстановления микробиоты полости рта монотерапией иммуномодулятором «Гепон». Схема лечения: местная трехкратная обработка полости рта 1 мг «Гепона» в 5 мл физиологического раствора через 2-3 дня.

После лечения «Гепоном» изменяется состав микробиоты полости рта, увеличивается количество нормобионтов, уменьшается количество условно-патогенных микроорганизмов, исчезает несвойственная для данного биотопа кишечная микробиота (Рис. 1).

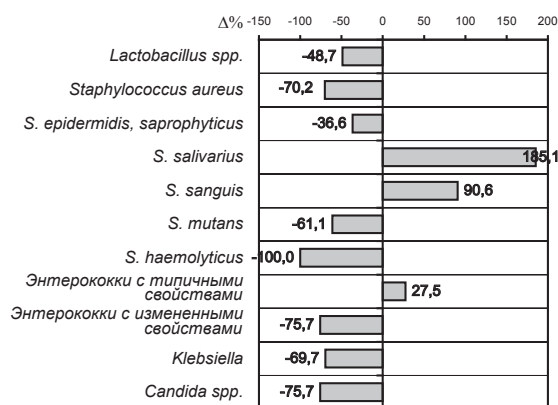


Рис. 1. Изменение состава микробиоты полости рта у детей с декомпенсированной формой кариеса до и после проведенного лечения (% от исходного уровня)

Одновременно происходит уменьшение штаммов, обладающих высокой и средней АЛА у всех микроорганизмов ($p<0,001$), что указывает на активацию механизмов противомикробной и противогрибковой защиты (Рис. 2).

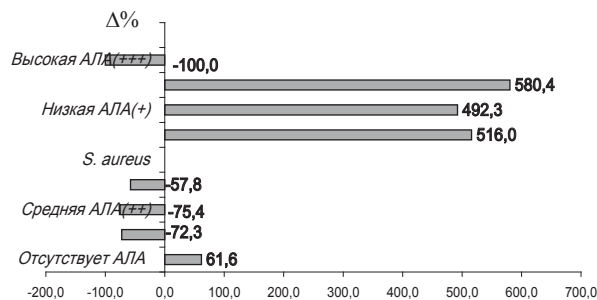


Рис. 2. Изменение антилизоцимной активности *S. aureus* и *Candida* spp. у детей с декомпенсированной формой кариеса до и после проведенного лечения (% от исходного уровня)

Данные изменения мы связываем с увеличением адгезивной способности микроорганизмов (Рис.3) на фоне применения иммуномодулятора «Гепон» и, как следствие, активизации хоуминг-эффекта.

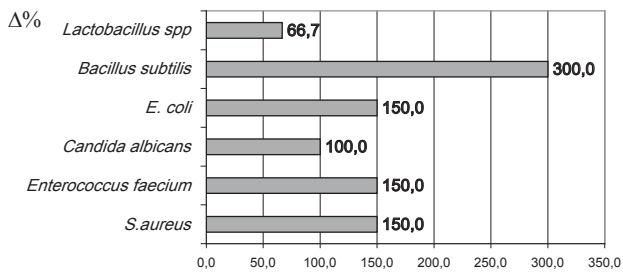


Рис. 3. Изменение адгезивной способности микроорганизмов у детей с декомпенсированной формой кариеса до и после проведенного лечения (% от исходного уровня)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисбиотические изменения в полости рта выявляли у 100% обследованных детей с разной степенью интенсивности кариеса, что сопровождалось появлением условно-патогенных микроорганизмов, в том числе количественным увеличением *Candida albicans* и штаммов с высокой антилизоцимной активностью, особенно при декомпенсированной форме.

Применение локально действующего иммуномодулятора «Гепон» оказывает антимикробный и антимикотический эффекты: ингибирует размножение и ферментативную активность условно-патогенных микроорганизмов (включая *Candida spp.*), увеличивает адгезивную способность микроорганизмов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов Л.Б. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2001. – 736 с.
2. Боровский Е.В., Леонтьев В.К. Биология полости рта.– М.: Медицина, 1991. – 301 с.
3. Левин Н.Я., Нейзберг Д.М. Местный иммунитет полости рта больных с генерализованным пародонтитом // Труды VI съезда Стоматологической ассоциации России. – М., 2000. – С. 221-223.
4. Ушаков Р.В., Царев В.Н. Микрофлора полости рта и ее значение в развитии стоматологических заболеваний // Стоматология для всех. – 1998. – №3. – С. 22-24.
5. Sinclair P.M., Berry C.W., Bennett C.L., Israelson H. Changes in gingiva and gingival flora with bonding and banding // Angle Orthod. – 1987. – Vol.57, № 4. – P. 271-278.
6. Goene R., Wicel A.J., Abbas R. Microbiology in diagnosis and treatment of severe periodontitis // J. Periodontol. – 1990. – Vol. 61, № 1. – P. 61-64.
7. Грудянов А.И., Дмитриева Н.Д., Фоменко Е.В. Применение пробиотиков в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта.– М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 112 с.
8. Михайлова Е.С., Цимбалистов А.В., Шабашова Н.В. и др. Факторы местной иммунореактивности у больных с непереносимостью стоматологических конструкционных материалов // Институт стоматологии. – № 1. – 2005. – С. 63-65.
9. Fives-Taylor P, Meyer D., Mintz K. Characteristics of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* invasion of and adhesion to cultured epithelial cells // Adv. Dent. Res. – 1995. – Vol. 9, № 1. – P. 55-62.
10. Loesche W., Grossman N.S. Periodontal disease as a specific, albeit chronic infection: diagnosis and treatment // Clin. Microb. Rev. – 2001. – № 14. – P. 727-752.
11. Михайлова Е.С., Цимбалистов А.В., Шабашова Н.В., Фролова Е.В. Эффективность монотерапии больных с непереносимостью стоматологических конструкционных материалов иммуномодулятором «Гепон» // Институт стоматологии. – №1. – 2006. – С. 50-54.
12. Кузьмина Д.А., Шабашова Н.В., Новикова В.П. и др. Микробиоценоз и врожденный иммунитет слизистой оболочки ротовой полости при декомпенсированной форме кариеса до и после лечения иммуномодулятором «Гепон» // Стоматология детского возраста и профилактика. – М.: Поли Медиа Пресс, 2009. – Т. IX, № 4 (31). – С. 16-20.
13. Учайкин В.Ф. Гепон. Отечественный иммуномодулятор с противовоспалительной и противовирусной активностью для детей и взрослых. Пособие для врачей. – М., 2003. – 23 с.
14. Бойцов А.Г., Рищук С.В., Ильясов Ю.Ю., Гречанинова Т.А. Адгезия лактобактерий к клеткам вагинального и буккального эпителия // Вестник СПбГМА им. И.И.Мечникова. – 2004. – Т.4, №5. – С. 191-193.
15. Бухарин О.В., Усвятцов Б.Я., Малышкин А.П., Немцева Н.В. Метод определения антилизоцимной активности микроорганизмов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1984. – №2. – С. 27-28.
16. Бухарин О.В., Васильев Н.В., Усвятцов Б.Я. Лизоцим микроорганизмов. – Томск: Изд-во Томского университета, 1985. – 214 с.
17. Беленова И.А. Индивидуальная профилактика кариеса у взрослых: Автореф. дис... канд. мед. наук. – Воронеж, 2010. – 20 с.

Поступила в редакцию журнала 12.01.2011

Рецензент: А.К. Мирзабалаева



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГРИБКОВЫХ ЗАБОЛЕВА- НИЙ ВЕРХНИХ ДЫХА- ТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И УША

**Крюков А.И. (директор центра),
Кунельская В.Я. (с.н.с.), Шадрин Г.Б. (н.с.)***

ГБУЗ «Московский научно-практический Центр оториноларингологии» ДЗ г.Москвы, Россия

© Кунельская В.Я., Шадрин Г.Б., 2011

Проанализировали распространенность микозов ЛОР-органов по данным научной литературы и результатам собственных наблюдений 3964 больных, обратившихся за помощью в консультативное отделение Центра в период с 2005 по 2007 гг. Выявили увеличение доли грибковых поражений ЛОР-органов в структуре хронической воспалительной патологии: грибкового отита – до 25,23%, грибкового поражения глотки при фарингите и тонзиллите – до 28,68%, грибковых поражений гортани при хроническом ларингите – до 20% и микозов при хроническом воспалении носа и околоносовых пазух – до 7%.

*Определяли спектр возбудителей грибкового поражения ЛОР-органов. Выявили возрастание доли штаммов не-*albicans* видов *Candida* в развитии хронического воспаления, а также увеличение доли аспергиллёзного поражения слизистых оболочек глотки и гортани, небных миндалин.*

Ключевые слова: возбудители, микозы ЛОР-органов

EPIDEMIOLOGY OF FUNGAL DISEASES OF UPPER RESPIRATORY TRACT AND EAR

**Kryukov A.I. (Director of Centre),
Kunelskaya V.Ja. (senior scientific
collaborator), Shadrin G.B. (scientific
collaborator)**

GBUZ «Moscow Scientific and Practical Center of otorinolaryngology», DPH of Moscow, Russia

© Kunelskaya V.Ja., Shadrin G.B., 2011

The incidence of respiratory tract mycoses according to the scientific literature and results of own observations of 3964 patients seeking help in consulting department of Center at the period from 2005 to 2007 have been analyzed. Revealed an increase of the proportion of fungal lesions in otolaryngology in the structure of chronic inflammatory diseases: fungal otitis – up to 25,23%, fungal damage of the throat at pharyngitis and tonsillitis – up to 28,68%, fungal lesions of the larynx at chronic laryngitis – up to 20% and fungal infections at chronic inflammation of nose and accessory nasal sinus – up to 7%.

*We determined the spectrum of fungal pathogens in otolaryngology. The increase of proportion of non-*albicans* *Candida* spp. in the development of chronic inflammation, as well as increasing of proportion of *Aspergillus* lesion of pharynx and larynx mucous membranes and tonsils have been revealed.*

Key words: pathogens, respiratory tract mycosis

* Контактное лицо: Шадрин Георгий Борисович
тел.: (495) 633-9439

В медицине проблема микотических заболеваний приобретает в настоящее время важное социальное значение в связи со значительным увеличением их частоты. Повышение заболеваемости микозами в середине XX века связано со многими факторами, в первую очередь, с внедрением в медицинскую практику антибактериальных препаратов, что, несомненно, увеличило число не только кандидоза, но и микозов, вызываемых мицелиальными грибами. Этому способствовали цитостатики и другие препараты, обладающие иммуносупрессивными свойствами, а также и совокупность многих причин, связанных с урбанизацией современной жизни населения [1-4].

В настоящее время потенциальными возбудителями микозов уже являются более 400 видов грибов. Значительно выросла заболеваемость и глубокими микозами, к которым относят и некоторые микотические поражения ЛОР-органов [3,5].

Цель исследования – выявить распространённость грибковых заболеваний ЛОР-органов, их социальную значимость, а также определить эпидемиологическую характеристику возбудителей микозов в зависимости от локализации отоларингологического процесса.

Эпидемиологические клиничко-лабораторные исследования проводили в Московском научно-практическом Центре оториноларингологии с 2005 по 2007 г. (включительно). За эти годы было обследовано 3964 больных с различными хроническими воспалительными процессами ЛОР-органов. Кроме обязательного клинического обследования больных с данной патологией, выполняли и микологические исследования. Микологическая диагностика заключалась в микроскопии нативных и окрашенных препаратов, посевах патологического материала на элективные среды, видовой характеристике грибов, эндомикроскопии (отомикроскопии, риномикроскопии, фарингомикроскопии и др.), при необходимости проводили гистологические и иммунологические исследования.

В результате обследования 3964 больных микотическое заболевание ЛОР-органов установили у 908 больных (22,9%). Этими цифрами подтверждена большая значимость грибов как инфекционного этиологического фактора при воспалительных процессах верхних дыхательных путей и уха, т.е. у каждого пятого пациента с данной патологией ЛОР-органов диагностировали микоз.

Анализируя результаты наших исследований по годам, установили, что в 2005 г. из 1151 обследованных больных грибковое поражение обнаружили у 251 (21,8% случаев), в 2006 г. – из 1292 больных микоз выявили у 299 (23,14%), в 2007 г. из 1521 больных микоз наблюдали у 358 (23,53%). Эти цифры отражены в таблице 1.

Таблица 1.

Результаты диагностики ЛОР-микоза у больных хроническими воспалительными процессами ЛОР-органов

| | 2005 г. | 2006 г. | 2007 г. | Всего |
|---------------|---------|---------|---------|-------|
| Всего больных | 1151 | 1292 | 1521 | 3964 |
| Из них микоз | 251 | 299 | 358 | 908 |
| % отношение | 21,8% | 23,14% | 23,53% | 22,9% |

Из таблицы видно, что из года в год растёт число больных с грибковыми заболеваниями ЛОР-органов. Если в 2005 году микоз был диагностирован у 251 больного, то в 2006 – у 299, а в 2007 – у 358. Та же тенденция выявлена и в процентном эквиваленте по отношению ко всем обследованным больным с воспалительными заболеваниями ЛОР-органов, т.е. в 2005 – 21,8%, в 2006 – 23,14% и в 2007 – 23,53%.

Таким образом, в итоге настоящих клинико-лабораторных исследований показана не только большая роль грибковой патологии среди общей отоларингологической заболеваемости, но и её определённый рост.

Другой поставленной задачей было определить, при каких формах воспалительных инфекционных заболеваний ЛОР-органов доминируют грибы. Нозологическими формами грибковых заболеваний ЛОР-органов являются: отомироз, фарингомикоз, ларингомикоз, грибковое поражение полости носа и околоносовых пазух. При этих заболеваниях различают как поверхностные микозы, при которых поражаются кожа, слизистая оболочка среднего уха, слизистая оболочка глотки и гортани, и глубокие микозы – с поражением околоносовых пазух, инфильтративные процессы в глотке, гортани, среднем ухе и послеоперационных полостях среднего уха.

Согласно данным отечественных исследователей, частота выявляемости различных форм микотических поражений ЛОР-органов в 1980-1999 гг. составила: отомироз – в 50% случаев от всех больных с микозами ЛОР-органов, фарингомикоз – в 24%, микоз носа и околоносовых пазух – в 14% и ларингомикоз – в 12% [6].

Правильная оценка частоты различных форм грибковых поражений верхних дыхательных путей и уха очень важна, поскольку она является одним из критериев определения значения данной патологии в общей структуре болезней ЛОР-органов.

При анализе результатов наших клинико-лабораторных исследований 908 больных микозами ЛОР-органов за 2005-2007 гг. фарингомикоз выявили у 405 больных, отомироз – у 385, микоз носа и околоносовых пазух – у 72, грибковое поражение гортани – у 46. Степень распространенности грибковых поражений ЛОР-органов различной локализации представлена в таблице 2.

Таблица 2.

Степень распространенности грибковых поражений ЛОР-органов различной локализации

| Нозологическая форма микоза | Количество больных (чел.) | Соотношение (%) |
|-----------------------------|---------------------------|-----------------|
| Фарингомикоз | 405 | 44,6 |
| Отомироз | 385 | 42,4 |
| Микоз носа и ОНП | 72 | 8 |
| Ларингомикоз | 46 | 5 |
| Всего | 908 | 100 |

Таким образом, по данным наших исследований, по частоте заболеваемости фарингомикоз стоит на первом месте, даже опередив отомироз, далее, с большим отрывом, микоз носа и околоносовых пазух, и на последнем месте – грибковое поражение гортани.

Частота выявления грибковой инфекции при хроническом фарингите среди всех грибковых заболеваний ЛОР-органов, по сравнению с данными предыдущих исследований, выросла почти в два раза: 24% – по данным 1989 г. [6] и 44,6% – по данным 2007 г. При исследовании эпидемиологических и патогенетических аспектов установлена прямая связь между приёмом современных антибактериальных средств в дозах, превышающих терапевтическую, и развитием фарингомикоза. Также необходимо учитывать самостоятельное лечение заболеваний глотки и неправильный уход за съёмными зубными протезами, проводимыми больными.

По данным наших клинико-лабораторных исследований, удельный вес отомироза среди отитов другой этиологии составил 25,23%, фарингомикоз среди воспалительных заболеваний глотки – 28,68%, ларингомикоз при хроническом ларингите – 20%, грибковое поражение носа и околоносовых пазух при хроническом воспалительном процессе – 9%.

Как видно из таблицы 2, на втором месте по частоте выявляемости находится отомироз.

Среди всей группы больных отомирозом наиболее часто диагностировали грибковое поражение наружного уха – 67%, средний грибковый отит – у 17% и грибковое поражение послеоперационных полостей – у 16%. Данные по заболеваемости отомирозом в различные периоды представлены в таблице 3.

Таблица 3

Соотношение различных форм грибкового поражения уха в 1989 и 2007 гг.

| Микоз | 1989 г. | 2007 г. |
|--|---------|---------|
| Наружный грибковый отит | 58,6% | 67% |
| Средний грибковый отит | 15,4% | 17% |
| Микоз послеоперационной полости среднего уха | 26% | 16% |
| Всего | 100% | 100% |

Из таблицы 3 видно, что в структуре отомироза произошло возрастание частоты грибкового наружного и среднего отитов. Частота микоза послеоперационной полости среднего уха уменьшилась с 26% до 16%. По-видимому, это связано с более высокой квалификацией отохирургов в последние годы – повысился уровень знаний ими проблем профилактики и лечения отомироза.

Научный и практический интерес представляют сведения о самих инфекционных возбудителях грибковых поражений ЛОР-органов. Знание эпидемиологии грибковой инфекции при заболеваниях ЛОР-органов важно, так как заставляет совершенствовать методы их выявления, то есть диагностику и целенаправленное противогрибковое лечение.

В результате проведенных лабораторных микологических исследований выявили основных возбудителей микотических заболеваний ЛОР-органов. При культуральной диагностике грибов, выделенных из патологического очага, определили их родовую и видовую принадлежность. Установили, что инфекционными возбудителями ЛОР-микозов у 321 больных являются плесневые грибы родов *Aspergillus*, *Penicillium*, *Mucor*, *Rhizomucor* (Рис.1) и у 587 – дрожжеподобные грибы рода *Candida*. При этом грибковое заболевание уха и околоносовых пазух чаще вызывают плесневые грибы, тогда как при поражении слизистой оболочки глотки ведущая роль принадлежит дрожжеподобным грибам. Это необходимо учитывать при проведении лечения.

Возбудители микоза ЛОР-органов представлены в таблице 4.

Таблица 4.

Видовой состав возбудителей микоза ЛОР-органов

| Возбудитель | отомикоз | фарингомикоз | микоз носа и ОНП | ларингомикоз | |
|---------------------------------------|-------------------------------|--------------|------------------|--------------|----|
| <i>Aspergillus niger</i> | 177 | 11 | 24 | 1 | |
| <i>Aspergillus fumigatus</i> | 32 | 1 | 13 | 1 | |
| <i>Aspergillus spp.</i> | 14 | 18 | 4 | 1 | |
| <i>Penicillium spp.</i> | 10 | | | | |
| <i>Mucor spp.</i> | 9 | | 1 | | |
| <i>Rhizomucor spp.</i> | 3 | | 1 | | |
| Всего мицелиальные грибы | 245 | 30 | 43 | 3 | |
| <i>Candida spp.</i> | <i>C. albicans</i> | 36 | 66 | 4 | 9 |
| | <i>C. tropicalis</i> | 19 | 13 | 1 | 1 |
| | <i>C. parapsilosis</i> | 19 | 8 | | 5 |
| | <i>C. krusei</i> | 18 | 8 | 1 | 3 |
| | <i>C. sake</i> | 13 | 4 | | 2 |
| | <i>C. kefyr</i> | 8 | 2 | | 4 |
| | <i>C. glabrata</i> | 4 | | | |
| | <i>C. holmii</i> | | 1 | | |
| | <i>C. dubliniensis</i> | | 2 | | |
| | <i>C. ciferrii</i> | | 2 | | |
| | <i>C. curvata</i> | | 1 | | |
| | <i>C. hellermanii</i> | | 1 | | |
| | <i>C. brumptii</i> | | 1 | | |
| | <i>C. globosa</i> | | 1 | | |
| | <i>C. silvicola</i> | | 1 | | |
| | <i>C. famata</i> | | 1 | | |
| | <i>C. intermedia</i> | | 1 | | |
| | <i>Candida spp.</i> | 23 | 260 | 23 | 18 |
| | <i>Cryptococcus humicolus</i> | | 1 | | |
| | <i>Zygosaccharomyces spp.</i> | | | | 1 |
| <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | | 1 | | | |
| Всего дрожжеподобные грибы | 140 | 375 | 29 | 43 | |
| Ассоциации <i>Candida+Aspergillus</i> | 17 | 6 | 3 | 1 | |
| Всего | 385 | 405 | 72 | 46 | |

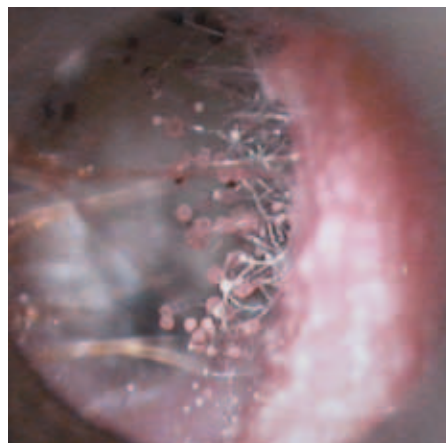


Рис. 1. Микоз наружного слухового прохода, вызванный *Rhizomucor* spp. Отомикроскопия

Среди плесневых грибов наиболее частым возбудителем при патологии ЛОР-органов является *Aspergillus niger* (Рис. 2), который мы выявили у 177 больных отомикозом и у 24 больных микозом околоносовых пазух. *Aspergillus fumigatus* (Рис. 3) обнаружили у 32 больных отомикозом и у 13 больных микозом околоносовых пазух. На долю других видов аспергиллов приходится ещё 20 наблюдений.

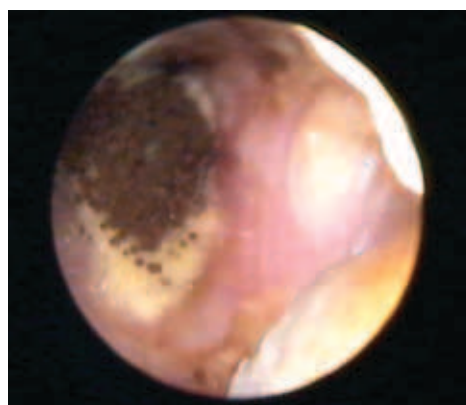


Рис. 2. Аспергиллез наружного слухового прохода. Эндоскопическое исследование

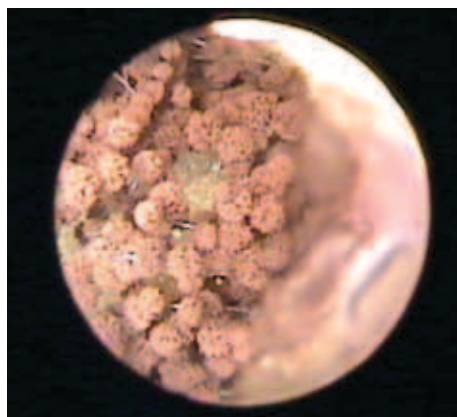


Рис. 3. Аспергиллез наружного слухового прохода. Отомикроскопия

Научный и практический интерес представляют 30 наблюдений фарингомикоза и 3 наблюдения ларингомикоза, вызванных грибами рода *Aspergillus*. Это связано с тем, что большинство микологов счи-

тали, что грибковое поражение глотки и гортани вызывают только *Candida albicans* [2,4,7-9]. Вследствие чего у этой группы больных микологические исследования мы проводили особенно тщательно. Данные результаты получены при неоднократных повторных посевах отделяемого из очагов воспаления. Все больные прошли комплексное обследование, включавшее рентгеновские исследования лёгких и околоносовых пазух, при этом не было выявлено очагов в легких и околоносовых пазухах, откуда могло бы идти распространение грибковой инфекции. При грибковом аспергиллёзном фарингите очаг располагался в ткани небных миндалин. У всех больных клиническая картина, подтверждённая микологическими исследованиями, нормализовалась после проведения комплексного комбинированного лечения, включавшего местное и системное воздействие на очаг грибковой инфекции.

Среди дрожжеподобных грибов наиболее патогенным остаётся *C. albicans*, выявленный нами у 115 больных, затем идут *C. tropicalis* – у 34, *C. kefyr* – у 32 и *C. krusei* – у 30. Микоз ЛОР-органов был вызван и другими видами *Candida*: *C. sake*, *C. kefyr*, *C. glabrata*, *C. holmii*, *C. dubliniensis*, *C. curvata*, *C. ciferrii*, *C. hellermanii*, *C. brumptii*, *C. globosa*, *C. silvicola*, *C. famata*, *C. intermedia*, *Candida* spp. Это имеет большое практическое значение, так как, по данным многих авторов [2,4,7,9-11], только *C. albicans* наиболее патогенны и вызывают кандидоз.

В двух наблюдениях при грибковом поражении глотки нами выделены *Cryptococcus humicolus* и *Saccharomyces cerevisiae*. Оба случая – у неработающих пациенток в возрасте 62 и 65 лет, страдающих сахарным диабетом 2 типа. Оба вида грибов были

высокочувствительны к флуконазолу.

У одного больного хроническим ларингитом, протекавшим на фоне гастроэзофагальной рефлюксной болезни, при обследовании обнаружили *Zygosaccharomyces* spp., высокочувствительный к флуконазолу.

После проведения этим трём больным этиотропного лечения флуконазолом в терапевтических дозах клиническая картина нормализовалась, жалобы купированы, что позволяет считать эти грибы возбудителями микоза у конкретных больных.

В 17 наблюдениях при отомикозе, 6 наблюдениях при фарингомикозе, 3 наблюдениях при микозе носа и околоносовых пазух и одном наблюдении при ларингомикозе нами установлено сочетанное поражение *Aspergillus* и *Candida*. *A. niger* обнаружили в 15 случаях и *A. fumigatus* – в 9. Среди грибов рода *Candida* в ассоциации чаще встречались вид *albicans* (20 наблюдений) и *krusei* (6 наблюдений).

В результате эпидемиологических клинико-лабораторных исследований выявили широкую распространенность грибкового поражения ЛОР-органов, их неуклонный рост среди общей отоларингологической заболеваемости.

Определение эпидемиологических аспектов ЛОР-микологии должно послужить основой для выработки наиболее рациональных алгоритмов диагностики, лечения и профилактики грибковых поражений верхних дыхательных путей и уха.

В целом, данные наших исследований определяют научную и практическую важность всестороннего освещения проблемы среди оториноларингологов, микологов, врачей-лаборантов и врачей других специальностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крюков А.И., Туровский А.Б., Шадрин Г.Б. Микозы в оториноларингологии // Consilium medicum. – 2004. – Т.6, №4. – С. 56.
2. Сергеев М.М., Гетманский Е.К., Войтенко А.Н., Кантулов Х.М. Микозы верхних дыхательных путей и уха. Методические рекомендации. – Краснодар, 1999. – 23 с.
3. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. – М.: Бионим-пресс, 2003. – 440 с.
4. Кубанова А.А., Потеев Н.С., Потеев Н.Н. Руководство по практической микологии. – М., 2001. – 144 с.
5. Аравийский Р.А., Клишко Н.Н., Васильева Н.В. Диагностика микозов. Пособие для врачей. – СПб., 2004. – 185 с.
6. Кунельская В.Я. Микозы в оториноларингологии. – М.: Медицина, 1989. – 320 с.
7. Кунельская В.Я. Касымов К. и др. Микозы ротоглотки. Методические рекомендации. – М., 1989. – 15 с.
8. Старосветский Б.М. Хронический фарингит грибковой этиологии // Вестн. оторинолар. – 1988. – №5. – С. 27-31.
9. Акулич Н.И., Лопатин А.С. Грибковое заболевание глотки // Лечащий врач. – 2003. – №8. – С. 34-37.
10. Pontes Z.B., Silva A.D., Lima E.O., et al. Otoromycosis: a retrospective study // Braz. J. Otorhinolaryngol. – 2009. – Vol.75, №3. – P. 367-70.
11. Vennewald I., Klemm E. Otoromycosis: Diagnosis and treatment // Clin. Dermatol. – 2010. – Vol. 28, №2. – P. 202-11.

Поступила в редакцию журнала 20.12.2010

Рецензент: Т.С. Богомолова



РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МИКОЗОВ КОЖИ И ЕЕ ПРИДАТКОВ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОСУПРЕССИВНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Иванова Ю.А. (ассистент кафедры)*

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул, Россия

© Иванова Ю.А., 2011

В статье описаны клинические разновидности поверхностного микоза кожи и ее придатков, наблюдаемые у пациентов кожного отделения, без выраженной сопутствующей патологии, а также у пациентов ревматологического отделения, имеющих сопутствующие заболевания соединительной ткани и получавших противовоспалительные иммуносупрессивные препараты. Сделана попытка проанализировать взаимосвязь между иммуносупрессивной терапией и частотой встречаемости грибковой инфекции у ревматологических больных.

Ключевые слова: базисная противовоспалительная иммунотерапия, иммуносупрессивная терапия; заболевания соединительной ткани; микоз кожи, волос, ногтей

DISTRIBUTION OF SKIN MYCOSES OF AND ITS APPENDAGES AMONG PATIENTS WITH ILLNESSES OF CONJUNCTIVE TISSUE DURING THE APPLICATION OF IMMUNOSUPPRESSIVE ANTIINFLAMMATIVE PREPARATIONS

Ivanova Ju.A. (assistant lecturer of the chair)

Altay State Medical University, Barnaul, Russia

© Ivanova Ju.A., 2011

Clinical variety of surface mycoses of skin and its appendages observed in patients of cutaneous department, without the expressed comorbidity, as well as rheumatology department patients with concomitant diseases of the connective tissue and treated with anti-inflammatory immunosuppressive drugs have been described in this article. We attempted to analyze the relationship between immunosuppressive therapy and frequency of fungal infections occurrence in rheumatic patients.

Key words: basic immunosuppressive resolvent therapy; diseases of conjunctive tissue; mycosis of skin, hair, nails

* Контактное лицо: Иванова Юлия Александровна
Тел.: (3852) 62-40-11

Поверхностные микозы – наиболее распространенные грибковые инфекции у людей. Количество микозов прогрессивно увеличивается [1, 4]. Дерматомицеты проникают в роговой слой эпидермиса и кератиновые ткани, такие как ногти и волосы. Инфекция возникает при контакте с десквамированной кожей или волосами [2]. Для поверхностных микозов характерно хроническое рецидивирующее течение [3, 4]. Распространенность поверхностных микозов кожи и придатков различна в разных географических зонах и у разных категорий людей. Например, онихомикоз составляет более 50% всех заболеваний ногтей, и в общей популяции частота его варьирует от 3% до 13%, однако она существенно возрастает у людей старше 60 лет и у пациентов с выраженной эндокринной патологией и иммуносупрессией. Известно, что заболеваемость микозами достаточно высока у пациентов с болезнями соединительной ткани. По данным из научной литературы, около 30% больных с данной патологией отмечают длительное течение грибковой инфекции, резистентность к проводимому лечению, обусловленную применением иммуносупрессивных препаратов [6, 8].

Несмотря на большие успехи в области фармакотерапии воспалительных заболеваний, глюкокортикостероиды (ГК) остаются самыми мощными из существующих противовоспалительных лекарственных средств. Основными показаниями к назначению ГК относят воспалительные ревматологические заболевания. Для лечения такого рода больных почти всегда используют ГК короткого действия – преднизолон и метилпреднизолон. Применение ГК сопряжено с высоким риском побочных эффектов. Их частота и выраженность зависят от дозы и длительности приема препаратов. Одним из таких побочных эффектов является повышение восприимчивости к инфекциям как бактериальным, вирусным, так и грибковым за счет угнетения функции нейтрофилов, уменьшения хемотаксиса, адгезии, апоптоза, фагоцитоза, подавления функции Т-лимфоцитов, подавления синтеза иммуноглобулинов.

Для лечения ревматологических больных, помимо ГК, используют нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), а также базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). В основе их противовоспалительного и иммуномодулирующего действия лежат следующие механизмы: индукция апоптоза Т-лимфоцитов, макрофагов, ингибция синтеза провоспалительных цитокинов и усиление синтеза противовоспалительных цитокинов, что, с одной стороны, обуславливает хорошую клиническую эффективность, с другой стороны, наличие схожих побочных эффектов, в том числе (как и при лечении ГК) инфекционного характера [7]. Различные комбинации ГК, БПВП и ГИБП при рациональном подборе увеличивают эффективность каждого препарата в

отдельности и частоту побочных эффектов в целом.

Цель данного клинического исследования – изучение влияния противовоспалительной терапии у ревматологических больных на развитие поверхностных микозов кожи и ее придатков, а также сравнение данных результатов внутри исследуемой группы с результатами в группе пациентов без сопутствующей патологии соединительной ткани.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 344 пациента. Первая группа больных была сформирована на базе Алтайского краевого кожно-венерологического диспансера, где обследованы 280 пациентов, находящихся на стационарном лечении по поводу различных кожных заболеваний, из них 162 женщины (57,8%) и 118 мужчин (42,2%) в возрасте от 18 до 65 лет. Все больные в качестве основного заболевания имели какую-либо кожную патологию, не принимали различных иммуносупрессивных препаратов по поводу интеркуррентных заболеваний, не имели декомпенсированной патологии сосудов нижних конечностей и сахарного диабета.

Вторая группа пациентов была сформирована на базе ревматологического отделения Алтайской краевой клинической больницы. В группу вошли 64 пациента (женщины – 62,5%, мужчины – 37,5%) в возрасте от 17 до 69 лет, находившихся на стационарном лечении по поводу различных ревматологических заболеваний, получавших глюкокортикостероиды и базисную противовоспалительную терапию преимущественно иммуносупрессорами различных групп и не имевших какой-либо декомпенсированной патологии сосудов нижних конечностей и сахарного диабета.

Общая продолжительность противовоспалительной терапии у всех обследуемых больных составляла более 3 месяцев. Длительность заболевания более 1 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 280 пациентов первой группы поверхностный микоз кожи и ее придатков диагностировали у 19 больных (6,8%). Для диагностики проводили общий и специальный осмотр пациентов, прямую микроскопию чешуек с кожи и ногтевых пластинок и культуральное исследование. Из 19 диагностированных микозов у 5 больных (26,3%) выявили микозы стоп, у 4 (21%) – онихомикозы, у 2 (10,5%) – микозы стоп и онихомикозы, у 2 (10,5%) – микозы крупных складок и у 6 (31,6%) – микоз гладкой кожи различной локализации, из них у 2-х – распространенную форму отрубевидного лишая.

У 64 пациентов второй группы поверхностный микоз кожи и придатков был диагностирован в 15 случаях (23,4%). Для постановки диагноза использовали те же методы, что и у больных первой группы. Микоз стоп выявили у 6 человек (40%), микоз стоп с онихомикозом – у 2 (13,3%), изолированный онихомикоз – у 4 (26,6%), ограниченную форму отрубевид-

ного лишая – у 1 (6,7%), микоз крупных складок – у 2 (13,3%). Пациентов с микозом гладкой кожи дерматомицетной этиологии во второй группе не было.

Таблица 1.

Клинические разновидности поверхностного микоза кожи и ее придатков у больных кожного и ревматологического отделений

| Клинический вариант поверхностного микоза | 1 группа | 2 группа |
|---|-----------|------------|
| Микоз стоп | 5 (26,3%) | 6 (40%) |
| Онихомикоз | 4 (21%) | 4 (26,6%) |
| Микоз стоп и онихомикоз | 2 (10,5%) | 2 (13,3%) |
| Микоз гладкой кожи | 6 (31,6%) | 1 (6,7%) |
| Микоз крупных складок | 2 (10,5%) | 2 (13,3%) |
| Всего | 19 (6,8%) | 15 (23,4%) |

Какой-либо достоверной связи между полом и клиническим вариантом поверхностного микоза не прослеживали в обеих группах больных.

Из таблицы 1 видно, что у пациентов первой группы наиболее часто имели место микоз стоп и микоз гладкой кожи, а второй группы – микоз стоп, онихомикоз или ассоциация этих двух заболеваний. У больных второй группы значительно реже выявляли микоз гладкой кожи по сравнению с пациентами первой группы (6,7% и 31,6% соответственно). Микоз крупных складок диагностировали практически с одинаковой частотой (10,5% и 13,3%) в обеих группах.

Среди пациентов второй группы с сопутствующим диагнозом «поверхностный микоз» в качестве основного заболевания ревматоидный полиартрит наблюдали у 8 человек, системную красную волчанку – у 2, артропатический псориаз – у 2, системную склеродермию – у 1, синдром Чарджа-Стросса – у 1 и деформирующий остеоартроз – у 1. Длительность основного заболевания у пациентов с сопутствующим поверхностным микозом колебалась от 2 до 17 лет.

В качестве противовоспалительной терапии врач-ревматолог назначал следующие препараты: преднизолон, метипред, метотрексат, циклоспорин А, сульфасалазин, азатиоприн, нестероидные противовоспалительные средства.

Таблица 2.

Распределение ревматологических больных с сопутствующим поверхностным микозом и без микологической патологии в зависимости от вида противовоспалительной терапии в абсолютных числах

| Базисные противовоспалительные препараты | Группа 2А (пациенты с сопутствующим поверхностным микозом) | | | Группа 2Б (пациенты без сопутствующей микологической патологии) | | |
|--|--|------|------|---|------|------|
| | п | муж. | жен. | п | муж. | жен. |
| Преднизолон | 13 | 5 | 8 | 8 | 3 | 5 |
| Метипред | 2 | 1 | 1 | 10 | 3 | 7 |
| Метотрексат | 6 | 2 | 4 | 27 | 12 | 15 |
| Циклоспорин А | 3 | 1 | 2 | 6 | 3 | 3 |
| Азатиоприн | 4 | 2 | 2 | 15 | 6 | 9 |
| Сульфасалазин | 8 | 2 | 6 | 7 | 2 | 5 |
| НПВС | 5 | 3 | 2 | 9 | 4 | 5 |
| | Общее количество больных – 15 чел. | | | Общее количество больных – 39 чел. | | |

п – количество назначений одного противовоспалительного препарата

Таблица 3.

Распределение ревматологических больных с сопутствующим поверхностным микозом и без микологической патологии в зависимости от вида противовоспалительной терапии в процентах

| Базисные противовоспалительные препараты | Пациенты с сопутствующим поверхностным микозом | | | Пациенты без сопутствующей микологической патологии | | |
|--|--|--------|--------|---|-------|--------|
| | п | муж. | жен. | п | муж. | жен. |
| Преднизолон | 86,6% | 33,3% | 53,3% | 20,5% | 7,7% | 12,8% |
| Метипред | 13,2% | 6,6% | 6,6% | 25,6% | 7,7% | 17,9% |
| Метотриксат | 39,9% | 13,3% | 26,6% | 69,2% | 30,7% | 38,5% |
| Циклоспорин А | 19,8% | 6,5% | 13,3% | 15,4% | 7,7% | 7,7% |
| Азатиоприн | 26,6% | 13,3% | 13,3% | 38,5% | 15,4% | 23,1% |
| Сульфасалазин | 53,3% | 13,3% | 39,9% | 17,9% | 5,1% | 12,8% |
| НПВС | 33,3% | 20% | 13,3% | 23,1% | 10,3% | 12,8% |
| | 272,7% | 106,3% | 166,3% | 210,2% | 84,6% | 125,6% |
| | Общее количество больных – 15 чел. | | | Общее количество больных – 39 чел. | | |

Если назначение одного препарата одному больному взять за 100%, то из таблицы следует, что, в среднем, пациенты с сопутствующим поверхностным микозом получали 2,72 препарата на одного человека. При этом женщинам комбинацию более двух препаратов назначали на 20% чаще, чем мужчинам. Пациенты без сопутствующей грибковой патологии, в среднем, получали 2,1 препарата, при этом женщинам комбинацию 2 препаратов и более назначали также на 20% чаще, чем мужчинам.

Наиболее часто назначаемыми противовоспалительными препаратами у больных с сопутствующими микозами (группа 2а) были глюкокортикостероиды – преднизолон (86,6%), который в комбинации с метилпреднизолоном (13,2%) составили 99,8%. Преднизолон или метипред часто сочетали с БПВП – сульфасалазином (53,3%) и метотриксатом (39,9%), несколько реже – с азатиоприном (26,6%); в 33,3% на первом этапе лечения назначали НПВС, которые, при отсутствии клинического эффекта, заменяли на глюкокортикостероиды, цитостатики либо другие комбинации препаратов.

У ревматологических больных без сопутствующего поверхностного микоза (группа 2б) среди наиболее часто назначаемых препаратов на первом месте стоит метотриксат (69,2%), на втором – азатиоприн (38,5%), которые комбинируют, как правило, с метипредом (25,6%) или преднизолоном (20,5%), несколь-

ко реже – с сульфасалазином (17,9%). НПВС пациентам этой группы, в сравнении с пациентами группы 2а, назначали реже (23,1%) или на непродолжительный период, что было несущественным при анализе полученных результатов.

ВЫВОДЫ

1. Поверхностные микозы кожи и ее придатков значительно чаще возникают у людей с болезнями соединительной ткани по сравнению с общей популяцией.

2. Различные клинические варианты поверхностных микозов среди разных категорий больных имеют место не одинаково часто. У больных с кожной патологией чаще выявляют микоз стоп, микоз гладкой кожи и онихомикоз. Среди пациентов с болезнями соединительной ткани микоз стоп и онихомикоз, микоз гладкой кожи регистрируют редко.

3. Различные иммуносупрессивные препараты в неодинаковой степени подавляют различные стадии воспаления и влияют на возникновение поверхностного микоза кожи и ее придатков.

4. Наиболее вероятно развитие поверхностного микоза у ревматологических больных с длительностью основного заболевания более 1 года, принимающих 2 и более иммуносупрессивных препарата в поддерживающих дозах в качестве базисной противовоспалительной терапии.

5. Наиболее неблагоприятное сочетание препаратов в плане последующего развития микоза – это преднизолон или метилпреднизолон в сочетании с метотриксатом и/или сульфасалазином.

6. Благоприятное сочетание противовоспалительных препаратов, при котором поверхностный микоз развивается значительно реже, – это метотриксат или азатиоприн в сочетании с метипредом или сульфасалазином, при одновременном использовании не более двух препаратов.

7. Пациентам с заболеваниями соединительной ткани, получающим вышеописанную иммуносупрессивную терапию, необходимо проведение профилактических осмотров дерматовенеролога на предмет возможного развития микозов кожи и ее придатков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аравийский Р.А., Климко Н.Н., Васильева Н.В. Диагностика микозов. – СПб.: Изд. дом СПб МАПО, 2004. – С. 63-70.
2. Пупкова М.А. Определение кератинолитической активности некоторых микромицетов (обзор) // Проблемы медицинской микологии. – 2010. – №2. – С. 53-57.
3. Varan, et al. Onychomycosis. The current approach to diagnosis and therapy. 2nd edition, 2006.
4. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. – М., 2008. – С. 95-97.
5. Скрипкин Ю.К., Кубанова А.А., Акимов В.Г. Кожные и венерические болезни. – М.: Геотар-Медиа, 2009.
6. Позднякова О.Н., Бондаренко В.В. Современные особенности эпидемиологии, клиники и терапии микроспории и трихофитии. Методические рекомендации. – Новосибирск, 2003. – 40 с.
7. Насонов Е.А. Ревматология: клинические рекомендации. 2-е изд. – М.: Геотар-Медиа, 2010. – 752 с.
8. Cheikhrouhou F, Makni F, et al. La maladie dermatophytique: revue de la literature // J. of Medical Mycology. – 2010. – Vol.20, Issue 1. – P. 61-69.

Поступила в редакцию журнала 14.02.2011

Рецензент: Н.Н. Климко

РОЛЬ *CANDIDA* SPP. В ФОРМИРОВАНИИ ПАТОЛОГИИ ШЕЙКИ МАТКИ

¹ Жорж О.Н. (врач-гинеколог)*,
² Мирзabalayeva A.K. (профессор)

¹ НИИ медицинской микологии им.П.Н.Кашкина ГОУ ДПО СПб МАПО; ² кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии ГОУ ДПО СПб МАПО, Санкт-Петербург, Россия

© Жорж О.Н., Мирзabalayeva A.K., 2011

*Обследовано 252 женщины с хроническими воспалительными заболеваниями шейки матки и влагалища в возрасте от 17 до 67 лет. Сочетанную генитальную инфекцию – хронический рецидивирующий кандидоз гениталий и папилломавирусную инфекцию выявили у 110 (46%) женщин. Вирус папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска обнаружили у 77 (70%) пациенток. Оценивая результаты проведенного обследования, следует отметить, что в 9% случаев диагностировали тяжелые диспластические процессы. Из полученных данных следует, что *Candida* spp. в сочетании с онкогенными типами ВПЧ оказывают существенное влияние на эпителий шейки матки.*

Ключевые слова: генотипирование, диспластические процессы, папилломавирусная инфекция, хронический рецидивирующий кандидоз гениталий, цервикальный скрининг

THE ROLE OF *CANDIDA* SPP. IN FORMATION OF CERVIX PATHOLOGY

¹ George O.N. (gynecologist),
² Mirzabalayeva A.K. (professor)

¹ Kashkin Research Institute of Medical Mycology SEI APE SPb MAPE, ² Chair of clinical mycology, allergy and immunology SEI APE SPb MAPE, St. Petersburg, Russia

© George O.N., Mirzabalayeva A.K., 2011

*252 women with chronic inflammatory diseases of cervical and vagina in age from 17 to 67 years have been examined. Combined genital infection – chronic recurrent genital candidosis and papillomavirus infection detected in 110 (46%) women. In studying of the cytomorphological characteristics of the cervix epithelium in 9% of cases the severe dysplastic processes have been diagnosed. Human papillomavirus (HPV) of high oncogenic risk was found at 77 (70%) patients. The data obtained suggest that *Candida* spp. in combination with oncogenic HPV types have a significant effect on cervical epithelium.*

Key words: dysplastic processes, genotyping, papillomavirus infection, chronic recurrent genital candidosis, cervical screening

АКТУАЛЬНОСТЬ

Структура гинекологической патологии в последние десятилетия характеризуется высокой частотой инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), заболеваний шейки матки, эндометриоза, нарушения гормональной регуляции яичников. Проблема заболеваний шейки матки остается одной из самых важных в гинекологии, так как рак шейки матки (РШМ) – одна из наиболее частых злокачественных опухолей женской репродуктивной системы [1].

В патогенезе РШМ основную роль играют экзогенные факторы. Важным фактором канцерогенеза шейки матки является инфицирование женщин вирусом папилломы человека (инфицировано около 440 млн. человек) [2-4]. Особое значение в развитии патологических изменений эпителия шейки матки в настоящее время придают хроническим рецидивирующим вагинальным инфекциям, особенно тем вариантам, при которых инфекционный процесс формируется двумя и более возбудителями.

Кандидоз гениталий (КГ), особенно хроническое рецидивирующее течение этого заболевания (ХРКГ), является существенной проблемой в практике акушера-гинеколога. КГ оказывает влияние на качество жизни женщин, а хроническое рецидивирующее течение данного заболевания может приводить к сексуальной дисгармонии, заниженной самооценке и депрессивным состояниям. Таким образом, широкая распространенность, длительное течение, формирование резистентности *Candida* spp. к антимикотическим препаратам привлекают внимание к данной проблеме и обуславливают ее актуальность и значимость.

Цель – определить частоту сочетанных вариантов хронического рецидивирующего кандидоза гениталий и папилломавирусной инфекции и оценить влияние этих возбудителей на эпителий шейки матки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В НИИ медицинской микологии в период с апреля 2006 г. по декабрь 2010 г. было проведено ретроспективное клиническое исследование для определения частоты сочетанных вариантов ХРКГ и ВПЧ-инфекции у пациенток с патологией шейки матки.

Обследовано 252 женщины с хроническими воспалительными заболеваниями шейки матки и влагалища в возрасте от 17 до 67 лет (медиана –32±8,7). При гинекологическом обследовании выявили нарушения менструальной функции, преимущественно в виде недостаточности лютеиновой фазы, альгодисменореи, гипо-, гиперменструального синдромов, ановуляторных циклов у 161 (64%) пациентки. Репродуктивная функция была реализована у 168 (67%) женщин. Значительная часть пациенток – 175 (69%) не планировали реализацию репродуктивной функции в настоящее время (использовали комбинированные эстроген-гестагенные препараты, барьерные и спермицидные средства контрацепции,

* Контактное лицо: Жорж Оксана Николаевна
Тел.: (812) 303-51-41

метод Огино-Кнауца). Первичное бесплодие (эндокринное, трубное и смешанного генеза) отмечали у 14 (5%) обследованных женщин. Гинекологические заболевания (миома матки, аденомиоз матки, хронический двусторонний сальпингоофорит) выявили у 110 (44%) женщин. У большей части пациенток – 240 (95 %) в анамнезе были ИППП: трихомоноз – у 25%, микоплазмоз и уреоплазмоз – у 13% и 6% женщин соответственно, хламидийная инфекция – у 8%, сочетанная трихомонадно-хламидийная инфекция – у 15%. Структура генитальных инфекций представлена на рисунке 1.

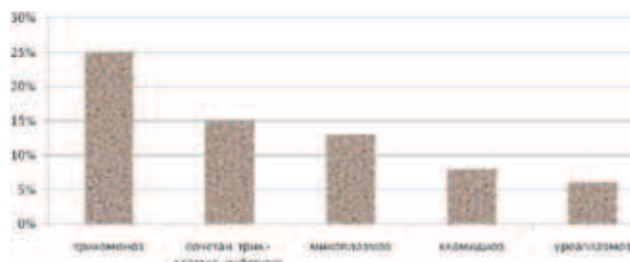


Рис. 1. Частота инфекций, передаваемых половым путем, в группе женщин с хроническими воспалительными заболеваниями шейки матки и влагалища (n = 252)

ХРКГ диагностировали на основании клинических проявлений и обнаружения возбудителя при микроскопии окрашенных по Граму мазков (почкующиеся дрожжевые клетки *Candida* spp., псевдомицелий и/или мицелий) (Рис.2).

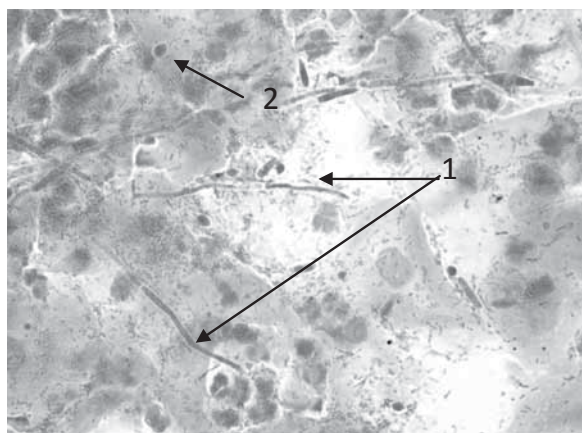


Рис. 2. Вагинальный эпителий: 1 — псевдомицелий *Candida albicans*, 2 — дрожжевые почкующиеся клетки. Ув. 1000, Окр. метиленовым синим

Для выделения культур *Candida* spp. применяли микологическое исследование (посев влагалищного отделяемого на среду Сабуро), а также проводили видовую идентификацию с использованием тест-систем «Аухасcolor-2», «Fongiscreen-4h» [5, 6].

Для диагностики урогенитальных инфекций использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) и культуральные методы обнаружения возбудителей. ВПЧ выявляли методом ПЦР-диагностики с генотипированием.

Для оценки состояния эпителия шейки матки проводили цервикальный скрининг: цитологическое исследование мазков с эктоцервикса и эндоцервик-

са, диагностику ВПЧ, расширенную кольпоскопию, прицельную биопсию пораженных участков шейки матки с последующим гистологическим исследованием (по показаниям). Цервикальные мазки интерпретировали по Терминологической системе Бетесда, которая наиболее соответствует биологии цервикального канцерогенеза (принята в 1991 году и рекомендована Всемирной организацией здравоохранения) [7, 8].

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Значительную группу составили 110 (46%) женщин, у которых диагностировали сочетанную генитальную инфекцию: хроническое рецидивирующее течение *Candida*-инфекции (средняя частота рецидивов в течение года – 7,4) и впервые выявленную ВПЧ-инфекцию.

Доминирующим возбудителем ХРКГ являлась *C. albicans* (86%), в 14% случаев были выделены не-*albicans* виды *Candida* spp. (Рис.3).



Рис.3. Этиология хронического рецидивирующего кандидоза гениталий у женщин с сочетанной генитальной инфекцией – ХРКГ и ВПЧ (n = 110)

ВПЧ высокого онкогенного риска обнаружили в 70% случаев. У 25% и 18% пациенток соответственно выявляли 16 и 18 типы, у 16% женщин – сочетание нескольких типов ВПЧ, у 11% — другие онкогенные типы (Рис. 4).

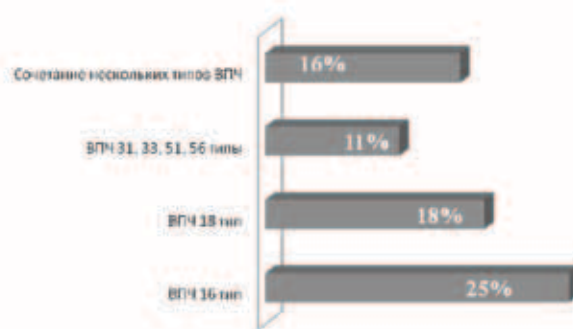


Рис. 4. ВПЧ высокого онкогенного риска у женщин с сочетанной генитальной инфекцией – ХРКГ и ВПЧ (n = 110)

На первом этапе всем пациенткам была проведена санлирующая терапия, направленная на эрадикацию возбудителей инфекционного процесса, после чего был выполнен цервикальный скрининг.

В результате цитологического исследования больных с ХРКГ и ВПЧ выявили «негативные изменения в отношении интраэпителиального поражения

или злокачественности» (метаплазию реактивного характера) у 49 (43%) женщин. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой (low grade squamous intraepithelial lesion – LSIL) и высокой (high grade squamous intraepithelial lesion – HSIL) степени наблюдали в 31% случаев.

Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени часто связаны с вирусной персистенцией, высоким риском злокачественной прогрессии и включают в себя умеренную, тяжелую цервикальную интраэпителиальную неоплазию (CIN II и CIN III) и карциному *in situ* [8].

В дальнейшем всем пациенткам была назначена расширенная кольпоскопия. Измененную кольпоскопическую картину (плоский ацетобелый эпителий, мозаику, пунктацию в пределах зоны трансформации) выявили у 52% женщин, что может быть связано как с реактивными изменениями, так и с диспластическими поражениями.

По показаниям (изменения архитектоники эпителия при цитологическом и кольпоскопическом исследовании, разноречивые данные кольпоскопии и цитологии) с диагностической целью 26 (24%) пациенткам были выполнены прицельная биопсия шейки матки и эндоцервикальный cureтаж.

Значительные морфологические изменения шеечного эпителия (цервикальную интраэпителиальную неоплазию III степени, плоскоклеточную карциному *in situ* и высокодифференцированный плоскоклеточный рак с микроинвазией) обнаружили в 9% случаев.

Разработаны принципы лечения ХРКГ (антимикотические препараты для купирования рецидива и длительная противорецидивная терапия в течение шести месяцев) [5, 6, 9]. Для лечения ВПЧ-инфекции используют различные методы: цитотоксические препараты, фотодинамическую терапию, лазерную деструкцию [10]. Но, учитывая нарушения в иммунной системе, как при КГ, так и при папилломавирусной инфекции, возможно применение иммунокорректирующей терапии для снижения риска рецидивов [11-13].

ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностика и лечение заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека, являются актуальными в связи с резким ростом инфицированности, контагиозностью и способностью данного возбудителя вызывать злокачественную патологию. Согласно современным исследованиям, развитие РШМ в 99% случаев связано с инфицированием ВПЧ и зависит от иммунного статуса пациента, типа папилломавирусной инфекции, сопутствующей патологии и присутствия дополнительных микотических и/или бактериальных агентов [3, 4, 14].

Доказано, что частота возникновения РШМ у женщин с ВПЧ-инфекцией «высокого онкогенного риска» возрастает, в среднем, в 30 раз, по сравнению с незараженной ВПЧ популяцией [2]. В проделанной работе у обследованных женщин в 70% случаев обна-

ружили ВПЧ высокого онкогенного риска.

Вирус папилломы человека является ведущим, но не единственным фактором цервикального канцерогенеза. В исследованиях многих авторов показано, что женщины с генитальными инфекциями (кандидоз, бактериальный вагиноз, хламидиоз и другие) относятся к группе риска развития патологии шейки матки [14, 15]. У обследованных женщин с сочетанной генитальной патологией (ХРКГ и ВПЧ-инфекция) в 9% случаев выявили значительные морфологические изменения шеечного эпителия (цервикальную интраэпителиальную неоплазию III степени, плоскоклеточную карциному *in situ* и высокодифференцированный плоскоклеточный рак с микроинвазией). Следует отметить, что влагалище и шейка матки представляют собой единую анатомо-функциональную систему, поэтому их патология редко бывает изолированной.

Показано, что на фоне усиленной адгезии к эпителиоцитам при хроническом рецидивирующем кандидозе гениталий *Candida* spp. могут накапливаться и продуцировать факторы агрессии – эндотоксин, гликопротеиды, протеолитические и липолитические ферменты, вызывающие патологические изменения в тканях, в частности, в эпителии шейки матки [15, 16]. Воспаление вызывает миграцию натуральных киллеров и фагоцитов, которые высвобождают медиаторы воспаления. Показана связь повышенных уровней некоторых цитокинов: ИЛ-1 и ИЛ-8 с цервикальным раком, а ИЛ-6 – с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN). Кроме того, воспалительный процесс, развивающийся в ответ на хроническую инфекцию, способствует продукции неспецифических защитных антимикробных оксидантов, которые могут вызвать окислительные повреждения ДНК клеток человека, ведущие к РШМ [15].

Значимые факторы риска для ХРКГ: антибактериальная и иммуносупрессивная терапия, эндокринопатии (сахарный диабет, гипопункция щитовидной железы), которые способствуют нарушению гомеостаза, что приводит к снижению резистентности организма и повышению риска развития заболеваний, вызываемых оппортунистическими возбудителями (*Candida* spp., вирус папилломы человека, вирус простого герпеса).

Одной из основных причин хронического рецидивирующего течения кандидоза гениталий и папилломавирусной инфекции, по мнению многих авторов, является дефицит компонентов местного иммунитета на уровне вагинального эпителия [16, 17].

Широким внедрением скрининговых программ по профилактике рака шейки матки возможно своевременно выявить доброкачественные поражения и предопухольные состояния шейки матки, а также онкозаболевания на ранних стадиях, определить этиологические факторы и своевременно назначить адекватное лечение.

ВЫВОДЫ

В результате исследования выявили высокую частоту сочетания хронического рецидивирующего кандидоза гениталий и папилломавирусной инфекции (46%).

Следует признать, что *Candida* spp. в сочетании с ВПЧ-инфекцией оказывают существенное влияние

на эпителий шейки матки, вплоть до злокачественной трансформации.

Доминирующим возбудителем кандидиинфекции является *Candida albicans* (86%).

При своевременном обследовании женщин (выявлении *Candida* spp., ВПЧ, цервикальном скрининге) возможно диагностировать предопухольные состояния и РШМ на ранних стадиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулаков В.И., Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки. – М., 2007.
2. Киселев В.И., Ашрафян Л.А. и др. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики // Гинекология. – 2004. – Т.6, №4. – С. 174-180.
3. Роговская С.И., Прилепская В.Н. Новые технологии в профилактике рака шейки матки // Гинекология. – 2008. – Т.10, №1. – С. 4-7.
4. Burd E. Human papillomavirus and cervical cancer // Clin. Microbiol. Rev. – 2003. – Vol.16. – P. 1-17.
5. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. – М., 2007. – 335 с.
6. Мирзабалаева А.К., Климко Н.Н. Диагностика и лечение кандидоза половых органов у женщин, девочек и подростков. – СПб., 2009. – 59 с.
7. Sankaranarayanan R., Gaffikin L., Jacob M. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia // Int. J. Gynecol Obstet. – 2005. – Vol. 89. – P. 4-12.
8. Solomon D., Davey D., Kurman R., et al. The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology // JAMA. – 2002. – Vol. 287, №16. – P. 2114-18.
9. Wilson C. Recurrent vulvovaginitis candidiasis: an overview of traditional and alternative therapies // Adv. Nurse Pract. – 2005. – Vol. 13, №5. – P. 24-29.
10. Franco E., Harper D. Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control // Vaccine. – 2005. – Vol. 23. – P. 2388-2394.
11. Жорж О.Н., Мирзабалаева А.К. Новые возможности иммуномодулирующей терапии при хроническом рецидивирующем кандидозе гениталий и папилломавирусной инфекции // Акушерство и гинекология. – 2010. – №6. – С.80-84.
12. Кедрова А.Г., Подистов Ю.И., Кузнецов В.В. и др. Роль противовирусной терапии в комплексном лечении больных эпителиальными дисплазиями и преинвазивным раком шейки матки // Гинекология. – 2005. – №7. – С. 170-174.
13. Мынбаев О.А., Елисеева М.Ю., Манухин И.Б. Эпидемиология, молекулярная биология, патофизиология и принципы иммунотерапии папилломавирусной инфекции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т.8, №3. – С. 69-79.
14. Souza P., Souza R., Mello I. Prevalence of *Candida* sp. in the cervical-vaginal cytology stained by Harris-Shorr // Arch. Gynecol. Obstet. – 2009. – Vol. 279. – P. 625-629.
15. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Вульвовагинальный кандидоз. Клиника, диагностика, принципы терапии. – М., 2010. – 72 с.
16. Киселева Е.П. Иммуитет при микозах. Часть 1. Роль врожденного иммунитета. – СПб, 2009. – 24 с.
17. Симбарская М.Л., Шабашова Н.В., Мирзабалаева А.К. и др. Особенности иммунного ответа клеток слизистой оболочки влагалища при хроническом рецидивирующем кандидозном вульвовагините // Проблемы медицинской микологии. – 2008. – Т.10, №2. – С.78.

Поступила в редакцию журнала 14.02.2011

Рецензент: Ю.В. Долго-Сабурова



ИНВАЗИВНЫЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ЦИТОСТАТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОБЛАСТОЗОВ: ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Бойченко Э.Г. (заведующая отделением)*

Отделение химиотерапии лейкозов детской городской больницы №1, Санкт-Петербург, Россия

© Бойченко Э.Г., 2011

Инвазивный аспергиллез (ИА) – распространенное инфекционное осложнение у иммунокомпрометированных больных, отличающееся тяжестью клинических проявлений и высокой летальностью. Мы впервые в российских экономических условиях провели клинко-экономическое исследование применения вориконазола для лечения ИА в сравнении с альтернативными методами терапии. При помощи методов математического моделирования была рассчитана суммарная стоимость, включающая стоимость лечения ИА, с учетом таких показателей, как эффективность лечения ИА и вероятность связанной с ИА смерти в каждой группе лечения. Для оценки степени неточности результатов был проведен детерминистический односторонний анализ чувствительности. Установили, что режим стартового лечения ИА вориконазолом был одновременно более эффективным и менее затратным по сравнению с применением каспифунгина или липидного комплекса амфотерицина В (абелсет). В результате исследования полного курса лечения ИА выявили, что затраты при применении вориконазола были в 1,45 раза ниже, чем каспифунгина и в 3,3 раза ниже, чем абелсета. Анализом альтернативного сценария, при котором эффективность лечения ИА была равноценной во всех группах, показано, что фармакоэкономическая выгода напрямую зависит от эффективности антимикотиков. При одностороннем разборе чувствительности обнаружили, что эффективность затрат при лечении ИА более чувствительна к показателю эффективности, чем к изменению затрат, связанных с закупочной ценой на лекарства. В итоге проведенного клинко-экономического анализа выявили, что использование вориконазола для лечения ИА является фармакоэкономически целесообразным.

Ключевые слова: вориконазол, инвазивный аспергиллез, клинко-экономический анализ

INVASIVE ASPERGILLOSIS AS COMPLICATION OF HAEMOBLASTOSIS CYTOSTATIC THERAPY: PHARMACOECONOMIC ASPECTS

Boichenko E.G. (head of the department)

Department of leukosis chemotherapy of children city hospital №1, Saint Petersburg, Russia

© Boichenko E.G., 2011

* Контактное лицо: Бойченко Эльмира Госмановна, boychenko-elmira@yandex.ru

Invasive aspergillosis (IA) is a frequent infectious complication of patients with neutropenia. Author for the first time have carried out pharmaco-economic research concerning the use of voriconazole in Russia for the treatment of IA in comparison with alternative methods of treatment. With the help of mathematical modeling was calculated the total cost, including the cost of the IA treatment, taking into account such factors as effectiveness of IA treatment and the probability associated with the IA's death in each group of patients.

To evaluate the degree of inaccuracy of the results, sensitivity analyses were performed. It was established that the mode of starting IA treatment by voriconazole was both more effective and less expensive in comparison with the use of caspofungin or amphotericin B lipid complex (Abelset). The analysis of the full course of IA treatment has shown that the cost of voriconazole was 1,45 times lower than that of caspofungin and 3,3 times lower than that of Abelset. The analysis of the alternative scenario, whose efficiency of IA treatment was equal in all groups, has shown that the economic benefit directly depends on the efficiency of the antimycotic agents. The unilateral analysis of sensitivity proves that the efficiency of expenses of IA treatment was sensitive to a parameter of efficiency than to the change of the expenses connected with the price of medicines. The cost-effect analysis has shown that the use voriconazole for the treatment of IA was the economical by expedient.

Key words: cost-effect analysis, invasive aspergillosis, voriconazole

Актуальность.

Инвазивный аспергиллез (ИА) – одно из распространенных инфекционных осложнений у иммунокомпрометированных пациентов. Наиболее часто ИА возникает у онкогематологических больных, реципиентов трансплантатов органов и тканей, а также пациентов, получающих системные глюкокортикоиды и иммуносупрессоры [1,2]. Данный инвазивный микоз отличается прогрессирующим течением с преимущественным поражением легких и быстрым развитием гематогенной диссеминации и генерализации инфекционного процесса [3]. Для ИА характерна чрезвычайно высокая приписываемая (атрибутивная) летальность – от 36 до 90% [4].

Учитывая тяжесть клинических проявлений ИА и высокую летальность, обязательным условием успешного лечения является рациональное применение противогрибковых лекарственных средств. Согласно современным клиническим рекомендациям, препаратом выбора для лечения ИА является вориконазол, альтернативными средствами – каспифунгин, липидные варианты амфотерицина В и позаконазол, а также комбинации антимикотиков. «Стандартный» амфотерицин В деоксихолат рекомендуют использовать по экономическим причинам [2,3,5]. Согласно современным рекомендациям по рациональной фармакотерапии, максимальная эффективность и минимальная токсичность лекарств должны сочетаться с наименьшей стоимостью лечения [6]. В нашей стране клинко-экономических исследований лечения ИА не проводили. В то же время, результаты зарубежных экономических расчетов, в отличие от клинических, нельзя экстраполировать на отечественную клиническую практику из-за существенных различий в ценообразовании на медицинские услуги, соотношении цен на лекарства, оплаты труда медперсонала [7].

Цель исследования – оценить клинко-экономическую целесообразность лечения инвазивного

аспергиллеза вориконазолом в сравнении с альтернативными методами терапии.

МЕТОДЫ

При проведении клинко-экономического анализа использовали отраслевые стандарты «Клинко-экономического исследования», применяемые в Российской Федерации (общее положение ОСТ 91500.14.0001-2002) [7]. При проведении клинко-экономической оценки использовали два метода: описательный анализ и собственно фармакоэкономический анализ [6-9]. Под описательным анализом понимали метод определения стоимости болезни (СБ). Формула для расчета СБ = сумма прямых затрат (ПЗ). При проведении собственно фармакоэкономического анализа применяли определение эффективности затрат (cost-effectiveness expenditure – СЕЕ). Формула определения эффективности затрат: $CEE = ПЗ/ЭФ$ (прямые затраты при ИА, деленные на эффективность лечения ИА). При превышении эффективности и стоимости одного из исследуемых режимов лечения ИА, по сравнению с другим режимом лечения ИА, проводили инкрементальный анализ по формуле: ПЗ1 метода лечения – ПЗ2 метода лечения / ЭФ1 метода лечения – ЭФ2 метода лечения. Цель данного анализа – определение дополнительных затрат (стоимости) для лечения 1 случая ИА [6-9].

Результаты, полученные при исследовании, оценивали относительно такого показателя, как «порог готовности общества платить» (порог фармакоэкономической целесообразности – cost-effectiveness threshold), который, в свою очередь, рассчитывали как трехкратный внутренний валовой продукт (ВВП) на душу населения [10, 11].

Основным методологическим подходом при проведении исследования было моделирование [6, 8]. При построении «модели анализа решений» использовали рекомендации Международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR, 2003) [12].

Структура модели. Для клинко-экономической оценки лечения ИА вориконазолом, в сравнении с альтернативными методами лечения, использовали модель анализа решений, основанную на рекомендациях по лечению ИА Американского общества инфекционистов и данных из дополнительных источников [2,5,13-18]. Структура модели представлена на рисунке 1.

Популяционные данные пациентов (вес, пол, возраст, диагноз «фонового» заболевания, риск развития ИА), эффективность лечения ИА, вероятность связанной с ИА смерти (атрибутивная летальность или ИА - ассоциированная летальность) были взяты из соответствующих клинических исследований (табл. 1). Модель начиналась с выбора лечения ИА противогрибковым лекарственным средством (Рис.1).

Таблица 1.

Показатели и источники данных для клинко-экономической оценки лечения ИА у взрослых пациентов с выраженной нейтропенией на фоне ОМЛ или МДС

| Параметры модели | Оценка показателя (диапазон, был использован при проведении анализа чувствительности) | Источник данных |
|--|--|-----------------|
| <i>Вероятность эффективности стартовой терапии ИА</i> | | |
| Вориконазол | 0,53 | 14 |
| <i>Вероятность эффективности альтернативной терапии ИА</i> | | |
| Абелсет | 0,42 | 15 |
| Амфотерицин В | 0,32 | 12 |
| Каспофунгин | 0,33 | 16 |
| <i>Вероятность эффективности терапии резистентных форм ИА</i> | | |
| Вориконазол + каспофунгин | 0,39 | 17;18 |
| Позаконазол 800 мг/сутки | 0,42 | 19 |
| <i>Вероятность эффективности лечения ИА после стартовой или альтернативной терапии</i> | | |
| Амфотерицин В, а затем итраконазол | 0,32 | 20 |
| Абелсет, а затем итраконазол | 0,27 | 21;22 |
| Вориконазол в/в, а затем вориконазол через рот | 0,65 | 16 |
| Каспофунгин, а затем итраконазол | 0,32 | 20;22 |
| <i>Стоимость (руб.)</i> | | |
| <i>Стоимость антимикотика (в день)</i> | | |
| Амфотерицин В | 1331 ¹ | 23 |
| Вориконазол в/в | 14000 ² | 23 |
| Вориконазол per os | 4020 ³ | 23 |
| Итраконазол | 503 ⁴ | 23 |
| Каспофунгин | 17242 ⁵ | 23 |
| Абелсет | 43050 ⁶ | 23 |
| Позаконазол | 7789 ⁷ | 23 |
| <i>Длительность лечения ИА (дни)</i> | | |
| Общая длительность (дни) | 60-90 | 2;5 |
| Амфотерицин В | 16,5 (15-18) | 2;20 |
| Вориконазол в/в | 7 | 2;20 |
| Вориконазол per os | 83 для эффективной терапии и 84 - для комбинации с каспофунгином, а также 80 дней после неэффективности амфотерицина В | 2;14 |
| Абелсет в/в | 28 (24 - 32) | 2;20 |
| Каспофунгин (дни) | сначала 10 дней, а затем при эффективной терапии 70 и затем 10 дней итраконазол; после неэффективной терапии амфотерицином В – 80 дней | 16 |
| Позаконазол | 80 | 18 |
| Итраконазол после абелсета в/в | 62(32 – 62) | 20 |
| Итраконазол после амфотерицина В в/в | 74(44 – 74) | 20 |
| Итраконазол после каспофунгина В в/в | 10 | 20 |
| Стоимость центрального венозного катетера / длительного стояния | 6000 | 8 |
| <i>Диагностика и лечение нежелательных явлений (руб.)</i> | | |
| Биохимический анализ крови | 1000/3 дня | 23 |
| <i>Только для абелсета (руб.)</i> | | |
| Анальгин 50% 2мл + димедрол 1% 1мл | 15 | 23 |
| До и после инфузии в/в до 300 мл физиологического раствора | 10 | 23 |
| Коррекция уровня электролитов | 10 | 23 |
| Дисконт | 5% | 6;7 |
| ВВП (руб.) | 232 302 | 10 |
| Порог готовности общества платить (руб.) | 697 000 | 10;11 |

¹ Фунгизон, фл. 50 мг; ² Вифенд®, лиоф. д/инф. фл. 200 мг; ³ Вифенд®, таб. п/обол. 200 мг №14; ⁴ Орунгал, фл. 10 мг/мл 150 мл №1; ⁵ Кансидас, лиоф. динф. 50 мг фл. 10 мл; ⁶ Амфолип, фл. 5 мг/мл 10 мл №1; ⁷ Ноксафил, суспензия д/приема внутрь 40 мг/мл, 105 мл

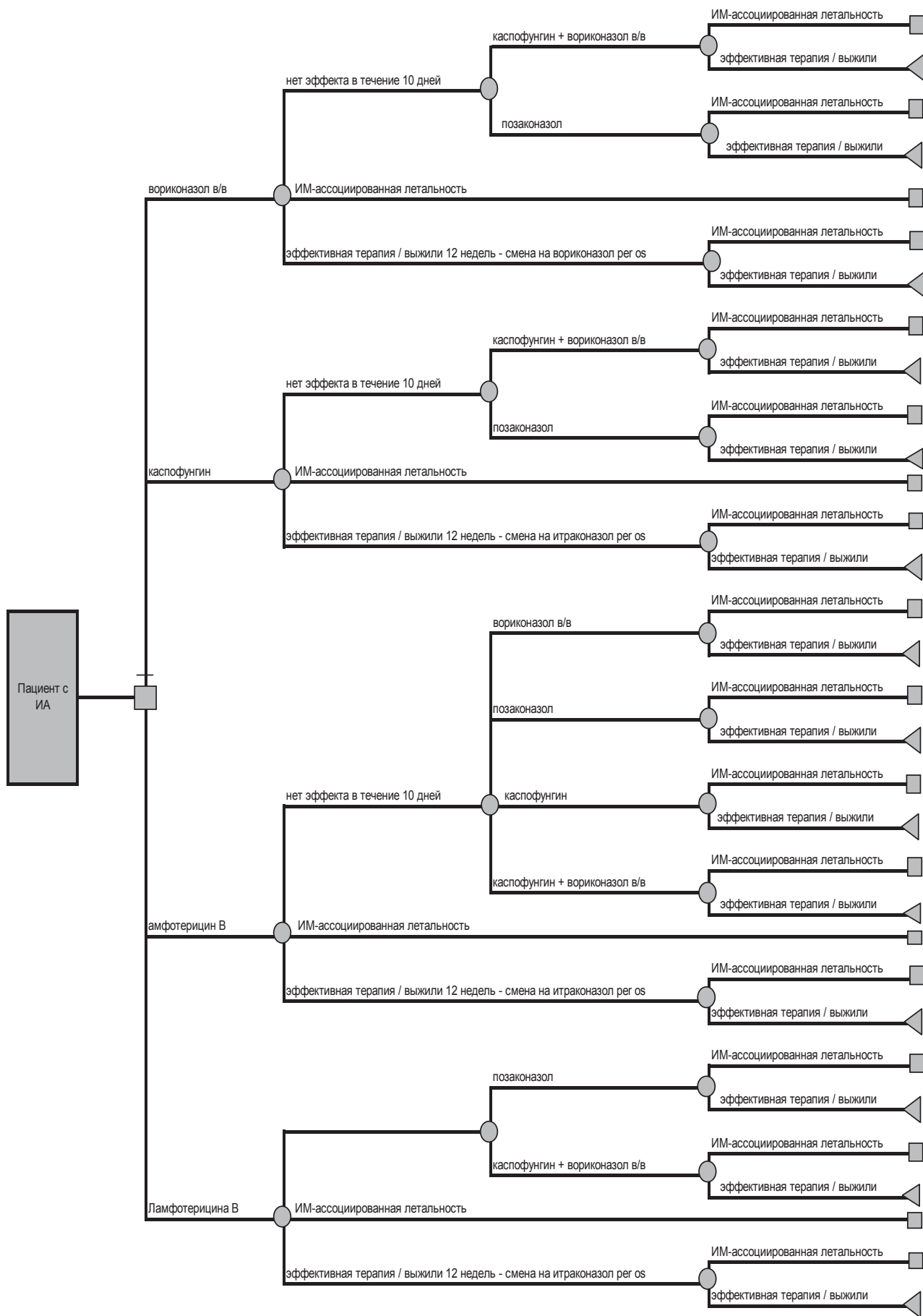


Рис. 1. Древо решений для клинико-экономической оценки лечения ИА у пациентов с ОМЛ или МДС

Средством стартового лечения ИА был вориконазол (в/в 6 мг/кг каждые 12 ч, затем 4 мг/кг каждые 12 часов в/в первые 7 дней, а затем перорально 200 мг дважды в день) [14]. Средствами альтернативного лечения ИА были амфотерицин В (1,0-1,5 мг/кг/сутки в/в), амфотерицин В липидный комплекс (5 мг/кг/сутки в/в) и каспофунгин (50 мг/сутки в/в) [2, 5, 13-16].

Если стартовое лечение было неэффективным в течение 10 дней и прогрессировал ИА, пациент получал либо альтернативное лечение, либо комбинированную терапию ИА (вориконазол 6 мг/кг каждые 12 ч, затем 4 мг/кг каждые 12 часов в/в первые 7 дней, затем 200 мг дважды в день + каспофунгин 50 мг/сутки в/в; либо терапию резистентных форм ИА (позаконазол 800 мг/сутки) [15-19]. При этом моделировали ситуацию, в которой больной получал один из указанных вариантов лечения (Рис. 1).

Процентное распределение между группами лечения ИА было проведено из расчета 50%, согласно данным рекомендаций по лечению ИА Американского Общества по Инфекционным Болезням [2].

Если было выбрано альтернативное лечение ИА, в случае положительного клинико-микологического результата, при стабилизации состояния или при невозможности вводить какой-либо антимикотик из-за развития нежелательных явлений, пациентам назначали итраконазол в растворе через рот (2,5 мг/кг дважды в сутки) [20].

Источники данных для математического моделирования. По оценочной модели определяли стоимость болезни (СБ), вероятность эффективного лечения ИА и летальности, связанной с ИА. В результате модели включали общую стоимость лечения и стоимость ИА. В таблицах 1 и 2 суммировали все параметры модели и источники данных.

Таблица 2.

Лечебно-диагностические процедуры при ИА

| Показатель | Значение (диапазон) ¹ , руб. | Средняя частота | Источник |
|---|---|-----------------|----------|
| Койко-день при ОМЛ и МДС | 2175 (2000-2500) | 90 | 24 |
| Консультации специалистов (офтальмолога, клинического миколога, клинического фармаколога) | 300 (205-400) | 12 | 2;25;26 |
| Компьютерно- томографическое исследование легких | 4000 (3500 -5000) | 6 | 2;25;26 |
| Компьютерно- томографическое исследование пазух носа | 4000 (3500 -5000) | 6 | 2;25;26 |
| Определение антигена <i>Aspergillus</i> (галактоманна) в сыворотке крови | 1500 (1200-2000) | 3 | 2;25;26 |
| микроскопия и посев мокроты, отделяемого из носа | 1000 (700-1200) | 3 | 2;25;26 |
| Бронхоскопия | 900 (800-1100) | 2 | 2;25;26 |

¹ усредненные показатели Российской Федерации по данным поисковых систем, в том числе, прайс лист, Городская клиническая больница им. С.П.Боткина, г. Москва

Характеристика затрат. Стоимость лечения инвазивного аспергиллеза. Был составлен перечень ПЗ

(табл. 1-2): клинико-лабораторные процедуры, проведенные при постановке диагноза ИА; затраты на антимикотик при лечении ИА; затраты на введение антимикотика; затраты на диагностику и лечение нежелательных явлений.

При диагностике ИА в ПЗ учитывали: консультации специалистов (офтальмолога, клинического миколога, клинического фармаколога); компьютерно-томографическое исследование головного мозга, пазух носа, легких, почек, печени; посеvy и микроскопию мокроты, отделяемого из пазух носа (табл. 1-2).

При составлении ПЗ на одно введение антимикотика, помимо его цены из расчета мг/кг, также учитывали стоимость растворов, систем, катетеров, перевязочного материала. Затраты на приобретение амфотерицина В, вориконазола, итраконазола, каспофунгина, абелсета и позаконазола оценивали на основании данных «Фарминдекс» [23].

Эффективность лечения инвазивного аспергиллеза. Основными показателями эффективности лечения ИА были: 1) частота эффективного лечения ИА (купирование клинико-инструментальных и лабораторных проявлений ИА) при использовании различных антимикотиков; 2) летальность от ИА при использовании различных антимикотиков.

Предполагали, что продолжительность эффективного лечения ИА составляет 60-90 дней [2].

Клинико-экономический анализ.

Основной сценарий. Стоимость болезни оценивали для каждой стратегии лечения ИА. Если менее дорогостоящая стратегия также была более эффективной, то ее считали «доминирующей» альтернативой. Для случая, когда более дорогая альтернатива также была более эффективной, проводили инкрементальный анализ путем расчета инкрементального коэффициента стоимость-эффективность (ICER) по формуле «отношение возрастающей стоимости, разделенной на возрастающую эффективность». Все затраты были дисконтированы в размере 5% за каждый год.

Альтернативный сценарий. Был проведен альтернативный сценарий, в котором эффективность лечения ИА была равноценной во всех группах - 0,32.

Анализ чувствительности. Были проведены многократные односторонние исследования чувствительности, чтобы проверить устойчивость полученных результатов основного сценария к изменениям в таких ключевых параметрах, как эффективность препарата и затраты. Это было сделано с помощью изменения параметров по одному от 75% до 125% их ценностей от полученного результата.

Анализ клинико-экономических исследований, проведенных по данной теме. Для выявления сравнительных данных клинико-экономических исследований по лечению ИА был проведен анализ научной литературы. Применяли базы данных PubMed (на апрель 2009 г.) и PharmacoEconomics & Outcomes News (на апрель 2009 г.).

При поиске информации использовали следующие ключевые слова: cost, cost-effectiveness, economic evaluation, invasive aspergillosis, voriconazole.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основной сценарий. Стартовое лечение. Анализ «затраты — эффективность». На рисунке 2 отражена предполагаемая стоимость стартового лечения ИА (при назначении вориконазола, каспофунгина, амфотерицина В и абелсета) из расчета на одного пациента. При сравнительном анализе не учитывали затраты на стационар, так как они были одинаковы (анализировали первые 10 дней) для всех четырех стратегий стартового лечения и составляли, в среднем, 28 850 руб. в расчете на одного человека.

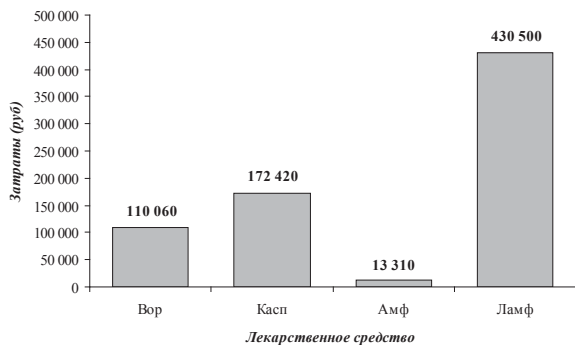


Рис. 2. Затраты, связанные со стартовой терапией ИА, в расчете на одного пациента (стоимость лечения в первые 10 дней)

Наиболее затратной оказалась стратегия лечения с применением абелсета (430 500 руб.), а наименее – амфотерицином В (13 310 руб.). Стоимость лечения каспофунгином и вориконазолом составила 172 420 и 110 060 руб. соответственно (Рис. 2).

На рисунке 3 отражена эффективность стартовой терапии при назначении одного из четырех видов лечения ИА. Наиболее эффективной стартовой терапией ИА было применение вориконазола (53%), а наименее – амфотерицина В (32%).

Эффективность стартовой терапии

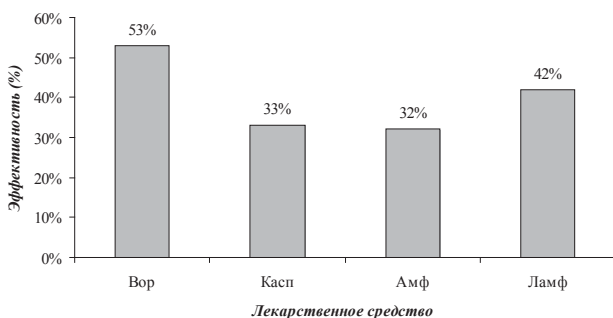


Рис. 3. Эффективность стартовой терапии ИА

Стратегия стартового лечения вориконазолом была эффективнее и менее затратной, чем каспофунгином и абелсетом, то есть стратегия с применением вориконазола доминировала (Рис. 4).

Затраты-эффективность

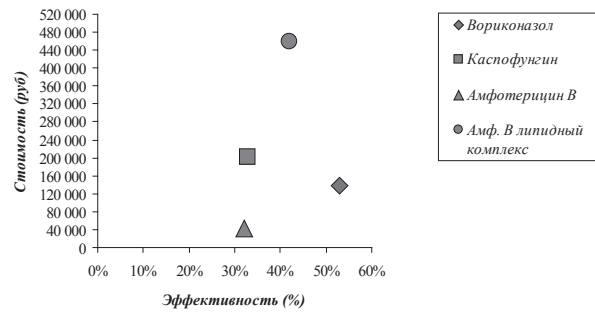


Рис. 4. Соотношение показателя затраты — эффективность при стартовой терапии ИА

Так как вориконазол был более дорогим и более эффективным средством, чем амфотерицин В, проводили инкрементальный анализ путем расчета инкрементального коэффициента стоимость – эффективность (ICER).

Разница в эффективности между вориконазолом и амфотерицином В была 21%, а инкрементальная стоимость – 96 750 руб. (на одного пациента). В результате ICER, в связи со стартовым лечением ИА вориконазолом в сравнении с амфотерицином В, оценивали как 460 714 руб. за одного дополнительного вылеченного пациента (табл. 3).

Таблица 3.

Показатели эффективности и инкрементальный коэффициент (ICER) при стартовой терапии ИА вориконазолом в сравнении с амфотерицином В

| Лекарство | стоимость (руб.) | инкрементальная стоимость | эффективность | прирост эффективности | ICER |
|---------------|------------------|---------------------------|---------------|-----------------------|---------|
| Вориконазол | 138 910 | 96 750 | 0,53 | 0,21 | 460 714 |
| Амфотерицин В | 42 160 | | 0,32 | | |

Сравнительный анализ полных курсов лечения ИА. Анализ «затраты – эффективность». На рисунке 5 отражена предполагаемая стоимость полного курса лечения ИА при выборе каждой из четырех стратегий (при назначении лекарственных средств – вориконазола, каспофунгина, амфотерицина В, абелсета) из расчета на одного пациента.

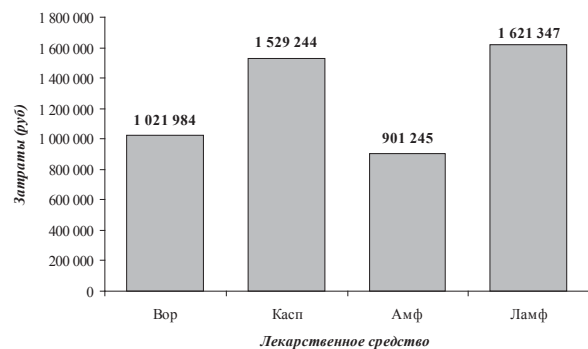


Рис. 5. Затраты, связанные с лечением ИА, в расчете на одного пациента

При сравнительном анализе лечения ИА учитывали затраты на пребывание в стационаре, но они

были одинаковы для всех четырех стратегий стартового лечения и составляли, в среднем, 259 650 руб. в расчете на одного человека.

Наиболее затратной оказалась стратегия лечения ИА с применением абелсета (1 621 347 руб.), а наименее – амфотерицина В (901 245 руб.). Установлено, что стоимость лечения при выборе стратегии с вориконазолом незначительно превышала стоимость лечения ИА с применением амфотерицина В, а именно – 1 021 984 и 901 245 руб. соответственно (Рис. 5).

На рисунке 6 отражена эффективность лечения при назначении одного из четырех видов терапии. Наиболее эффективным было применение вориконазола (69%).

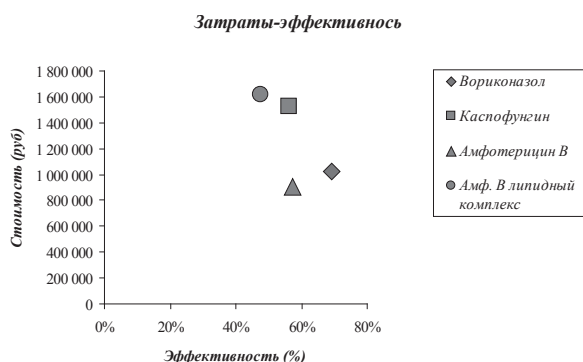


Рис. 6. Эффективность лечения ИА

Стратегия лечения ИА вориконазолом была эффективнее и менее затратной, чем каспифунгином и абелсетом, то есть доминировала (Рис. 7).

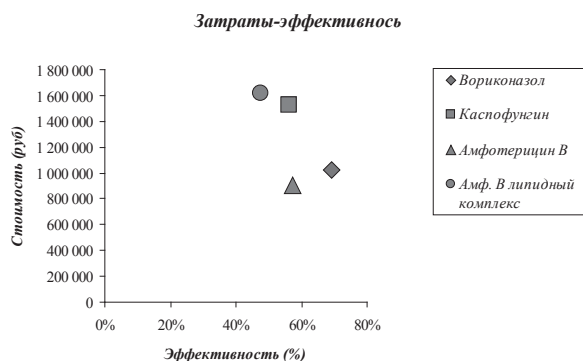


Рис. 7. Соотношение показателя затраты -эффективность при лечении ИА

Так как вориконазол был более дорогим и более эффективным средством, чем амфотерицин В, проводили инкрементальный анализ путем расчета инкрементального коэффициента стоимость-эффективность (ICER).

Разница в эффективности между вориконазолом и амфотерицином В была 12%, а инкрементальная стоимость – 120 739 руб. (на одного пациента). В результате ICER для стратегии лечения ИА, которая начиналась с применения вориконазола по сравнению со стратегией, где стартовую терапию проводили амфотерицином В, оценивали как 1 029 094 руб. за одного дополнительного вылеченного пациента (табл. 4).

Таблица 4.

Показатели эффективности и инкрементальный коэффициент (ICER) для лечения ИА вориконазолом в сравнении с амфотерицином В

| лекарство | стоимость (руб.) | инкрементальная стоимость | эффективность | прирост эффективности | ICER |
|---------------|------------------|---------------------------|---------------|-----------------------|---------|
| Вориконазол | 1021 984 | 120 739 | 0,69 | 0,12 | 1029094 |
| Амфотерицин В | 901245 | | 0,57 | | |

Анализ стратегий лечения ИА после неэффективной стартовой терапии.

Для случаев неэффективного применения в качестве стартовой терапии амфотерицина В в модели рассматривали применение вориконазола, позаконазола и каспифунгина, а также комбинацию каспифунгина и вориконазола. Поддереве представлено на рисунке 8.



Рис. 8. Поддереве возможной терапии для случая неэффективности стартовой терапии амфотерицином В

Лечение вориконазолом эффективнее и значительно дешевле остальных вариантов терапии, что позволяет сделать вывод о том, что назначение вориконазола наиболее целесообразно для лечения ИА после неэффективной стартовой терапии амфотерицином В (табл. 5).

Таблица 5.

Показатели эффективности и затраты для лечения ИА после неэффективной стартовой терапии амфотерицином В

| Лекарство | стоимость (руб.) | увеличение затрат (в сравнении с вориконазолом) | эффективность | снижение эффективности (в сравнении с вориконазолом) |
|--------------------------|------------------|---|---------------|--|
| Вориконазол* | 552 400 | | 0,53 | |
| Позаконазол | 853 920 | 301 520 | 0,42 | -0,11 |
| Каспифунгин | 1 690 68 | 1 138268 | 0,33 | -0,2 |
| Каспифунгин+ Вориконазол | 1 931 60 | 1 379 60 | 0,39 | -0,14 |

*вориконазол в таблетках

Для случаев неэффективного применения в качестве стартовой терапии вориконазола, каспифунгина и абелсета предполагали дальнейшую замену препаратов стартовой терапии на позаконазол или комбинацию каспифунгина с вориконазолом. Поддереве представлено на рисунке 9.

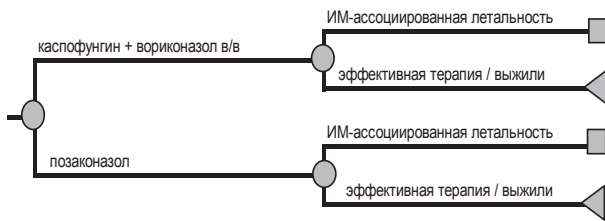


Рис. 9. Подерево возможной терапии для случаев неэффективности стартовой терапии

При сравнении двух стратегий можно сделать вывод о том, что применение позаконазола более экономически целесообразно, чем комбинации вориконазола с каспофунгином, так как эта стратегия эффективнее и дешевле (табл. 6).

Таблица 6.

Показатели эффективности и затраты для лечения ИА после неэффективной стартовой терапии

| Лекарство | стоимость (руб.) | увеличение затрат | эффективность | прирост эффективности |
|--------------------------|------------------|-------------------|---------------|-----------------------|
| Вориконазол+ Каспофунгин | 2012268 | 1 158 348 | 0,39 | |
| Позаконазол | 853 920 | | 0,42 | 0,03 |

Альтернативный сценарий.

Был разработан альтернативный сценарий, в котором эффективность лечения ИА вориконазолом, каспофунгином, амфотерицином В и липидным комплексом амфотерицина В была равноценной во всех группах – 0,32.

При разнице в эффективности 3% и инкрементальной стоимости 306 161 руб. на пациента для стратегии лечения ИА, которую начинали с применения вориконазола по сравнению со стратегией, где стартовую терапию проводили амфотерицином В, соотношение ICER (инкрементальный коэффициент эффективности затрат) оценивали как 11 809 484 руб. за одного дополнительного вылеченного пациента (табл. 7).

Таблица 7.

Показатели эффективности, стоимости и инкрементальный коэффициент (ICER) для лечения вориконазолом в сравнении с амфотерицином В

| Средство | эффективность | стоимость курса (руб.) | прирост издержек (руб.) | ICER |
|---------------|---------------|------------------------|-------------------------|-----------|
| Вориконазол | 0,57 | 1 207 406 | | |
| Каспофунгин | 0,57 | 1 528 745 | -321 339 | |
| Амфотерицин В | 0,54 | 901 245 | 306 161 | 11 809484 |
| Абелсет | 0,57 | 1 656 942 | -449 536 | |

При расчете альтернативного анализа, когда моделировали одинаковую эффективность лечения ИА вориконазолом и амфотерицином В, затраты, необходимые на выздоровление одного дополнительного пациента, в стратегии лечения ИА, начинающейся с применения вориконазола, превышали порог готовности общества платить для РФ (697 000 руб.).

Эффективность трех стратегий лечения ИА (вориконазол, каспофунгин и амфотерицин В липидный

комплекс) сравнима (Рис. 10). Однако по затратам применение вориконазола было предпочтительнее. Стратегия лечения ИА, начинающаяся с применения амфотерицина В, несмотря на более низкую стоимость, сопровождалась снижением эффективности лечения.

Затраты-эффективность

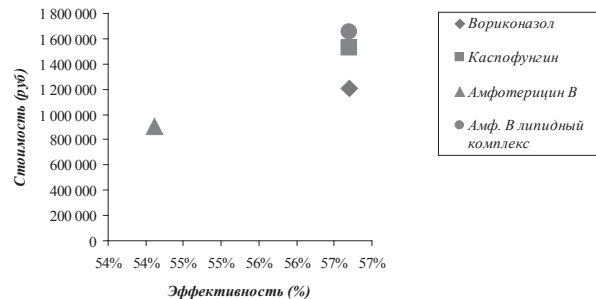


Рис. 10. Соотношение показателя затраты — эффективность лечения ИА

Анализ чувствительности. Односторонний анализ чувствительности. В таблице 8 представлены результаты одностороннего анализа чувствительности таких показателей, как эффективность лечения ИА вориконазолом, в сравнении с амфотерицином В, и стоимость лечения ИА.

Таблица 8.

Односторонний анализ чувствительности фармакоэкономической целесообразности применения вориконазола в сравнении с амфотерицином В

| Параметр | базовое значение | отклонение в меньшую сторону* | отклонение в большую сторону* | ICER для отклонения в меньшую сторону | ICER для отклонения в большую сторону | величина отклонения ICER |
|------------------------------|------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|
| Эффективность вориконазола | 0,53 | 0,398 | 0,662 | 4050366 | 21288 | 4029078 |
| Эффективность амфотерицина В | 0,32 | 0,24 | 0,4 | 267526 | 2794240 | 2 526714 |
| Стоимость вориконазола | 14 000/4 020 | 10 500/3 015 | 17 500/5 025 | 496479 | 1561708 | 1065229 |
| Стоимость амфотерицина В | 1331 | 998 | 1663,7 | 1062901 | 995287 | 67614 |

*Значения вычисляли как отклонения +/-25% от значений модели

Как видно из таблицы 8, показатель эффективности затрат при лечении ИА был наиболее чувствителен к изменению эффективности лекарственного средства. Изменение затрат, связанных с закупочной ценой на лекарства, оказывает меньшее влияние на результаты модели.

Анализ клинико-экономических исследований по лечению инвазивного аспергиллеза.

За период с 1966 по 2009 гг. было проведено 5 клинико-экономических исследований лечения ИА. Некоторые характеристики эти исследований представлены в таблице 9.

Таблица 9

Клинико-экономические исследования лечения ИА

| авторы, год | Страна | Дизайн исследования | противогрибковые средства | измеряемые показатели |
|-----------------------|------------|--------------------------------------|--|---------------------------|
| Lewis J., 2005 [27] | США | проспективное | амфотерицин В, вориконазол | стоимость лечения ИА |
| Jansen J., 2005 [28] | Нидерланды | аналитическая модель (моделирование) | амфотерицин В, вориконазол, итраконазол | стоимость лечения ИА; СЕА |
| Garbino J., 2006 [29] | Швейцария | аналитическая модель (моделирование) | амфотерицин В, вориконазол | стоимость лечения ИА; СЕА |
| Jansen J., 2006 [30] | Германия | аналитическая модель (моделирование) | амфотерицин В, вориконазол | стоимость лечения ИА; СЕА |
| Ament A., 2007 [31] | Нидерланды | аналитическая модель (моделирование) | амфотерицин В, вориконазол, каспофунгин, абелсет | стоимость лечения ИА; СЕА |

Из таблицы 9 следует, что фармакоэкономические исследования, в основном, проводили в виде математического моделирования. Изучаемыми средствами для лечения ИА были преимущественно амфотерицин В и вориконазол. Только в одном исследовании анализировали также применение каспофунгина и липосомального амфотерицина В. Во всех исследованиях была показана клинико-экономическая целесообразность применения вориконазола для лечения ИА, несмотря на более высокие затраты на приобретение препарата, по сравнению с амфотерицином В.

ОБСУЖДЕНИЕ

Инвазивный аспергиллез – тяжелая инфекция, которая возникает у различных категорий иммунокомпрометированных больных. Внедрение новых медицинских технологий привело к росту количества пациентов с вторичными иммунодефицитами и увеличению частоты ИА [1,2,3]. В контролируемых клинических исследованиях установлено, что препаратом выбора для лечения ИА является вориконазол [2,5]. В то же время, количество клинико-экономических исследований лечения ИА невелико, а в нашей стране их не проводили.

Автор впервые в российских экономических условиях провела клинико-экономическое исследование использования вориконазола для лечения ИА в сравнении с альтернативными методами лечения. Необходимо также отметить, что по количеству различных вариантов лечения ИА аналогичных исследований в доступных базах данных не найдено. В зарубежных клинико-экономических исследованиях чаще всего анализировали применение амфотерицина В или вориконазола [27,29,30], амфотерицина В, вориконазола или итраконазола [28], амфотерицина В, вориконазола, каспофунгина или абелсета [31].

В настоящем исследовании при помощи методов математического моделирования была рассчитана суммарная стоимость, включающая стоимость лечения ИА, с учетом таких показателей, как эффективность лечения ИА и вероятность связанного с ИА летального исхода (атрибутивная летальность или ИА - ассоциированная летальность) в каждой группе

лечения [9]. Как и во всех проведенных зарубежных клинико-экономических исследованиях, при моделировании анализировали результаты лечения ИА в течение 12-ти недель [27-31].

В качестве альтернативного лечения ИА использовали применение амфотерицина В, абелсета или каспофунгина. При неэффективности стартового лечения ИА рассматривали также применение комбинированной терапии (вориконазол и каспофунгин) и лечение резистентных форм ИА (позаконазол). Моделировали ситуацию, в которой после эффективного начального альтернативного лечения ИА пациенты в дальнейшем получали итраконазол в растворе через рот.

Итоги проведенного исследования основаны на «определенных предположениях» (conservative assumptions) и на результатах анализа чувствительности.

В результате анализа стоимости стартового лечения ИА показано, что наиболее затратной оказалась стратегия лечения с применением абелсета (430 500 руб.), а наименее – амфотерицином В (13 310 руб.). Затраты на вориконазол при стартовой терапии ИА были на 88% дороже, чем на амфотерицин В. Полученные данные согласуются с данными проведенного проспективного клинико-экономического анализа, в котором разница между вориконазолом и амфотерицином В была 94% [27].

В то же время, по итогам нашей работы и зарубежных исследований наиболее эффективной стартовой терапией ИА является применение вориконазола, а наименее эффективной – амфотерицина В. Исходя из анализа основного сценария можно предположить, что режим стартового лечения ИА вориконазолом является одновременно более эффективным и менее затратным, по сравнению со стратегиями лечения ИА каспофунгином или абелсетом.

При анализе стоимости полных курсов лечения ИА было показано, что наиболее затратной оказалась стратегия лечения ИА с применением абелсета (1 621 347 руб.), а наименее – амфотерицина В (901 245 руб.), при том, что стоимость лечения вориконазолом незначительно превышала стоимость лечения амфотерицином В, а именно 1 021 984 и 901 245 руб. соответственно. При рассмотрении основного сценария выявили, что режим лечения ИА вориконазолом был эффективнее и менее затратным, чем стратегии лечения каспофунгином и абелсетом, то есть доминировал. Схожие результаты были получены и в Нидерландах [31].

При анализе альтернативного сценария, когда эффективность лечения ИА вориконазолом, каспофунгином, амфотерицином В и абелсетом была равноценной, показано, что фармакоэкономическая выгода от применения вориконазола в сравнении с амфотерицином В напрямую значимо зависела от эффективности лекарственного средства.

По итогам одностороннего исследования чувствительности выявили, что эффективность затрат

при лечении ИА наиболее чувствительна к показателю эффективности, чем к изменению затрат, связанных с закупочной ценой на лекарства. Такой же вывод был сделан и авторам из Швейцарии при моделировании лечения ИА вориконазолом и амфотерицином В [29].

Согласно рекомендациям ВОЗ, медицинское вмешательство признается целесообразным, если показатель ICER ниже, чем утроенный валовой национальный доход на душу населения (для РФ – 697 000 руб.). Полученные показатели ICER для стартовой терапии существенно ниже порогового значения. Следовательно, применение вориконазола экономически целесообразно для стартового лечения ИА. Полученный показатель ICER для полного курса лечения ИА находится в диапазоне 4-5 ВВП. Следовательно, применение вориконазола может считаться относительно целесообразным (при пороговом уровне 5 ВВП= 1 161 510 руб.).

Автор провела анализ применения различных схем лечения при неэффективности стартовой терапии ИА. Установлено, что при неэффективной стартовой терапии амфотерицином В наиболее экономически целесообразным является использование вориконазола, по сравнению с каспофунгином, позаконазолом, а также комбинацией каспофунгина и вориконазола. При неэффективной стартовой терапии вориконазолом, каспофунгином или абелсетом

применение позаконазола оказалось более экономически целесообразным по сравнению с комбинацией вориконазола с каспофунгином. За рубежом подобные исследования до сих пор не опубликованы.

ВЫВОДЫ

1. Применение вориконазола для лечения ИА является одновременно более эффективным и менее затратным по сравнению с применением каспофунгина или абелсета (липидного комплекса амфотерицина В). По сравнению с амфотерицином В применение вориконазола является более эффективным и более затратным.

2. При проведении клинико-экономического анализа, в том числе с применением анализа чувствительности, установлено, что использование вориконазола вместо амфотерицина В для стартового лечения инвазивного аспергиллеза является фармакоэкономически целесообразным. Стратегия полного лечения инвазивного аспергиллеза с применением вориконазола, по сравнению с амфотерицином В, также может считаться относительно целесообразной.

3. Если по каким-либо причинам (например, экономическим) стартовую терапию инвазивного аспергиллеза проводят амфотерицином В, то при ее неэффективности наиболее целесообразным является применение вориконазола.

ЛИТЕРАТУРА

1. Denning D.W. Invasive aspergillosis // Clin. Infect. Dis. – 1998. – Vol. 26. – P. 781-805.
2. Walsh T.J. et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America // Clin. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 46. – P. 327-60.
3. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 2-е изд. перераб. и доп. – М.: Премьер МТ, 2008. – 336 с.
4. Patterson T.F., Kirkpatrick W.R., White M., et al. Invasive aspergillosis – disease spectrum, treatment practices, and outcomes // Medicine. – 2000. – Vol. 79. – P. 250-260.
5. Gilbert D.N., Moellering R.C., Epiopoulos G.M., et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy (thirty-eighth edition). – USA, 2008.
6. Белоусов Ю.Б. и др. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. – М.: Общество клинических исследователей, 2000. – 579 с.
7. Авксентьев М.А., Герасимов В.Б., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи) / Под ред. П.А. Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2004. – 404 с.
8. Gold M., Stegel J., Russell L.B., et al. Cost-effectiveness in Health and Medicine. – New York: Oxford University Press, 1996.
9. Walley T., Hauxoh A., Boland A., et al. Pharmacoeconomics. – Elsevier Health Sciences, 2004.
10. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю. Сборник материалов Всероссийской конференции «Государственное регулирование в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий - ФармМедОбращение-2008». – М., 2008.
11. Suhrcke M., McKee M., Rocco L. Европейская Обсерватория по системам и политике здравоохранения Инвестиции в здоровье: ключевое условие успешного экономического развития Восточной Европы и Центральной Азии. Всемирная организация здравоохранения от имени Европейской обсерватории по системам и политике здравоохранения. – 2008. – 274 с.
12. Weinstein M., O'Brien B., Hornberger J., et al. Principles of good practice of decision analytic modeling in health care evaluation: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices-Modeling Studies // Value Health. – 2003. – Vol. 6. – P. 9-17.
13. Weinstein M.C., O'Brien B., Hornberger J., et al. Principles of good practice of decision analytic modeling in health care evaluation: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices-Modeling Studies // Value Health. – 2003. – Vol. 6. – P. 9-17.
14. Herbrecht R., Denning DW., Patterson T.F., et al. Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 8, №347(6). – P. 408-15.
15. Walsh T.J., Hiemenz J.W., Seibel N.L., et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases // Clin. Infect. Dis. – 1998. – Vol. 26. – P.1383-96.
16. Viscoli et al., TIMM, 2007. – O12.

17. Maertens J, Glasmacher A, Herbrecht R, et al. Multicenter, noncomparative study of caspofungin in combination with other antifungals as salvage therapy in adults with invasive aspergillosis // *Cancer*. – 2006. – Vol. 107. – P. 2888-97.
18. Singh N, Limaye A.P, Forrest G., et al. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: a prospective, multicenter, observational study // *Transplantation*. – 2006. – Vol. 81. – P. 320-6.
19. Walsh T.J, Raad I, Patterson T.F., et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 44. – P. 2-12.
20. Patterson T.F, Boucher H.W, Herbrecht R., et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Invasive Fungal Infections Group (IFIG); Pfizer Global *Aspergillus* Study Group. Strategy of following voriconazole versus amphotericin B therapy with other licensed antifungal therapy for primary treatment of invasive aspergillosis: impact of other therapies on outcome // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 15, №41(10). – P. 1448-52.
21. Chandrasekar P.H., Ito J. Amphotericin B Lipid Complex in the Management of Invasive Aspergillosis in Immunocompromised Patients // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 40. – S. 392-400.
22. Vazquez J.A. Combination Antifungal Therapy for Mold Infections: Much Ado about Nothing? Clinical practice. Ellie J. C. Goldstein, Section Editor // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 46. – P.1889-1901.
23. *Бюллетень для оптовых покупателей и поставщиков медикаментов «Фарминдекс».* – 2008. – P. 263-319. (www.pharmindex.ru).
24. Багге Д.А. Медико-экономические аспекты применения метода трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: Автореф. дис... канд.мед.наук. – М., 2008. – 26 с.
25. Клясова Г.А. Инвазивные микозы в онкогематологии: современное состояние проблемы // *Современная онкология.* – 2001. – № 3. – С. 21-24.
26. Клинико-экономические стандарты по лечению инвазивного аспергиллеза. В печати.
27. Lewis J, Boucher H, Lubowski T, et al. Cost advantage of voriconazole over amphotericin B deoxycholate for primary treatment of invasive aspergillosis // *Pharmacotherapy*. – 2005. – Vol. 25, №6. – P. 839-46.
28. Jansen J, Meis J, Blijlevens N, et al. Economic evaluation of voriconazole in the treatment of invasive aspergillosis in the Netherlands // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2005. – Vol. 21, №10. – P. 1535-46.
29. Garbino J, Schnetzler G, Roberts C. Invasive aspergillosis: is treatment with «inexpensive» amphotericin B cost saving if «expensive» voriconazole is only used on demand? // *Swiss Med Wkly.* – 2006. – Vol. 136, №39-40. – P. 624-30.
30. Jansen J, Kern W, Cornely O, et al. Economic evaluation of voriconazole versus conventional amphotericin B in the treatment of invasive aspergillosis in Germany // *Value Health.* – 2006. – Vol. 9, №1. – P.12-23.
31. Ament A, Hübber M, Verweij P, et al. Economic evaluation of targeted treatments of invasive aspergillosis in adult haematopoietic stem cell transplant recipients in the Netherlands: a modelling approach // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2007. – Vol. 60, №2. – P. 385-93.

Поступила в редакцию журнала 09.02.2011

Рецензент: Н.Н.Климко



ХРОНИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ КАНДИДОЗ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК

¹Мелёхина Ю.Э. (ассистент кафедры)*,

²Фролова Е.В. (зав. лабораторией),

¹Мирзабалаева А.К. (профессор)

¹ кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии ГОУ ДПО СПб МАПО; ² НИИ медицинской микологии им.П.Н.Кашкина ГОУ ДПО СПб МАПО, Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2011

В работе представлено описание клинического случая хронического рецидивирующего кандидоза слизистых оболочек у больной 43 лет с аутоиммунным тиреоидитом, субклиническим гипотиреозом и иммунологическими нарушениями. Применяли схему купирования рецидива – флуконазол в дозе 150 мг в сутки в течение четырёх недель. Доказана необходимость и эффективность длительной антимикотической противорецидивной терапии (флуконазол в дозе 150 мг один раз в неделю в течение 6 месяцев). Коррекция фоновых заболеваний положительно влияет на эффективность лечения и пролонгирование длительности ремиссии.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, иммунитет, кандидоз, слизистые оболочки, флуконазол

CHRONIC RECURRENT MUCOSAL CANDIDOSIS

¹Melekhina J. (assistant of the chair),

²Frolova E.V. (head of the laboratory),

¹Mirsabalaeva A.K. (professor)

¹Chair of Clinical Mycology, Allergology and Immunology SEI APE SPb MAPE; ²Kashkin Research Institute of Medical Mycology SEI APE SPb MAPE, Saint-Petersburg, Russia

© Collective of authors, 2011

The description of the clinical case of chronic recurrent mucosal candidosis in a patient 43 years with autoimmune thyroiditis, subclinical hypothyroidism, and immunological disorders have been presented in this work. The applying scheme of relapse treatment was fluconazole 150 mg daily for 4 weeks.

Correction of the background diseases influences on effectiveness of the treatment and prolongs remission.

Key words: autoimmune thyroiditis, candidosis, fluconazole, immunity, mucous membrane

АКТУАЛЬНОСТЬ

Поверхностные формы кандидоза, протекающие с поражением слизистых оболочек, встречаются достаточно часто (24-60%) [1]. По данным из научной литературы, количество таких больных за последние годы значительно возросло [2]. Доказано влияние иммунологических и эндокринных факторов (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, гипоталамо-гипофизарно-гонадная дисфункция). Клиническое течение поверхностных форм кандидоза (полости рта, пищевода, вульвы и влагалища) приобрело ряд особенностей связанных с изменением спектра возбудителей, возростанием длительности течения и значительным повышением количества рецидивов в год. Известно, что *Candida* spp. часто колонизируют слизистые оболочки желудочно-кишечного и полового трактов здорового человека.

Вместе с тем, роль врожденных и приобретенных факторов иммунной системы, регулирующих устойчивость макроорганизма к *Candida* spp. и предотвращающих переход колонизации слизистой оболочки в инфекционный процесс, до настоящего времени остается недостаточно ясной [3]. При рецидивирующем течении часто отмечают резистентность к проводимой антимикотической терапии, снижение качества жизни у пациентов и наличие осложнений (стриктура пищевода, контактная ранимость при фиброгастроуденоскопии — ФГДС). Лечение больных с этими формами заболевания представляет определённые сложности. Необходима коррекция фоновых заболеваний, что пролонгирует и позитивно влияет на эффективность проводимой антифунгальной терапии.

МАТЕРИАЛЫ

В клинике НИИ медицинской микологии мы наблюдали пациентку 43 лет с рецидивирующим течением кандидоза слизистых оболочек. Диагноз был установлен 9 лет назад на основании объективных, эндоскопических данных, выявления дрожжеподобных почкующихся клеток, псевдомицелия *Candida* spp. в мазке, полученном с поражённых слизистых оболочек полости рта, пищевода и влагалища (микроскопия окрашенных по Грамму мазков, посев на среду Сабуро).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Больная З., 43 лет, поступила в микологическую клинику СПбМАПО 14 декабря 2008 г. с жалобами на слабость, утомляемость, снижение аппетита, дискомфорт в области грудины, боли по ходу пищевода, запоры.

Из анамнеза заболевания известно, что пациентка с февраля 1998 г. находилась под наблюдением у гастроэнтеролога в поликлинике по месту жительства с диагнозом: рефлюкс-эзофагит; хронический гастрит; синдром раздражённого кишечника (СРК), обстипационный вариант. Получала антисекреторную, гастрокинетическую терапию без эффекта. Через два месяца появились жалобы на боли при

* Контактное лицо: Мелехина Юлия Эммануиловна
Тел.: (812) 303-51-46

проглатывании пищи, что явилось показанием для проведения ФГДС. При исследовании был взят мак-зок-отпечаток со слизистой оболочки пищевода, где выявили псевдомицелий, почкующиеся дрожжевые клетки. При посеве биоптата слизистой оболочки пищевода обнаружили рост *Candida* spp. При гистологическом исследовании данных за инвазию грибами не выявили.

Для дальнейшего обследования и лечения пациентка была направлена на консультацию в НИИ медицинской микологии (НИИ ММ). В результате клинико-лабораторного обследования больной диагноз кандидоза пищевода был подтверждён и назначена антифунгальная терапия кетоконазолом по 200 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней, а также лечение сопутствующих заболеваний (хронический гастрит, синдром раздражённого кишечника, обстипационный вариант). Пациентка отмечала значительное улучшение: исчезли боли по ходу пищевода, изжога, отрыжка. После окончания лечения сделали контрольную ФГДС, при которой данных за кандидоз пищевода не выявили. Пациентке рекомендовано наблюдение в НИИ ММ.

Через год состояние больной вновь ухудшилось, госпитализирована в клинику НИИ медицинской микологии с жалобами на боли в эпигастральной области, изжогу. Кроме того, впервые у пациентки появились жалобы на белые творожистые выделения из половых путей. На основании клинико-лабораторного обследования установили следующий клинический диагноз:

Основной: Орофарингеальный кандидоз. Рецидивирующий кандидоз пищевода, обострение. Синдром раздражённого кишечника, дисбиоз с пролиферацией грибов *Candida* spp. Кандидозный вульвовагинит.

Сопутствующий: Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Хронический гастродуоденит, фаза обострения. Аномалия развития – перегородка в области желчного пузыря. Хронический двусторонний сальпингоофорит, фаза ремиссии. Спаечный процесс в малом тазу.

Антифунгальную терапию проводили кетоконазолом (200 мг 2 раза в день – 14 дней). Кроме того, больная получала лечение сопутствующих заболеваний. Рекомендовано наблюдение в НИИ медицинской микологии в плановом порядке.

Через 30 дней после окончания лечения по прежней схеме произошло очередное обострение хронического кандидозного вульвовагинита, дисбиоза кишечника с пролиферацией *Candida* spp.

В ходе клинического обследования сахарный диабет исключили. Учитывая жалобы больной на слабость, сонливость, выпадение волос, выполняли ультразвуковое исследование щитовидной железы, исследование функции щитовидной железы (тиреотропный гормон, тироксин свободный, антитела к тиреопероксидазе и тиреоглобулину). Выявили признаки диффузно-очаговой коллоидной гиперплазии

ткани щитовидной железы; уровни тиреоидных гормонов в пределах нормы, антитела не обнаружили. Пациентка проконсультирована эндокринологом. Поставлен диагноз: гиперплазия щитовидной железы I-II степени, эутиреоз.

Для эррадикации *Candida* spp. впервые применяли азольный препарат 2-го поколения флуконазол в дозе 200 мг в сутки в течение 14 дней. Больную выписали с улучшением общего самочувствия.

В марте 2000 г. у пациентки был выявлен кандидозный глоссит. За период с марта 2000 г. по декабрь 2008 г. неоднократно отмечали обострение кандидозного глоссита, эзофагита и вульвовагинита, в связи с чем получала курсы антимикотической терапии. Эффект от лечения всегда был временным, длительность ремиссии составила 60 дней.

В 2004 г. при обследовании на фоне некоторого увеличения тиреотропного гормона (ТТГ) – 4,1 МЕ/мл (0,17-4,05) наблюдали повышение антител к тиреопероксидазе (ТПО) – 990 МЕ/мл (0-50). При ультразвуковом исследовании размеры щитовидной железы не увеличены, при этом обнаружили неоднородность структуры за счёт множества гипоехогенных участков. Диагностировали аутоиммунный тиреоидит (АИТ), диффузный вариант, а также субклинический гипотиреоз. Назначили L-тироксин: начальная доза – 25 мкг/сутки с постепенным увеличением до 75 мкг/сутки. Со слов больной, самочувствие улучшилось, и через три месяца она отменила препарат самостоятельно. На фоне отмены препарата через 6 месяцев выявили повышение титра антител к ТПО до 1300 МЕ/мл (0-50), уровня ТТГ – 4,2 мМЕ/л (0,25-4,0). Принято решение вновь начать лечение L-тироксином с постепенным увеличением дозы до 100 мкг 1 раз в день. Рекомендовали через 6 месяцев повторить УЗИ щитовидной железы и исследование уровней ТТГ, Т4св., титра антител к ТПО и тиреоглобулину (ТГ).

Из анамнеза жизни известно, что больная родилась в Ленинграде. Перенесенные заболевания: ангины от двух до четырёх раз в году, хронический гайморит, токсоплазмоз, хронический сальпингоофорит. В 1990 году выполнена тонзиллэктомия.

При поступлении в 2008 г. общее состояние было удовлетворительным. Температура тела – 36,5 °С. Телосложение правильное, масса тела 58 кг, рост 168 см. Индекс массы тела – 17,7 кг/м². Кожные покровы были сухими, обычной окраски. Пульс – 76 ударов в минуту, симметричный, ритмичный, удовлетворительного наполнения. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Тоны сердца – ясные, ритмичные, соотношение тонов сохранено. АД=120/80 мм ртутного столба. Частота дыхания – 17 в минуту. Дыхание – везикулярное, без хрипов. Язык влажный, обложен белым налетом по всей поверхности. Живот – мягкий, безболезненный. Печень – у края рёберной дуги, край ровный, гладкий, безболезненный. Поколачивание по пояснице безболезненное с обеих сторон. Стул оформлен, диурез

достаточный.

Результаты обследования при поступлении:

- Клинический анализ крови: Нв. – 122 г/л, эр. – $3,6 \cdot 10^{12}/л$, ЦП – 0,85, л. – $7,8 \cdot 10^9/л$, нейтрофилы: п. – 2, с. – 67%, э. – 1%, лимф. – 23%, мон. – 7%, СОЭ – 10 мм/ч.

- Биохимический анализ крови: билирубин – 11,4 ммоль/л, АЛТ – 11, АСТ – 19, сахар – 5,6 ммоль/л.

- Исследование функции щитовидной железы: ТТГ – 6,44 мМЕ/мл; Т3 – 2,2 нмоль/л; Т4св. – 18,0 пмоль/л; антитела к ТГ – 144 МЕ/мл; антитела к ТПО – 120 МЕ/мл.

- Общий анализ мочи – без особенностей.

- Элекрокардиография: синусовый ритм, гипертрофия левого желудочка. ЧСС – 74 уд. в 1 минуту.

- УЗИ органов брюшной полости: врождённая деформация желчного пузыря – перегиб в области тела.

При иммунологическом исследовании выявили усиление дифференцировки Т-лимфоцитов в цитотоксическую субпопуляцию (CD8 32% – $0,687 \cdot 10^9/л$), снижение относительного соотношения субпопуляций лимфоцитов (ИРИ – 1,09), снижение экспрессии активационных маркеров на лимфоцитах (CD25 9% – $0,193 \cdot 10^9/л$); активацию гуморального иммунного ответа (IgA – 1,89 г/л, IgG – 14,60 г/л), снижение ИНФ- γ (ИНФ- γ спонтанный – 104 пг/мл, индуцированный – 362 пг/мл), повышение продукции ИЛ-10 (136 пг/мл).

С учетом клинических признаков кандидозно-эзофагита, дисбиоза кишечника, пациентке было проведено следующее обследование:

- Фиброэзофагогастродуоденоскопия: Пищевод проходим, слизистая оболочка на всём его протяжении умеренно гиперемирована, отечная, с множественными рыхлыми беловатыми наложениями в виде бляшек 5×5 мм, контактно ранима. Кардия смыкается не полностью, z-линия расположена типично. В желудке натошак небольшое количество слизи без примесей. Складки желудка продольные, не деформированы, перистальтика не изменена. Слизистая оболочка желудка умеренно диффузно гиперемирована, блестящая, в антральном отделе – очаги атрофии небольших размеров. Привратник не деформирован, свободно проходим для эндоскопа Olympus GIF–E. Луковица двенадцатиперстной кишки (ДПК) не деформирована, слизистая оболочка луковицы ДПК бледно-розовая, блестящая. Слизистая оболочка постбульбарного отдела не гиперемирована. Область большого дуоденального сосочка без особенностей.

Заключение: Умеренно выраженный поверхностный пангастрит с очаговой атрофией слизистой оболочки антрального отдела желудка. Тотальный фибринозный эзофагит (кандидоз пищевода)?



Рис. 1. Эндоскопическая картина кандидоза пищевода у больной 3., 43 лет. Множественные рыхлые беловатые наложения в виде бляшек 5×5 мм

- При микроскопии мазка-отпечатка со слизистой оболочки пищевода был выявлен псевдомицелий гриба, почкующиеся дрожжеподобные клетки. При посеве биоптата слизистой оболочки пищевода получен рост *C. albicans*; выделенная культура была чувствительна к флуконазолу in vitro: МИК=28 мкг/мл.

- Посев кала на дрожжеподобные грибы (19.12.06 г.): *C. albicans* – $2 \cdot 10^5$.

Клинических и лабораторных признаков вульвовагинального кандидоза не наблюдали.

На основании данных анамнеза, клинико-лабораторных и объективных данных выставлен клинический диагноз:

Основной:

Кандидоз пищевода, вызванный *C. albicans*, чувствительной к флуконазолу, хроническое рецидивирующее течение, фаза обострения. Дисбиоз кишечника, вызванный *C. albicans*, чувствительной к флуконазолу, рецидивирующее течение. Хронический рецидивирующий кандидозный вульвовагинит, вызванный *C. albicans*, чувствительной к флуконазолу, фаза ремиссии.

Сопутствующий:

Аутоиммунный тиреоидит, субклинический гипотиреоз. Аномалия развития желчного пузыря – перегиб в области тела. Хронический гастрит, фаза обострения. Хронический гайморит, рецидивирующее течение, фаза ремиссии.

Учитывая очередной рецидив кандидоза пищевода, обусловленного *C. albicans*, чувствительного к флуконазолу, был рекомендован флуконазол в дозе 150 мг в сутки в течение четырёх недель. С целью коррекции функции щитовидной железы назначили приём L-тироксина в дозе 100 мкг в сутки, длительно, под наблюдением эндокринолога. На фоне проводимого лечения отмечали улучшение общего состояния: прошла слабость, дискомфорт в области грудины, нормализовался аппетит.

На контрольной ФГДС через 2 недели эндоскопических признаков кандидоза пищевода не выявили. При микроскопическом исследовании мазка со сли-

зистой оболочки пищевода дрожжеподобные грибы не найдены, при посевах роста дрожжевой биоты не было. При морфологическом исследовании инвазии гриба не обнаружили.

Учитывая хроническое течение микотического процесса, больной назначили длительное противорецидивное антифунгальное лечение флуконазолом в дозе 150 мг 1 раз в неделю в течение 6 месяцев.

В период проведения противорецидивной терапии и через 6 месяцев после её окончания эпизодов хронического кандидоза слизистых оболочек не выявляли.

После окончания противорецидивной терапии за больной проводили динамическое наблюдение: цитологический контроль, микробиологическое обследование, ФГДС.

ОБСУЖДЕНИЕ

Кандидозы слизистых оболочек полости рта, пищевода отмечают преимущественно у ВИЧ-инфицированных пациентов. У иммунокомпетентных больных эту форму поверхностного кандидоза выявляют значительно реже. Вульвовагинальный кандидоз наблюдают в общей популяции людей довольно часто. При рецидивирующем течении нескольких поверхностных форм кандидоза было разработано лечение в два этапа [4]:

1. купирование рецидива;
2. длительная (в течение 6 месяцев) противорецидивная антимикотическая терапия.

Лечение обычно назначают по ведущей форме заболевания. У нашей больной такой формой являлся кандидоз пищевода. По данным научной литературы, доза препарата должна составлять 0,1-0,2 г в сутки. Мы выбрали дозу флуконазола 150 мг в сутки [5].

Поверхностное поражение слизистых оболочек может быть одновременно у больных, имеющих дополнительные факторы риска (применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия, цитостатиков, ингаляционных и инъекционных глюкокортикостероидов; наличие злокачественных новообразований, энтерального, парентерального питания и эндокринопатий).

В представленном случае был выявлен АИТ, субклинический гипотиреоз. Известно, что аутоиммунный тиреоидит является самым частым заболеванием щитовидной железы (ЩЖ) и основной причиной первичного гипотиреоза. Для АИТ характерно торпидное, относительно доброкачественное течение, полиморфизм и непатогномоничность клинических симптомов. Увеличение ЩЖ на долгие годы остается единственным проявлением заболевания. В этой ситуации АИТ часто принимают за эндемический зоб и другие заболевания ЩЖ и диагностируют лишь на стадии развившегося гипотиреоза [6]. Исследование иммунитета при аутоиммунных патологиях щитовидной железы подтверждено наличие активного воспалительного процесса с изменениями в Т- и В-клеточных звеньях, цитокино- и аутоантителопроду-

кции. В представленном случае была обнаружена сначала гиперплазия щитовидной железы с последующим прогрессированием заболевания до развития АИТ. Значение функционального состояния щитовидной железы в качестве фактора риска кандидозного вульвовагинита (КВВ) известно. Все формы заболеваний щитовидной железы встречаются у женщин в 4-5 раз чаще, чем у мужчин, и играют существенную роль в нарушении репродуктивной функции. Как гиперфункция, так и гипотиреоз оказывают влияние на метаболизм эстрогенов. Наибольшее значение при КВВ имеет снижение функциональной активности щитовидной железы. При гипофункции щитовидной железы нарушается барьерная функция слизистых оболочек вульвы и влагалища за счет их истончения, подавляется бактерицидная активность нейтрофилов. Гипотиреоз способствует уменьшению количества и снижению функциональной активности лимфоцитов [7]. Без соответствующей коррекции функции щитовидной железы невозможно достичь стойкой клинико-лабораторной ремиссии хронического рецидивирующего процесса, даже при условии адекватной антимикотической терапии, что убедительно показано в клиническом наблюдении больной З., 43 лет.

В результате исследования выявили, что функциональные Т-клетки препятствуют колонизации *C. albicans* и инфицированию поверхностей слизистой оболочки, а дефект фагоцитов приводит к распространению *C. albicans* [3]. Кроме того, известно, что на лимфоцитах есть рецепторы к тиреоидным гормонам, которые поддерживают их функцию, и снижение активности щитовидной железы отражается на их функциональной активности. Развивающийся аутоиммунный процесс также связан с изменением соотношения различных субпопуляций лимфоцитов, в частности, с изменением активности Т-регуляторных клеток (Трег), которые должны контролировать развитие иммунологических реакций по отношению к собственным антигенам. Известно, что аутоиммунное воспаление может снижать напряженность защитного клеточного иммунного ответа [8], что и было подтверждено в нашем исследовании.

В настоящее время основное внимание уделяют продукции ИФН- γ , необходимого для усиления и поддержания противогрибковой активности нейтрофилов и макрофагов. Именно этот цитокин значительно повышает микробицидную активность макрофагов, что должно приводить к успешному разрушению патогенов, в том числе – грибов [9].

Следовательно, оценивая функциональную активность разных субпопуляций Т-лимфоцитов по продукции собственных им цитокинов, можно судить о напряженности клеточного иммунного ответа.

Установили, что у больной З., 43 лет, была достоверно повышена спонтанная продукция ИФН- γ Тх1 типа (104 vs 0-63 пг/мл) и снижена его индуцированная выработка (362 vs 501-1886 пг/мл соответ-

ственно) по сравнению с данными здоровых людей, что является показателем эндогенного раздражения иммунной системы и постепенного истощения функциональной активности Тх1. Эти данные согласуются с показателем киллерной активности (КК) нейтрофилов: способность гриба разрушать была снижена (КК=23 vs 33-50% соответственно). Также была проведена оценка способности лимфоцитов продуцировать, наряду с провоспалительным цитокином ИНФ- γ , противовоспалительный цитокин ИЛ-10. Установили достоверное повышение его спонтанной продукции у данной больной (136 vs 0-72 пг/мл соответственно).

Таким образом, выявленные нами нарушения в клеточном и гуморальном иммунном ответах, возможно, способствуют рецидивированию инфекционного процесса.

ВЫВОДЫ

1. Лечение больных с хроническим рецидивирующим течением распространённых форм кандидоза слизистых оболочек рекомендуем проводить в два этапа:

а) купирование рецидива – применение флуконазола в дозе 150 мг в сутки в течение четырёх недель;

б) длительность противорецидивной терапии флуконазолом в дозе 150 мг в неделю должна быть не менее 6 месяцев.

2. Всем больным с рецидивирующим кандидозом слизистых оболочек необходимо эндокринологическое обследование с целью ранней диагностики и коррекции фоновых заболеваний.

3. Учитывая высокую вероятность рецидива заболевания, все больные с хроническими поверхностными формами кандидоза слизистых оболочек подлежат динамическому наблюдению и микробиологическому обследованию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Coogan M.M., Fidel P.L., Komesu M.C., Maeda L.P. *Candida* and Mycotic Infections // Adv. Dent. Res. – 2006. – Vol. 19. – P. 130-138.
2. Clark T.A. & Haijeh R.A., Fleming R.V., et al. Recent trends in the epidemiology of invasive mycoses // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 15. – P. 569-574.
3. Romani L., Puccetti P. Controlling pathogenic inflammation to fungi // Expert Rev. Anti Infect. Ther. – 2007. – Vol.5. – P.1007-1017.
4. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей, 2008. – 335 с.
5. Шевяков М.А. Гастроэнтерология и медицинская микология: время объединять усилия // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2002. – № 4. – С. 16-17.
6. Гусева Е.Ю. Иммунологические особенности аутоиммунных заболеваний щитовидной железы: Автореф. дисс... канд.мед.наук, 2009. – 22 с.
7. Мирзабалаева А.К. Кандидоз гениталий у женщин в практике акушера-гинеколога. Учебное пособие. – СПб., 2008. – 46 с.
8. Zelante T., De Luca A., D'Angelo C., et al. Th17 in host defense IL-17/Th17 in anti-fungal immunity: What's new? // Eur. J. Immunol. – 2009. – Vol.39. – P.634-675.
9. Romani L. Cell mediated to fungi: a reassessment // Med. Mycology. – 2008. – Vol. 46. – P.515-529.

Поступила в редакцию журнала 11.02.2011

Рецензент: Чернопятова Р.М.



ИЗУЧЕНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПИЩЕВОДА ПРИ КАНДИДОЗЕ У ВИЧ- ИНФИЦИРОВАННОГО БОЛЬНОГО

¹Степанова А.А. (вед.н.сотр.)*, ²Шевяков М.А. (профессор кафедры), ¹Авдеенко Ю.Л. (ст.н.сотр.), ¹Синицкая И.А. (ст.н.сотр.), ¹Чилина Г.А. (зав. лаб.)

¹НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ГОУ ДПО СПб МАПО; ² кафедра клинической микологии, иммунологии и аллергологии ГОУ ДПО СПб МАПО, Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2011

*Показано, что у ВИЧ-инфицированного пациента при кандидозе пищевода, вызванном *Candida albicans*, разрушения слизистой оболочки протекало не мозаично, а зонально. Выявили участие клеток эпителия пищевода в элиминации элементов гриба, а также бактерий.*

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, кандидоз, *Candida albicans*, пищевод, ультраструктура, эпителий

STUDY OF OESOPHAGUS MUCOUS MEMBRANE IN HIV-INFECTED PATIENT WITH CANDIDOSIS

¹Stepanova A.A. (leading researcher),
²Shevyakov M.A. (professor of the chair),
¹Avdeenko Y.L. (senior researcher),
¹Sinitskaya I.A. (senior researcher), ¹Chilina G.A. (head of the laboratory)

¹ Kashkin Research Institute of Medical Mycology of SEI APE SPb MAPE; ² Department of Clinical Mycology, Immunology and Allergology, SEI APE SPb MAPE, Saint Petersburg, Russia

© Collective of authors, 2011

*It is shown that in a HIV-infected patient with the oesophageal candidosis caused with *Candida albicans*, mucous membrane destructed not mosaic, but zonally. Participation of oesophageal epithelium cells in elimination of fungal elements and also bacteria have been shown.*

Key words: *Candida albicans*, candidosis, epithelium, HIV-infection, oesophagus, ultrastructure

Проблемы изучения патогенеза кандидоза у больных с ВИЧ-инфекцией остаются актуальными [1, 2]. Целью настоящего исследования было апробировать комплекс методов для изучения патоморфологии слизистой оболочки пищевода у больного кандидозом на фоне ВИЧ-инфекции (культурально-морфологические, световая, сканирующая и просвечивающая электронная микроскопия).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

При первичном (до применения антифунгальной терапии) эндоскопическом осмотре практически на всей поверхности слизистой оболочки пищевода у ВИЧ-инфицированного пациента мужского пола (К., 46 лет) были выявлены массивные фибриновые творожистые налеты бело-серого цвета. Диагноз кандидоза был подтвержден обнаружением гиф мицелия *Candida* spp. при исследовании мазков-отпечатков слизистой оболочки пищевода и гистологическом изучении парафиновых срезов биоптата, окрашенных гематоксилин-эозином и реактивом Шиффа (Рис. 1к).

Биоматериалы пациента были использованы в культуральном исследовании, а также для световой, сканирующей и просвечивающей электронной микроскопии. Биоптаты (щипцовая биопсия) слизистой оболочки средне-грудного отдела пищевода, полученные с помощью эндоскопа марки Olympus GIF-E, помещали в две пробирки с фиксатором для последующего изучения в сканирующем и просвечивающем электронном микроскопах. Попутно для определения видовой принадлежности гриба третий биоптат переносили на питательную агаризованную среду Сабуро (рН 5,7) и выдерживали при 37 °С в течение 7 суток. Затем проводили съемку колонии гриба с помощью микроскопа AxioCam MR 5 фирмы Carl Zeiss. С целью детального изучения морфологии клеток выделенной культуры небольшой кусочек питательной среды с колонией гриба фиксировали для сканирующей (Рис. 1д) и просвечивающей (Рис. 1е) электронной микроскопии. Также небольшую часть колонии гриба переносили микробиологической петлей в раствор 1% метиленового синего на предметном стекле, накрывали предметным стеклом и изучали в световом микроскопе Leica DM LB при увеличении x1000.

* Контактное лицо: Степанова Амалия Аркадьевна
Тел.: (812) 303-51-40

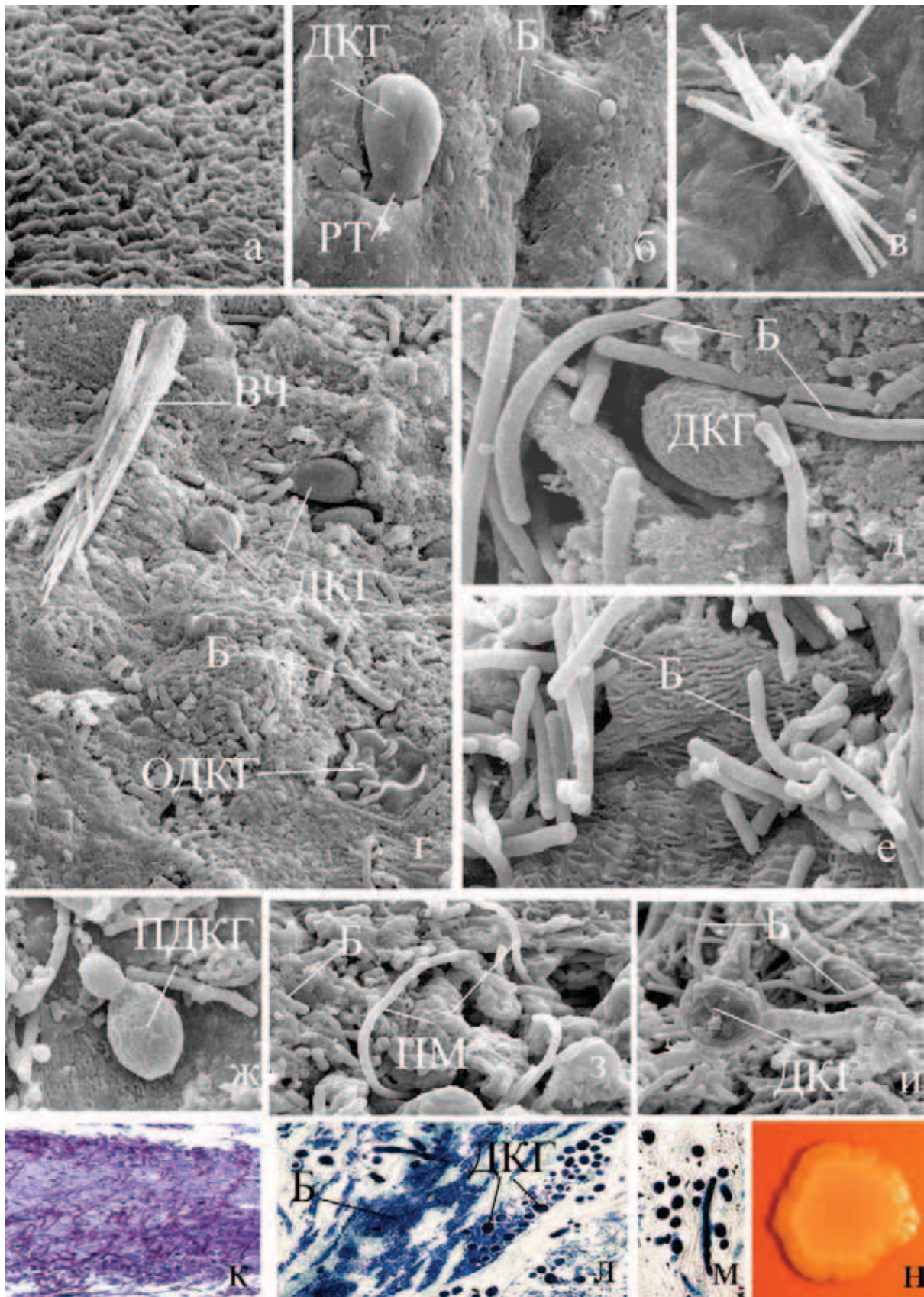


Рис. 1. Фрагменты поверхности эпителия пищевода ВИЧ-инфицированного пациента в сканирующем электронном микроскопе (СЭМ, а-и), световая микроскопия полутонких эпиксидных срезов (к-м) и общий вид колонии *S. albicans* (н, натуральная величина). Условные обозначения (здесь и на рис. 2): Б - бактерии; БМ - базальная мембрана; БС - базальный слой; ВЧ - вирусоподобные частицы; Г - гало; ДКГ - дрожжевая клетка гриба; КМ - клетка мицелия; КС - клеточная стенка; КСЭ - клетка слизистого эпителия; М - мицелий; ОКМ - отмершая клетка мицелия; ОДКГ - отмершая дрожжевая клетка гриба; Пл - плазмалемма; ПМ - поверхностный мицелий; ПДКГ - почкующаяся дрожжевая клетка гриба; РТ - ростковая трубка; С - септа; Я - ядро. Цифрами (рис. 3в,д,е) показаны слои клеточной стенки, стрелками (Рис. 3ж) – светлый ободок в составе рубчика.

Ув.: а - х4200; б - х1700; в - х1600; г - х2000; д - х3000; е - х2700; ж - х1500; з, и - х1200; к - х400; л - х900; м - х1000

Для сканирующей электронной микроскопии биоптаты фиксировали 3 часа в 3% растворе глутаральдегида на веронал-ацетатном буфере (рН 7,2) при комнатной температуре, проводили через серию спиртов возрастающей концентрации (30, 50 и 70°), обрабатывали в приборе (НСН-2) для высушивания в критической точке. Образцы приклеивали двусторонним скотчем на металлические столики и напыляли золотом на приборе для ионного напыления металлов марки IB-3. Материал исследовали в сканирующем электронном микроскопе марки JSM 6390-LA фирмы Jeol.

Для просвечивающей электронной микроскопии биоптаты фиксировали по методике, описанной нами ранее [3]. С целью предварительного светоптического изучения материала с эпоксидных блоков на приборе «Пирамитом» марки LKB 11800 получали полутонкие эпоксидные срезы толщиной 1-2 мкм, которые препаровальной иглой помещали на предметное стекло в каплю 50% ацетона, после испарения которого срезы окрашивали толуидиновым синим, заключали в Bio Mount (синтетическая среда для заключения срезов под покровное стекло) и исследовали в световом микроскопе Leica DM LB для выбора участка блока с наибольшей концентрацией клеток гриба. После этого на пирамитоме проводили заточку блоков для последующей ультрамикротомии с помощью стеклянных ножей на ультратоме LKB-V. Сетки с ультратонкими срезами контрастировали 10 минут в 2% растворе уранилацетата, затем 5 минут в растворе цитрата свинца и исследовали в электронном микроскопе Jem-100SX.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сканирующая электронная микроскопия поверхности биоптата. При просмотре поверхности слизистого слоя биоптата, обращенного в полость пищевода, в сканирующем электронном микроскопе выявили следующие друг за другом участки: 1) с интактной поверхностью, имеющей вид плотно расположенных, сильно извилистых, невысоких гребневидных складок, лишенных грибов, бактерий и вирусов ($\approx 5\%$ от общей площади биоптата) (Рис. 1а); 2) с вышеописанным микрорельефом поверхности, но редкими одиночными, продольно ориентированными дрожжевыми клетками гриба, сохраняющими эллипсоидную форму, но имеющими слегка (Рис. 1б) либо сильно деформированные очертания поверхности клеточных стенок и ростковые трубки, полностью погруженные в слизистый слой. Здесь также выявили многочисленные поверхностные или в разной степени погруженные бактерии и редко – скопления из небольшого числа (от 2 до 6) палочковидных (в среднем, $9,7 \times 0,33$ мкм) вирусоподобных частиц ($\approx 5\%$ от общей площади среза, Рис. 1в); 3) с неровной поверхностью (Рис. 1г), целостность которой разрушена ввиду присутствия многочисленных поверхностных и полупогруженных дрожжевых клеток гриба (часть которых имела в разной степени де-

формированные клеточные стенки), палочковидных бактерий разной протяженности и толщины, часто находящихся в довольно плотном контакте с первыми (Рис. 1д). Также можно было редко наблюдать немногочисленные (от 1 до 3) скопления разрушающихся вирусоподобных частиц. Площадь описанного участка поверхности эпителия пищевода составляла $\approx 10\%$; 4) с сильно деформированной (с элементами десквамации собственно поверхности эпителия, Рис. 1е) поверхностью слизистого слоя, обширными скоплениями бактерий, умеренным количеством одиночных, иногда почкующихся дрожжевых (Рис. 1ж) клеток гриба ($\approx 10\%$ от общей площади среза); 5) с полностью разрушенной поверхностью слизистого эпителия пищевода ($\approx 60\%$ от общей площади среза, Рис. 1з,и), остатки которого и более глубоко лежащих тканей его были «перемешаны» со скоплениями бактерий, умеренным количеством одиночных нитей мицелия разной протяженности (без признаков деформации) и редкими одиночными дрожжевыми клетками как интактными (судя по их форме и размерам), так и находящимися на разных стадиях старения (Рис. 1и).

Световая микроскопия биоптата слизистый пищевода. При изучении продольных полутонких эпоксидных срезов биоптата, окрашенных толуидиновым синим, выявили участки с отсутствием эпителия и наличие неровного наружного контура. В верхней трети анализируемых срезов были видны темно-синие «прожилки» характерной неправильной формы, представляющие собой скопления большого числа бактерий (Рис. 1л). Сходные, но менее выраженные, скопления бактерий определяли и в более глубоких слоях биоптата. Частота встречаемости и плотность расположения грибных элементов была заметно ниже, чем бактерий. Она была сходной по всей толщине изучаемого фрагмента ткани слизистой оболочки. Округлой ($2,5-3,0$ мкм) и эллипсоидной формы ($1,5-1,7 \times 3,0-3,5$ мкм) дрожжевые клетки гриба (Рис. 1л,м), а также гифы мицелия ($1,7-2,5$ мкм) были легко различимы благодаря наличию практически черной окраски (Рис. 1м).

Культурально-морфологические исследования. При помещении одного из биоптатов в чашку Петри на поверхность агара Сабуро с глюкозой отмечали рост колонии, которая через 7 дней после посева достигала в диаметре 2,7 см. Полученная колония – светло-кремовая, гладкая, блестящая, пастообразная, с четко очерченным периферическим, слегка складчатым ободком, шириной 3 мм и неровным краем (Рис. 1н). При небольшом увеличении сканирующего электронного микроскопа очевидно, что гриб в условиях культуры формирует характерные кратерообразные скопления, или «ласточки гнезда» — по Н.П. Елинову (Рис. 2а), а не сплошную пленку, как это представляется при визуальном просмотре и, даже, в световом бинокулярном микроскопе.

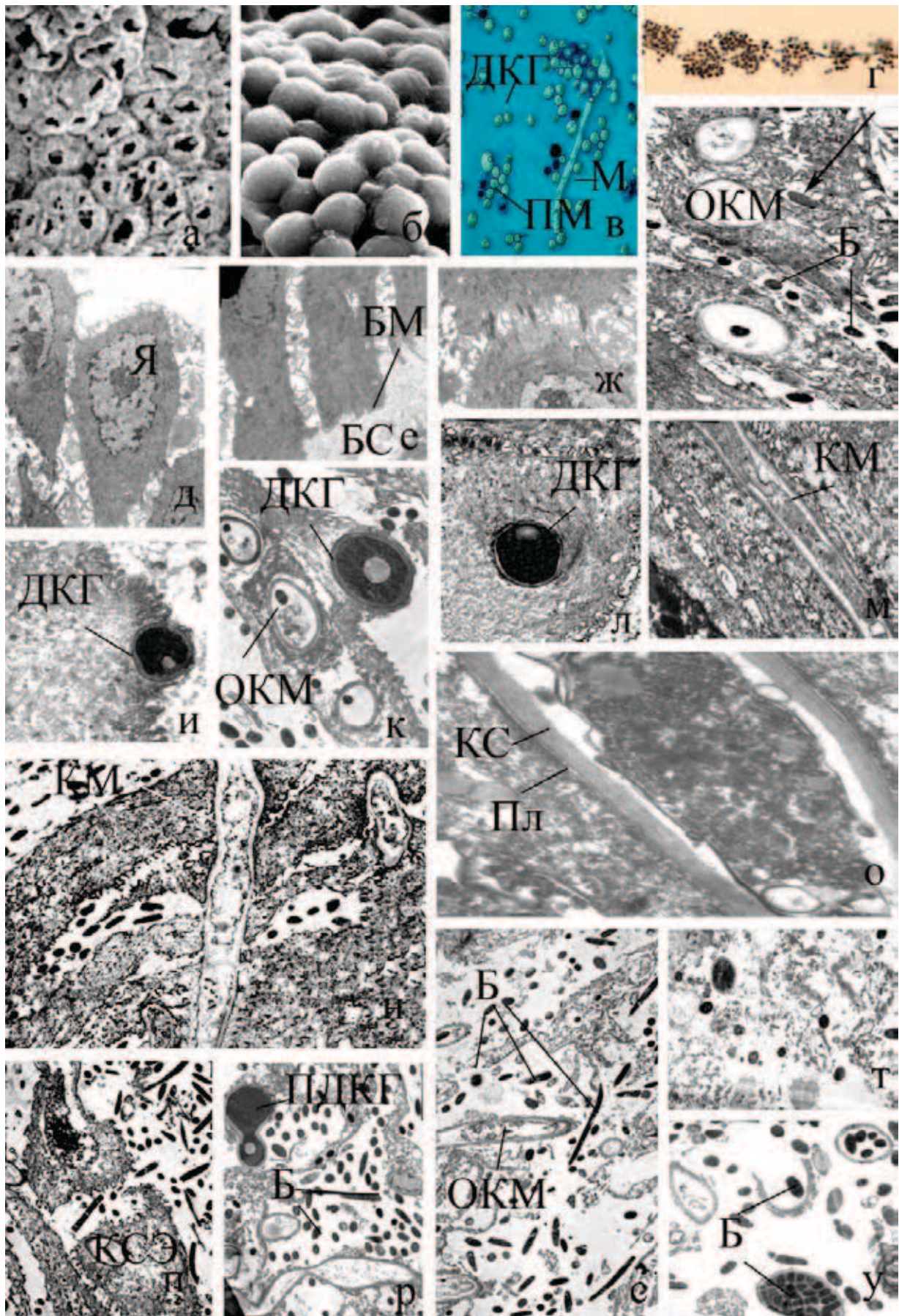


Рис. 2. Сканирующая (а,б), световая (в, г) микроскопия колонии *C. albicans* и трансмиссионная электронная микроскопия эпителия пищевода ВИЧ-инфицированного пациента (д-у). Стрелкой (Рис. 2з) показана бактерия на начальной стадии фагоцитоза клеткой слизистого эпителия.
 Ув.: а - х100; б - 1400; в - х1000; г - х8000; д - х2400; е, т - х3600; ж - 2200; з - х7200; и - х2200; к - х4400; л, м, н - х2900; о - х17000; п - х6200; р, с - х3800; у - х5000.

Культура в световом микроскопе, после окрашивания ее 1%-ным раствором метиленового синего (Рис. 2б), включает одиночные или в небольших группах (округлые либо эллипсоидной формы), иногда почкующиеся дрожжевые клетки, а также тонкие гифы истинного мицелия или, крайне редко, псевдомицелия (Рис. 2в). Последние в тканях пищевода пациента нам выявить не удалось. На полутонких эпоксидных срезах культуры гриба, окрашенных толуидиновым синим, выявили вертициллы шаровидной формы (тип роста *Mycotorula*, Рис. 2г); хламидоспоры не были обнаружены. Таким образом, по особенностям морфологии культуры и составляющих ее клеточных элементов выделенный штамм (РКПГУ-1317) можно идентифицировать как *Candida albicans*.

Просвечивающая электронная микроскопия.

Нам удалось выявить в биоптате, зафиксированном для просвечивающей электронной микроскопии, участок с интактными клетками плоского эпителия (Рис. 2д), непосредственно прилегающий к очагу поражения и соответствующий участку 1 (Рис. 1а), согласно данным сканирующей электронной микроскопии. Клетки эпителия имели расширенную апикальную (Рис. 2д) и суженную базальную части (Рис. 2е). Собственно основание клеток слабо извилистое (Рис. 2е), иногда практически ровное, упиралось в тонкую базальную мембрану умеренной электронной плотности. За последней следовала тонко-фибриллярный базальный слой.

В центре апикальной части клетки наблюдали одно крупное (1,0x0,5 мкм) ядро, локализующееся продольно и занимающее основной ее объем. Нуклеоплазма плотная, с умеренным содержанием конденсированного хроматина, глыбки которого, с одной стороны, были приурочены к ядерной оболочке, создавая подобие ободка, а с другой, равномерно распределены по площади среза ядра. Ядрышко одно, довольно крупное (0,4 мкм), эксцентричное, либо локализованное в центре ядра, довольно плотное, с неровным контуром. Митохондрии мелкие (0,2-0,3 мкм), редкие, равномерно распределены по площади среза клетки. Преобладающим компонентом цитоплазмы были скопления цистерн гранулярного и агранулярного эндоплазматического ретикулама, располагающиеся параллельно относительно друг друга и формирующие «обкладку» вокруг ядра. Вакуоли встречали как исключение, одиночные, мелкие, в основном светлые, реже – с темными включениями разной морфологии. Запасные вещества наблюдали крайне редко в виде мелких одиночных липидных капель электронной плотности. Цитозоль плотный, содержал в умеренном числе свободные рибосомы и многочисленные пучки темных микрофибрилл, разной протяженности (0,10-0,30 мкм) и толщины (0,09-0,35 мкм), равномерно расположенные на площади среза клетки. Клетки слизистого эпителия пищевода имели трехслойную асимметричную плазмалемму, невысокие (0,10-0,15 мкм) тонкие (0,05-0,07 мкм) складки которой в апексе формировали, как видно

в сканирующем электронном микроскопе, характерный рисунок поверхности слизистого слоя, непосредственно обращенного в просвет пищевода. В верхней расширенной 2/3 части клеток была хорошо развита система латеральных межклеточных контактов, четко выявляемая на поперечных срезах анализируемого слоя (Рис. 2ж) и перемежающаяся со складками плазмалеммы. Основание клеток эпителия, упирающееся в базальный слой и базальную мембрану, также иногда формировало складки плазмалеммы, однако более протяженные (0,3-0,5 мкм) и толстые (0,15-0,25 мкм), чем в апексе и латеральных участках клетки. Толщина межклеточного просвета составляла, в среднем, 0,2 мкм. Оно светлое, со скоплениями тонко-фибриллярного вещества разнообразной формы и размеров; бактерии, элементы гриба и вирусоподобные частицы в межклеточном пространстве отсутствовали.

Таким образом, судя по ультраструктуре, клетки эпителия, непосредственно прилегающие к пораженному участку пищевода (включая зону межклеточных контактов), имели вид интактных и не проявляли деструктивных признаков ультраструктуры.

По степени сохранности ультраструктуры, вслед за вышеописанным участком, выявляли следующие очаги поражения: 1) участки 2 и 3 (согласно данным сканирующей электронной микроскопии) с довольно хорошо сохранившимися клетками эпителия; 2) участок 4 с умеренно сохранившимися клетками эпителия; 3) участок 5 с сильно деградированными и полностью отмершими клетками эпителия.

Участки 2 и 3. Клетки слизистого эпителия теряли присущую им форму (Рис. 2з,-м), между ними отмечали сильно расширенные, часто лишенные морфологических элементов межклеточные контакты, и заполненные многочисленными бактериями (Рис. 2з,и), либо, напротив, сильно суженные (Рис. 2л) межклетники без каких-либо инфекционных структур. На поверхности апикальной и латеральной частей клеток еще встречали складки плазмалеммы, однако они были редкие, невысокие и часто сильно видоизмененной формы. Базальная мембрана полностью разрушена; вместо базального слоя выявляли небольшие по объему скопления тонко-фибриллярного материала, которые ранее его составляли. Клетки эпителия различались между собой по степени сохранности ядра, цитозоля и органелл. В клетках, лишенных цитозоля, выявляли ядра, тогда как митохондрии обычно отсутствовали, либо, если встречались, то проявляли деструктивные признаки – они были гипертрофированы, лишены матрикса и часто крист.

Только в этом участке биоптата пищевода нам удалось наблюдать последовательные картины фагоцитоза дрожжевых клеток (Рис. 2и-л,о) гриба и контакта клеток истинного мицелия с клетками эпителия. Вблизи таких зон цитоплазма имела густо расположенные скопления микрофибрилл (Рис. 2л), сократительная активность которых, по-видимому, в норме выполняла моторную функцию клеток сли-

зистого эпителия, а в описываемом случае вносила свою роль в «захвате» и последующем более глубоком «погружении» элементов гриба и их фиксации в содержимом клеток эпителия. Также в цитоплазме последних можно было видеть от 1 до 4-5 (Рис. 2з,к,л,м) клеток септированного мицелия диаметром 1,5-2,0 мкм, часто без содержимого, а также с разрушающимся содержимым и скоплениями бактерий. Нередко отмечали картины контакта одной гифы мицелия одновременно с 4-6 клетками эпителия (Рис. 2н). При этом клетки мицелия были окружены плазмалеммой клетки эпителия (Рис. 2о) и находились с ней в плотном контакте. Реже выявляли картины фагоцитоза одиночных бактерий клетками эпителия (Рис. 2з, бактерия показана стрелкой). Одиночные бактерии всегда присутствовали внутри клеток эпителия и даже в содержащихся в них отмирающих клетках мицелия (Рис. 2з,к), однако массовое их появление было отмечено после разрыва плазмалеммы.

Участок 4. Клетки слизистого эпителия имели неправильную форму, просветы межклетников еще более увеличились (Рис. 2п). Для них было характерно наличие гипертрофированного ядра неправильной формы, без нуклеоплазмы и с хроматином в виде крупных бесформенных скоплений высокой электронной плотности. В цитоплазме клеток цитозоль и оформленные органеллы отсутствовали, отмечали скопления микрофибрилл и тонко-гранулярного материала разного объема и электронной плотности. Также наблюдали фагоцитированные и разрушающиеся дрожжевые клетки гриба и гифы мицелия.

Участок 5. Выявили сильно деформированные фрагменты (еще окруженные отрезком плазмалеммы) клеток эпителия (Рис. 2р,с), между которыми очевидны крупные межклетники, заполненные многочисленными бактериями, дрожжевыми клетками (иногда почкующимися), а также полностью отмершие клетки мицелия, часто содержащие обрывки мембран и скопления фибриллярного материала. В содержимом разрушающихся клеток эпителия встречали многочисленные бактерии, которые завершали деструкцию их содержимого и поглощали продукты распада. Часто бактерии наблюдали в разрушающихся и разрушенных (без содержимого) дрожжевых клетках гриба и гифах мицелия (Рис. 2у), где они интенсивно размножались, практически полностью заполняя просвет некогда живых клеток. Последующие утоньшение и разрыв клеточной стенки приводили к их освобождению. В описанных участках бактерии преобладали, однако число их заметно снижалось (Рис. 2т) в тех зонах, где полностью отсутствовали разрушающиеся клетки эпителия и элементы гриба.

Специально следует остановиться на анализе снимков поверхности, а также тонкого строения клеточных стенок развивающихся дрожжевых клеток гриба и гиф мицелия. Дочерние клетки почкующихся (Рис. 1ж) и растущих (Рис. 1г) дрожжевых клеток гриба *in vivo* имели гладкую поверхность, тогда как в зре-

лых – грубо-складчато-ячеистую (Рис. 1д,3а) благодаря присутствию внеклеточной слизи. Присутствие последней на поверхности дрожжевых клеток гриба, выращенных *in vitro*, также очевидно (Рис. 2б). Слизь, безусловно, способствует усилению адгезивных свойств дрожжевых грибов в период их контакта с поверхностью клеток эпителия пищевода, а также помогает им формировать в условиях культуры своего рода биопленку, характерную для этого вида морфологии (Рис. 2а). Поверхность гиф мицелия выглядела гладкой, лишь в области расположения септ по всему их периметру можно было наблюдать небольшое углубление (Рис. 3б). Дрожжевые клетки гриба, по сравнению с гифами мицелия, имели более электронно-плотные стенки. Строение их было идентичным как в клетках, локализованных внутри эпителиоцитов, так и вне их. Они двухслойные (Рис. 3в), с внутренним (цифра 1, Рис. 3в) более широким слоем (0,22-0,27 мкм), состоящим из плотно расположенных гранул, и наружным более тонким (0,06-0,09 мкм), темным и гомогенным слоем (цифра 2, Рис. 3в). Иногда между клеточной стенкой фагоцитированной или находящейся на разных стадиях этого процесса дрожжевой клеткой гриба и плазмалеммой клетки слизистого эпителия можно было наблюдать светлое аморфное «гало» (Рис. 3г), равномерное по толщине (0,3-0,4 мкм) и повторяющее форму первой. Интегральной частью клеточной стенки дрожжевых клеток *S. albicans* был так называемый «рубчик» (Рис. 3ж) диаметром в 0,8 мкм. Число рубчиков в пересчете на одну клетку варьировало от 1-го до 3-х и соответствовало количеству сформированных дочерних клеток гриба. На продольных ультратонких срезах рубчика видно, что он имел слегка выпуклую форму и представлял собой фрагмент собственно клеточной стенки, окруженный светлым ободком толщиной 0,05 мкм (показан стрелками, Рис. 3ж), присутствие которого позволяло ему легко отделяться от клеточной стенки, облегчая рост ростковой трубки. Остается открытым вопрос о таксономическом значении тонкого строения рубчика на уровне рода *Candida*; этот вопрос нуждается в дальнейшей разработке.

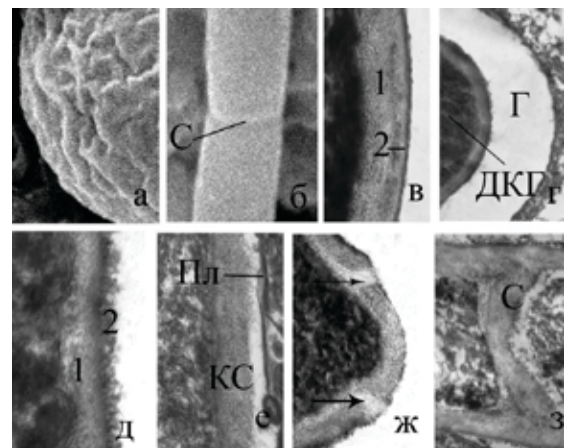


Рис. 3. Сканирующая (а, б) и трансмиссионная (в-з) электронная микроскопия дрожжевых клеток (а, в, г, ж) и гиф мицелия (б, д, е) *S. albicans*. Ув.: а, б – х 6000; в, д-з – х 17000; г – х 11000

Клеточные стенки гиф истинного мицелия, расположенные вне клеток слизистого эпителия, имели двухслойное строение (Рис. 3д): с внутренним более толстым (0,20-0,25 мкм) слоем умеренной электронной плотности, гранулярной структуры (цифра 1, Рис. 3д) и наружным более тонким (0,08-0,12 мкм), темным, рыхло-фибрилярным слоем (цифра 2, Рис. 3д), имеющим вид «бахромы». Последний слой в составе стенки гиф мицелия, находящихся в контакте с эпителиоцитом, отсутствовал (Рис. 3е). В просвете гиф мицелия выявляли трехслойные (со светлым аморфным внутренним слоем) клиновидные септы (Рис. 3з), толщина которых вблизи латеральных клеточных стенок, в среднем, составляла 0,33 мкм, а вблизи септальной поры, соответственно, 0,16 мкм.

Полученными в настоящей работе данными подтверждены исследования других авторов [2,4 и др.] о том, что основным этиологическим фактором кандидоза при ВИЧ-инфекции и в ее отсутствии [5] является *C. albicans*. В нашем случае, микогенная инфекция была сопряжена с бактериальной, что также описано для такого рода пациентов [6, 7]. Вирусоподобные частицы мы обнаружили только на поверхности слизистой оболочки пищевода; они не принимали непосредственного участия в развитии инфекционного процесса, как это было показано в других работах, характеризующих ВИЧ-инфицированных пациентов [6, 8 и др.].

Деструктивные изменения клеток слизистого эпителия пищевода у ВИЧ-инфицированного пациента носили тотальный характер, хотя степень и глубина этих изменений в пределах анализируемых биоптатов имела не мозаичный, а последовательный (зональный) характер, что и позволило нам, при совместном использовании современных методов сканирующей и трансмиссионной электронной микроскопии, довольно четко выделить в них соответствующие участки и описать особенности инфекционного процесса, вызванного *C. albicans* и сопутствующей бактериальной микробиотой.

В изученных фрагментах слизистой оболочки пищевода ВИЧ-инфицированного пациента мы не нашли клеток иммунной системы как в очагах поражения, так и вне их, обычно участвующих в элиминации элементов грибного патогена [9 и др.]. В нашем материале в этот процесс были вовлечены клетки собственно слизистого эпителия. Ранее в экспериментах была показана способность культуры эпидермальных клеток пищевода фагоцитировать клетки *C. albicans* [10]. Отметим, что с помощью сканирующей электронной микроскопии поверхности слизистой оболочки пищевода при кандидозе у пациентов без ВИЧ-инфекции удалось выявить не только микроорганизмы, но и лейкоциты, мигрирующие через межклеточные контакты [11]. Общеизвестно, что при ВИЧ-инфекции возникает вторичная иммунная недостаточность, выражающаяся в нарушении функции фагоцитов и возможном развитии кандидоза пищевода, что для таких пациен-

тов является маркером перехода болезни в стадию синдрома приобретенного иммунодефицита [2]. Нам не удалось наблюдать картин колонизации в системе «гриб→поверхность клеток эпителия». Однако нельзя исключить того факта, что при полном отсутствии или подавленной функции клеток иммунной системы у ВИЧ-инфицированного пациента возможна инициация инфекционного процесса с участием только одиночных прорастающих клеток *C. albicans*, что мы и наблюдали.

При анализе серийных ультратонких срезов биоптата показано, что гифы мицелия, вплоть до полного отмирания клеток слизистой оболочки пищевода, были «обернуты» плазмалеммой клетки эпителия (часто нескольких) и располагались в глубине клетки, а не продырявливали ее плазмалемму. Иными словами, взаимоотношения клеток эпителия с гифами истинного мицелия происходили по типу «частичного» фагоцитоза, обусловленного значительной протяженностью гиф мицелия и невозможностью поглотить их полностью намного более мелкими клетками первого. Очевидно, что в исследуемом материале деструктивные изменения содержимого клеток слизистой оболочки пищевода происходили под влиянием токсинов гриба, способных проникать в цитоплазму первых через плазмалемму в зоне их плотного контакта. Первыми из компонентов клеток слизистой оболочки пищевода деструктивным изменениям подвергались митохондрии, затем полностью исчезал цитозоль, нуклеоплазма, хроматин ядер собирался в бесформенные сгустки высокой электронной плотности. Последующий разрыв ядерной оболочки приводил к нарушению морфологической целостности ядра и освобождению его содержимого внутрь клетки. В разрушающихся клетках эпителия наиболее долго можно было наблюдать сильно деформированные и лишенные нуклеоплазмы ядра, а также массивные скопления нитей микрофибрилл, в основном, расположенные вблизи элементов гриба.

Наши данные не совпадают с мнением других авторов [12 и др.], согласно которому именно факт проникновения гиф мицелия в цитоплазму клеток слизистой оболочки (влагилице мышей, экспериментальный кандидоз) приводит к гибели последних.

В исследованных биоптатах представители бактериобиоты доминировали над элементами гриба, которые, в основном, были представлены гифами мицелия. На начальных и более поздних стадиях инвазии гриба бактерии в большом числе выявляли как на поверхности пищевода, так и в его толще; они полностью утилизировали продукты распада не только клеток собственно эпителия, но и мицелия гриба. Очевидно, что начальные стадии развития смешанной инфекции проходили с участием ростковых трубок дрожжевых клеток гриба, тогда как тотальное разрушение содержимого клеток плоского эпителия пищевода и подлежащих участков проходило с помощью гиф мицелия. Представители бактериальной микробиоты проникали внутрь тканей

пищевода по системе межклетников, с ослабевающей или в разной степени разрушенной системой латеральных межклеточных контактов (Рис. 2з, и). Бактерии доводили «до конца» начатые элементами гриба деструктивные процессы в клетках слизистого эпителия, с одной стороны, а также в содержимом разрушающихся клеток *C. albicans*, с другой.

Таким образом, проведенными исследованиями показано, что в слизистой оболочке пищевода ВИЧ-инфицированного пациента кандидоз носил характер не моноинфекции, а микст-инфекции с участием бактериобиоты. Ранее в ряде работ также было продемонстрировано участие бактерий в развитии кандидозного поражения слизистой оболочки пищевода как у обычных [13], так и у ВИЧ-инфицированных пациентов [14,15]. Очевидна целесообразность дальнейших микробиологических исследований, уточняющих видовую принадлежность бактериобиоты и ее патогенетическую значимость при кандидозе пищевода.

Мы считаем актуальным продолжить начатые ис-

следования в сравнительном аспекте и, по возможности, выявить характерные черты течения инфекционного процесса (включая его мониторинг в ходе лечения пациента) у лиц с другими видами патологий и без нее, особенно, в тех случаях, когда видовой состав микробиоты более разнообразен и сопряжен с участием других видов рода *Candida* [16] и/или других родов, в том числе мицелиальных грибов [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Электронную микроскопию можно рассматривать в качестве дополнительного экспресс-метода диагностики кандидоза пищевода, в случаях, требующих уточнения особенностей патогенеза, в том числе определения сопутствующей бактериальной и/или вирусной инфекции, а также выяснения общей картины взаимоотношений компонентов смешанной микробиоты на разных стадиях инфекционного процесса и доли участия каждого из них в микст-инфекциях подобного рода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ганковская О.А., Блинкова Л.П., Лавров В.Ф. Изучение in vitro факторов врожденного иммунитета в защите от инфекции, вызванной *Candida albicans* // Тез. докл. второго Всерос. съезда микологов России «Современная микология в России». – М., 2008. – С. 485-486.
2. Караев З.О., Лебедева Т.Н. Патогенез кандидоза и аллергии к грибам рода *Candida*. – Баку: Тэбиб. – 2007. – 215 с.
3. Степанова А.А., Синицкая И.А. Ультраструктура клеток *Aspergillus niger*. Вегетативный мицелий // Проблемы мед. микологии. – 2003. – Т. 5, №4. – С. 32-39.
4. Мозжерова М.А., Колупаев В.Е., Локишина Р.И. Определение видового спектра *Candida* spp. – возбудителей орофарингеального кандидоза у ВИЧ-инфицированных пациентов // Проблемы мед. микологии. – 2010. – Т.12, №2. – С. 113-114.
5. Мелехина Ю.И., Фролова Е.В., Учеваткина А.Е. и др. Иммунологические и иммуно-гистологические особенности рецидивирующего кандидоза пищевода у больных без ВИЧ-инфекции пациентов // Проблемы мед. микологии. – 2010. – Т.12, №2. – С. 111-112.
6. Wilcox C.M., Schwartz D.A. Endoscopic-pathologic correlates of *Candida* esophagitis in acquired immunodeficiency syndrome // Dig. Dis. Sci. – 1996. – Vol. 41, №7. – P. 1337-1345.
7. Rossit A.R., de Almeida M.T., Nogueira C.A., et al. Bacterial, yeast, parasitic and viral enteropathogens in HIV-infected children from São Paulo State, Southeastern Brazil // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 57, №1. – P. 59-66.
8. Vidal A.P., Pannain V.L., Bottino A.M. Esophagitis in patients with acquired human immunodeficiency syndrome: an histological and immunohistochemistry study // Arq. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 44, №4. – P. 309-314.
9. d Ostiani C.F., Del Sero G., Bacci A., et al. Dendritic cells discriminate between yeasts and hyphae of the fungus *Candida albicans*. Implications for initiation of T helper cell immunity in vitro and in vivo // J. Exp. Med. – 2000. – Vol. 191, №10. – P. 1161-1167.
10. Csató M., Bozóky B., Hunyadi J., Dobozy A. *Candida albicans* phagocytosis by separated human epidermal cells // Arch. Dermatol. Res. – 1986. – Vol. 279, №2. – P. 136-139.
11. Zhavoronkov A.A., Rostovshchikov A.S., Sakhirov N. Ultrastructure of the surface of the epithelial layer in esophagitis // Arkh. Patol. – 1986. – Vol. 48, №12. – С. 29-35.
12. Быков В.А., Хохлов С.Е. Патогенез кандидоза слизистых оболочек (ультраструктурный анализ) // Вест. Дермат. и венер. – 1986. – Vol. 12. – P. 9-14.
13. Wilcox C.M., Schwartz D.A. Endoscopic-pathologic correlates of *Candida* esophagitis in acquired immunodeficiency syndrome // Dig. Dis. Sci. – 1996. – Vol. 41, №7. – P. 1337-1345.
14. Rossit A.R., de Almeida M.T., Nogueira C.A., et al. Bacterial, yeasts, parasitic, and viral enteropathogens in HIV-infected children from São Paulo State, Southeastern Brazil // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 57, №1. – P. 59-66.
15. Marrie T.J., Costerton J.W. The ultrastructure of *Candida albicans* infections // Can. J. Microbiol. – 1981. – Vol. 27, №11. – P. 1156-1164.
16. Cartledge J.D., Midgley J., Gazzard B.G. Non-albicans oral candidosis in HIV-positive patients // J. Antimicrob. Chemother. – 1999. – Vol. 43, №3 – P. 419-422.
17. Мозжерова М.А., Колупаев В.Е., Локишина Р.И. Определение видового спектра *Candida* spp. – возбудителей орофарингеального кандидоза у ВИЧ-инфицированных пациентов // Проблемы мед. микологии. – 2010. – Т.12, №2. – С. 113-114.

Поступила в редакцию журнала 21.02.2011

Рецензент: Митрофанов В. С.

XIX КОНГРЕСС ЕВРОПЕЙСКОЙ АКАДЕМИИ ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ (EADV)

¹Медведева Т.В. (врач-дерматовенеролог)*, ²Леина Л.М. (доцент кафедры)

¹НИИ медицинской микологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования; ² кафедра кожных и венерических болезней Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, Россия

© Медведева Т.В., Леина Л.М., 2011

THE 19TH CONGRESS OF EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY AND VENEROLOGY

¹Medvedeva T.V. (dermatovenereologist),
²Leina L.M. (associate professor of chair)

¹ Kashkin Research Institute of Medical Mycology SEI APE SPb MAPE; ² Chair of Skin and Venereal Diseases of State Pediatric Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia

© Medvedeva T.V., Leina L.M., 2011

С 6 по 10 октября 2010 года в Гетеборге (Швеция) проходил 19 Конгресс Европейской Академии дерматологии и венерологии (EADV). Это второй Конгресс EADV, местом проведения которого была Скандинавия. Гетеборг по праву считают второй неформальной столицей Швеции, отчасти благодаря многочисленным международным конференциям и выставкам-ярмаркам, проходящим в помещении выставочного центра Svenska Massan (фото 1).

В заседаниях приняло участие около 7000 человек (дерматовенерологов, медицинских сестер и спонсоров) из 104 стран мира. На Конгрессе обсуждали последние тенденции в диагностике и лечении кожных и венерических заболеваний. Программа конгресса включала 18 лекций, 50 симпозиумов, мастер-классы, обучающие курсы. Было представлено 1046 постерных докладов, посвященных клинической и экспериментальной дерматовенерологии.

* Контактное лицо: Медведева Татьяна Владимировна
Тел.: (812) 303-51-41



Фото 1. Здание выставочного центра Svenska Massan

Европейская Академия дерматологии и венерологии (EADV) была основана в октябре 1987 года. Первый конгресс EADV с большим успехом был проведен во Флоренции в сентябре 1989 года, среди участников было свыше 1000 человек. В последние годы количество участников конгрессов EADV превышает 6000 человек, что является наглядным свидетельством устойчивого интереса к проблемам, обсуждаемым на этом форуме.

На церемонии открытия с приветственным словом выступил президент 19 Конгресса EADV профессор Olle Larko (фото 2), который сообщил, что дерматология и венерология в Швеции имеет более чем 100-летние традиции, а клинические исследования, проводимые в этой стране, очень высокого класса.

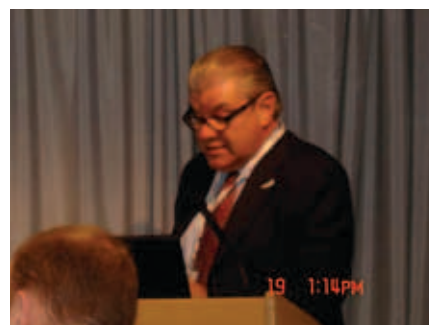


Фото 2. Президент 19 Конгресса EADV профессор Olle Larko

На пресс-конференции, состоявшейся 8 октября 2010 года, были определены следующие ключевые направления работы Конгресса: новые методики диагностики рака кожи, вопросы раннего определения ВИЧ-инфекции, современные возможности использования в косметологии ботулотоксина, а также роль стволовых клеток в лечении кожных заболеваний.

В рамках Конгресса прочитано 9 пленарных лекций, которые привлекли большое внимание. Одна

из наиболее интересных лекций была представлена В. Diffey (Ньюкасл, Великобритания) – «Солнце, витамин Д и кожа». Большой интерес вызвала лекция U. Jarpes (Германия), посвященная мультирезистентным бактериям.

Вопросам медицинской микологии на 19 Конгрессе EADV был посвящен обучающий курс «Микология», в рамках которого рассматривали базовые аспекты знаний в данной области медицины, а также симпозиум «Терапевтические успехи в микологии». В целом ряде других мероприятий форума также были представлены доклады по микологии. Вопросам распространенности и повышения эффективности терапии грибковых заболеваний было посвящено 12 постерных докладов.

Наибольший интерес вызвал симпозиум «Терапевтические успехи в микологии», на котором обсуждали вопросы диагностики и лечения дерматомикозов, малассеозиозов кожи и новые возможности терапии грибковых заболеваний кожи. В докладе председателя данного симпозиума J. Faergemann (Гетеборг, Швеция) о роли дрожжеподобных грибов рода *Malassezia* в развитии кожных заболеваний было уделено внимание таким терапевтическим средствам для наружного лечения малассеозиозов, как пропиленгликоль, сульфид селена, цинка пиритион и сукцинат лития, а также обсуждены дозы системных антифунгальных препаратов итраконазола и флуконазола, эффективных для лечения и профилактики данной группы заболеваний.

Доклад известного миколога R.J. Нан (Лондон, Англия) был посвящен новейшим средствам антифунгальной терапии, в частности, препарату «Му-

cograb» из группы так называемых «биолоджиков», эффективных в отношении *Candida* sp. и *Cryptococcus neoformans* в условиях *in vitro*, а также появлению клотримазола для перорального применения.

В сообщении В. Sigurgeirsson (Рейкьявик, Исландия) была убедительно продемонстрирована эффективность сочетанного использования тербинафина и наружного антимикотического средства аморолфина для лечения онихомикозов, а также обращено внимание на необходимость учета прогностических факторов при оценке возможной комбинированной терапии данной нозологической формы.

В сообщении молодой исследовательницы D.M. Saundes (Копенгаген, Дания) была представлена этиологическая структура инфекций, вызываемых грибами – дерматомицетами в Дании за последние 10 лет. Интересной была информация о случае микроспории, вызванной таким редким возбудителем, как *Microsporum persicolor*. Докладчица отметила тенденцию увеличения удельного веса антропофильных дерматомицетов (*Trichophyton violaceum*, *Microsporum audouinii*) в развитии микозов волосистой части головы на территории Дании за последнее десятилетие.

В докладе R.Nowicki (Гданьск, Польша) была проанализирована этиологическая структура различных грибковых заболеваний в г. Гданьске с 1989 по 2008 г. у 50 000 пациентов, среди которых было выявлено 9261 случай микотических заболеваний, в том числе 4806 больных с дерматомикозами.

Проведение очередного XX Конгресса EADV запланировано в Лиссабоне (Португалия) в 2011 году.



АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ АВТОРОВ ТОМА 12 (2010 ГОД), №№ 1-4

| | № | Стр. |
|--|---|-------|
| Аак О.В. , см. Соболев А.В. | 2 | 133 |
| Аак О.В. , см. Фролова Е.В., Учеваткина А.Е., Филиппова Л.В., Шкоруба М.Л., Гулордава М.Д., Белова С.Г. | 2 | 139 |
| Абидова З.М. , Икрамова Н.Д. Иммунокорригирующая терапия больных микозом стоп с применением Вобэнзима* | 1 | 15-19 |
| Абидова З.М. , Карабаева И.Т., Извекова О.В. Состояние иммунной реактивности у больных микроспорией. | 1 | 20-23 |
| Авалуева Е.Б. , Шевяков М.А., Успенский Ю.П., Нилова Л.Ю., Жигалова Т.Н., Суворова М.А., Матвеева Н.В. Кандидозный дисбиоз и адгезивные свойства <i>Candida spp.</i> у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. | 1 | 10-14 |
| Авдеенко Ю.Л. , см. Мелехина Ю.Э., Фролова Е.В., Учеваткина А.Е., Филиппова Л.В., Выборнова И.А., Цинзерлинг В.А., Шевяков М.А., Васильева Н.В., Клишко Н.Н. | 2 | 111 |
| Аверьянова М.Ю. , см. Попова М.О., Зубаровская Н.И., Вавилов В.Н., Волкова А.Г., Борзова Ю.В., Хостелиди С.Н., Клишко Н.Н., Афанасьев Б.В. | 2 | 128 |
| Агаева Н.А. Состояние иммунной реактивности организма при челюстно-лицевом актиномикозе | 2 | 59 |
| Агаева Н.А. , Азизов Р.Ф. Микробиота у больных с хроническими воспалительными заболеваниями пародонта | 2 | 59 |
| Азизов Р.Ф. , см. Агаева Н.А. | 2 | 59 |
| Алатырева Н.Ф. , см. Сергеев В.И., Кудрявцева Л.Г., Головенкина А.Ю., Александрова Г.А. | 2 | 29-31 |
| Албегова Д.М. , Шевяков М.А., Сайденова М.С., Иншаков Л.Н. Эндоскопическая диагностика кандидоза верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных пожилого и старческого возраста | 2 | 60 |
| Александрова Г.А. , см. Крылова И.О., Семериков В.В., Кирьянова И.Н., Злыгостева М.В. | 2 | 102 |
| Александрова Г.А. , см. Сергеев В.И., Кудрявцева Л.Г., Головенкина А.Ю., Алатырева Н.Ф. | 2 | 29-31 |
| Алексеев Р.Д. , см. Заславский Д.В., Оловянишников О.В., В. Куликова С.Ю., Власова М.В. | 2 | 88 |
| Алешукина А.В. , см. Голошва Е.В. | 2 | 78 |
| Алимкулова А.И. , см. Карибаева А.Т., Аскарова Г.К. | 2 | 93 |
| Амакджанов М.Р. , см. Касымов О.И., Таджибаев У.А. | 2 | 96 |
| Ананьева Е.П. , см. Кожемякина Н.В., Гурина С.В. | 1 | 27-30 |
| Антонов В.А. , см. Вьючнова Н.В., Ткаченко Г.А., Гришина М.А., Савченко С.С., Липницкий А.В. | 2 | 74 |
| Антропова А.Б. , Биланенко Е.Н., Мокеева В.Л., Чекунова Л.Н., Желтикова Т.М. Микробиота – источники аллергенов в жилых помещениях различных регионов | 2 | 60 |
| Анчупане И.С. , см. Колонтая И.Я., Милтиньш А.П. | 2 | 100 |
| Анчупане И.С. , см. Милтиньш А.П., Милтиньш В.А., Колонтая И., Ильина В.Я. | 2 | 147 |
| Аравийский Р.А. , см. Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В., Козлова Я.И., Попова М.О., Чернопятава Р.М., Богомолова Т.С., Цинзерлинг В.А., Колбин А.С., Бойченко Э.Г., Зубаровская Н.И., Медведева Н.В., Подольцева Э.И., Климович А.В., Клишко Н.Н. | 2 | 141 |
| Арзуманян В.Г. , Ожован И.М., Наумова Е.С., Наумов Г.И. Генетическая детерминация киллерной активности у <i>Malassezia spp.</i> | 2 | 61 |
| Аскарова Г.К. , см. Карибаева А.Т., Алимкулова А.И. | 2 | 93 |
| Афанасьев Б.В. , см. Попова М.О., Зубаровская Н.И., Вавилов В.Н., Волкова А.Г., Аверьянова М.Ю., Борзова Ю.В., Хостелиди С.Н., Клишко Н.Н. | 2 | 128 |
| Байдусенова А.У. , см. Карибаева А.Т. | 2 | 94 |
| Байрамов Р.Б. , см. Сафаров А.М., Гурбанова С.Ф. | 4 | 31-34 |
| Баранова Е.В. , Полякова А.В. Антагонистическая активность <i>Pseudomonas aureofaciens</i> к плесневым грибам | 2 | 62 |
| Баранцевич Е.П. , см. Иванова Л.В., Гоик В.Г., Жиховский С.В., Шляхто Е.В. | 2 | 90 |
| Батпенова Г.Р. , см. Джетписбаева З.С. | 2 | 82 |
| Батпенова Г.Р. , Таркина Т.В., Котлярова Т.В. Случай распространенного отрубевидного лишая у больного конглобатными акне и жирной густой себореей | 2 | 62 |
| Бахметьев А.А. Низкоинтенсивная лазерная терапия в лечении онихомикозов | 2 | 63 |
| Бахметьев А.А. , см. Новикова Л.А., Бахметьева Т.М. | 2 | 120 |
| Бахметьева Т.М. , см. Новикова Л.А. | 2 | 118 |
| Бахметьева Т.М. , см. Новикова Л.А. | 2 | 119 |
| Бахметьева Т.М. , см. Новикова Л.А., Бахметьев А.А. | 2 | 120 |
| Баязитова Л.Т. , см. Лисовская С.А., Глушко Н.И., Халдеева Е.В. | 2 | 107 |
| Белова С.Г. , см. Фролова Е.В., Аак О.В., Учеваткина А.Е., Филиппова Л.В., Шкоруба М.Л., Гулордава М.Д. | 2 | 139 |
| Беляева Т.Н. , см. Богомолова Т.С., Пинегина О.Н., Скрябина Е.В. | 2 | 67 |
| Беляков Н.А. , см. Жулёв С.Н., Скоромец А.А. | 3 | 20-24 |
| Биккулова Г.Х. , см. Попова Д.Р., Хисматуллина З.Р., Мухамадеева О.Р. | 1 | 31-33 |
| Биланенко Е.Н. , см. Антропова А.Б., Мокеева В.Л., Чекунова Л.Н., Желтикова Т.М. | 2 | 60 |
| Бирюков В.В. , см. Евдокимова О.В., Коноплева В.И., Карпова Т.И., Люлина Е.В., Федотова Г.Н., Родионова Е.А., Ульшина И.А., Бобылева Н.В. | 2 | 83 |
| Бисенова Н.М. , Таркина Т.В., Куанова К.К. Мониторинг микробной колонизации содержимого пустул при акне | 2 | 63 |
| Блинов А.Е. , см. Гурина О.П., Варламова О.Н., Дементьева Е.А., Тимохина В.И. | 2 | 81 |
| Блинова С.М. , см. Боронина Л.Г., Лавриненко Е.В. | 2 | 69 |
| Бобылева Н.В. , см. Евдокимова О.В., Коноплева В.И., Бирюков В.В., Карпова Т.И., Люлина Е.В., Федотова Г.Н., Родионова Е.А., Ульшина И.А. | 2 | 83 |
| Богданов К.В. , Игнатъева С.М. Оптимизация методов выделения ДНК и количественного анализа ДНК-мишени <i>Aspergillus fumigatus</i> с использованием ПЦР в режиме «реального времени» | 2 | 64 |
| Богданов К.В. , см. Пестова Н.Е., Горбунова А.В., Игнатъева С.М. | 2 | 124 |
| Богданов К.В. , см. Пестова Н.Е., Пицик Е.В., Горбунова А.В., Игнатъева С.М. | 2 | 125 |
| Богомолова Е.В. , Васильева Е.К., Гаврилов Ю.М., Панина Л.К., Чубинский-Надеждин И.В. Исследование параметров клеток микромицетов с использованием флуоресцентного детектора субпопуляций клеток ДСКФ-01 | 2 | 65 |
| Богомолова Е.В. , Гаврилов Ю.М., Дмитриев С.П., Доватор Н.А., Панина Л.К. Изменение характера роста диморфных черных дрожжей <i>Rhaeosoccomyces chersonesus</i> в условиях гипогеомагнитного поля | 2 | 66 |
| Богомолова Е.В. , Кирцидели И.Ю. Микромицеты в воздушной среде Санкт-Петербурга | 2 | 66 |
| Богомолова Т.С. , Беляева Т.Н., Пинегина О.Н., Скрябина Е.В. Этиология и лечение грибковых кератитов | 2 | 67 |
| Богомолова Т.С. , см. Борзова Ю.В., Десятик Е.А., Хостелиди С.Н., Попова М.О., Чернопятава Р.М., Игнатъева С.М., Шурпицкая О.А., Колбин А.С., Зюзгин И.С., Зубаровская Н.И., Климович А.В., Васильева Н.В., Клишко Н.Н. | 2 | 68 |
| Богомолова Т.С. , см. Марфенина О.Е., Василенко О.В., Фомичева Г.М., Кулько А.Б. | 2 | 109 |
| Богомолова Т.С. , см. Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В., Козлова Я.И., Попова М.О., Чернопятава Р.М., Аравийский Р.А., Цинзерлинг В.А., Колбин А.С., Бойченко Э.Г., Зубаровская Н.И., Медведева Н.В., Подольцева Э.И., Климович А.В., Клишко Н.Н. | 2 | 141 |
| Бойченко Э.Г. , см. Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В., Козлова Я.И., Попова М.О., Чернопятава Р.М., Богомолова Т.С., Аравийский Р.А., Цинзерлинг В.А., Колбин А.С., Зубаровская Н.И., Медведева Н.В., Подольцева Э.И., Климович А.В., Клишко Н.Н. | 2 | 141 |
| Борзова Ю.В. , Десятик Е.А., Хостелиди С.Н., Попова М.О., Чернопятава Р.М., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М., Шурпицкая О.А., Колбин А.С., Зюзгин И.С., Зубаровская Н.И., Климович А.В., Васильева Н.В., Клишко Н.Н. Хронический инвазивный аспергиллез легких у гематологических больных в Санкт-Петербурге | 2 | 68 |
| Борзова Ю.В. , см. Попова М.О., Зубаровская Н.И., Вавилов В.Н., Волкова А.Г., Аверьянова М.Ю., Хостелиди С.Н., Клишко Н.Н., Афанасьев Б.В. | 2 | 128 |

| | | |
|--|---|-------|
| Борзова Ю.В. , см. Хостелиди С.Н., Козлова Я.И., Попова М.О., Чернопяткова Р.М., Богомолова Т.С., Аравийский Р.А., Цинзерлинг В.А., Колбин А.С., Бойченко Э.Г., Зубаровская Н.И., Медведева Н.В., Подольцева Э.И., Климович А.В., Клишко Н.Н. | 2 | 141 |
| Боронина Л.Г. , Блинова С.М., Лавриненко Е.В. Антибиотикорезистентность <i>Candida</i> spp. из диагностически значимых локусов у детей с онкогематологическими и соматическими заболеваниями | 2 | 69 |
| Босак И.А. , Котрехова Л.П. Действие изоконазола в отношении избранных бактерий. | 4 | 49-51 |
| Босак И.А. , см. Выборнова И.В., Васильева Н.В. | 2 | 73 |
| Босак И.А. , см. Медведева Т.В., Митрофанов В.С., Чилина Г.А. | 2 | 110 |
| Босак И.А. , см. Степанова А.А., Синицкая И.А. | 4 | 35-41 |
| Бугримова Ю.С. , см. Ковнер А.В., Шаркова Т.В., Потапова О.В., Шкурупиц В.А. | 2 | 98 |
| Буравкова А.Г. , Новикова Л.А., Демьянова О.Б., Полуэктова Т.Е. Линия «Скин-кап» в терапии себорейного дерматита | 2 | 69 |
| Буравкова А.Г. , см. Новикова Л.А., Демьянова О.Б. | 2 | 121 |
| Буравкова А.Г. , см. Новикова Л.А., Демьянова О.Б. | 2 | 121 |
| Быкова Л.П. , см. Годовалов А.П., Моргуненко А.И. | 2 | 77 |
| Бялик Л.Р. , см. Новикова Л.А. | 2 | 122 |
| Бялик Л.Р. , см. Новикова Л.А. | 2 | 122 |
| Вавилов В.Н. , см. Попова М.О., Зубаровская Н.И., Волкова А.Г., Аверьянова М.Ю., Борзова Ю.В., Хостелиди С.Н., Клишко Н.Н., Афанасьев Б.В. | 2 | 128 |
| Варламов В.П. , см. Куликов С.Н., Хайруллин Р.З., Лисовская С.А., Глушко Н.И., Тихонов В.Е., Степнова Е.А., Лопатин С.А. | 2 | 32-35 |
| Варламова О.Н. , см. Гурина О.П., Блинов А.Е., Дементьева Е.А., Тимохина В.И. | 2 | 81 |
| Варницына В.В. , см. Леонов В.В., Костерина В.В., Тимохина Т.Х. | 2 | 107 |
| Варницына В.В. , см. Николенко М.В., Тимохина Т.Х., Машкина Н.А., Нестерова О.С. | 2 | 117 |
| Варницына В.В. , см. Николенко М.В., Тимохина Т.Х. | 2 | 117 |
| Василенко О.В. , см. Марфенина О.Е., Фомичева Г.М., Богомолова Т.С., Кулько А.Б. | 2 | 109 |
| Васильев О.Д. , Рябинин И.А. Действие микробных метаболитов на морфологию <i>Scopulariopsis brevicaulis</i> | 2 | 70 |
| Васильев О.Д. , Рябинин И.А. Санитарно-микробиологическое исследование биоповреждений помещений | 2 | 71 |
| Васильев О.Д. , см. Гранстрем Л.Б. | 2 | 80 |
| Васильева Е.К. , см. Богомолова Е.В., Гаврилов Ю.М., Панина Л.К., Чубинский-Надеждин И.В. | 2 | 65 |
| Васильева Н.В. , см. Журавлева Н.П., Чилина Г.А., Соловьева Г.И. | 2 | 86 |
| Васильева Н.В. , см. Журавлева Н.П., Чилина Г.А., Соловьева Г.И. | 2 | 87 |
| Васильева Н.В. , см. Борзова Ю.В., Десятник Е.А., Хостелиди С.Н., Попова М.О., Чернопяткова Р.М., Богомолова Т.С., Игнатьева С.М., Шурпицкая О.А., Колбин А.С., Зюзгин И.С., Зубаровская Н.И., Климович А.В., Клишко Н.Н. | 2 | 68 |
| Васильева Н.В. , см. Выборнова И.В., Босак И.А. | 2 | 73 |
| Васильева Н.В. , см. Мелехина Ю.Э., Фролова Е.В., Учеваткина А.Е., Филиппова Л.В., Выборнова И.А., Авдеенко Ю.Л., Цинзерлинг В.А., Шевяков М.А., Клишко Н.Н. | 2 | 111 |
| Васильева Н.В. , см. Пинегина О.Н., Колесникова О.Ю., Пальваль Г.В., Кулева З.В., Плахотнюк Л.В., Сатурнов А.В. | 2 | 127 |
| Васильева Н.В. , см. Пиотровская И.В., Разнатовский К.И., Котрехова Л.П. | 2 | 126 |
| Васильева Н.В. , см. Филиппова Л.В., Киселева Е.П., Фролова Е.В., Учеваткина А.Е. | 2 | 138 |
| Васильева Н.В. , см. Филиппова Л.В., Учеваткина А.Е., Фролова Е.В., Киселева Е.П. | 1 | 38-41 |
| Власов А.Д. , Дмитриева Е.Ю., Ростова Н.С., Власов Д.Ю. Сезонные изменения в микробных сообществах на разрушающемся бетоне | 2 | 71 |
| Власов Д.Ю. , Зеленская М.С., Сафронова Е.В., Крыленков В.А. Микромицеты на зоогенных и антропогенных субстратах в районе антарктической полярной станции «Беллинзгаузен» | 2 | 72 |
| Власов Д.Ю. , Зеленская М.С., Сафронова Е.В., Старцев С.А., Рябушева Ю.В. Микромицеты во внутренней среде Петербургских дворцов | 2 | 72 |
| Власов Д.Ю. , см. Власов А.Д., Дмитриева Е.Ю., Ростова Н.С. | 2 | 71 |
| Власова М.В. , см. Заславский Д.В., Оловянишников О.В., В. Куликова С.Ю., Алексеев Р.Д. | 2 | 88 |
| Волкова А.Г. , см. Попова М.О., Зубаровская Н.И., Вавилов В.Н., Аверьянова М.Ю., Борзова Ю.В., Хостелиди С.Н., Клишко Н.Н., Афанасьев Б.В. | 2 | 128 |
| Воробьева Н.Н. , см. Чарушина И.П. | 2 | 142 |
| Врынчану Н.А. , см. Дудикова Д.М., Короткий Ю.В. | 2 | 83 |
| Выборнова И.А. , см. Мелехина Ю.Э., Фролова Е.В., Учеваткина А.Е., Филиппова Л.В., Авдеенко Ю.Л., Цинзерлинг В.А., Шевяков М.А., Васильева Н.В., Клишко Н.Н. | 2 | 111 |
| Выборнова И.В. , Васильева Н.В., Босак И.А. Мониторинг чувствительности возбудителей кандидоза к флуконазолу | 2 | 73 |
| Вьючнова Н.В. , Ткаченко Г.А., Гришина М.А., Савченко С.С., Антонов В.А., Липницкий А.В. Обнаружение ДНК <i>Histoplasma capsulatum</i> в биологическом материале методом ПЦР | 2 | 74 |
| Гаврилов Ю.М. , см. Богомолова Е.В., Васильева Е.К., Панина Л.К., Чубинский-Надеждин И.В. | 2 | 65 |
| Гаврилов Ю.М. , см. Богомолова Е.В., Дмитриев С.П., Доватор Н.А., Панина Л.К. | 2 | 66 |
| Гаджиева С.В. , Мурадова С.А., Гурбанов А.И. Характер ассоциации <i>Candida - Helicobacter pylori</i> при гастродуоденальных патологиях. | 4 | 28-30 |
| Гаджиева С.В. , Мурадова С.А., Гурбанов А.И. Ассоциация <i>Candida</i> sp. с <i>Helicobacter pylori</i> у больных с гастроинтестинальной патологией | 2 | 74 |
| Гасанова Ф.М. , см. Караев З.О. | 2 | 93 |
| Генералова Е.В. , Пикуза О.И., Мороз Т.Б. Состояние некоторых показателей колонизационной резистентности полости рта у подростков с рекуррентными ОРЗ | 2 | 75 |
| Герасимчук Е.В. , Гладько В.В., Герасимчук М.Ю. Анализ заболеваемости дерматомикозами у кадровых офицеров за последние 10 лет в 9-ой консультативно-диагностической поликлинике МВО | 2 | 75 |
| Герасимчук М.Ю. , см. Герасимчук Е.В., Гладько В.В. | 2 | 75 |
| Гладько В.В. , см. Герасимчук Е.В., Герасимчук М.Ю. | 2 | 75 |
| Глушко Н.И. , Лисовская С.А., Халдеева Е.В., Сайфиева О.В., Усманова С.Р. Ассоциации актиномицетов и грибов при поражениях кожи лица | 2 | 76 |
| Глушко Н.И. , Лисовская С.А., Халдеева Е.В., Усманова С.Р. Клинический случай диссеминированного споротрихоза | 2 | 77 |
| Глушко Н.И. , см. Куликов С.Н., Хайруллин Р.З., Лисовская С.А., Тихонов В.Е., Степнова Е.А., Лопатин С.А., Варламов В.П. | 2 | 32-35 |
| Глушко Н.И. , см. Лисовская С.А., Халдеева Е.В., Баязитова Л.Т. | 2 | 107 |
| Глушко Н.И. , см. Лисовская С.А., Халдеева Е.В., Фассахов Р.С., Файзуллина Е.В., Зинатуллина Г.М. | 1 | 34-37 |
| Глушко Н.И. , см. Халдеева Е.В., Лисовская С.А., Паршаков В.Р., Мангушева Т.А., Михеева Е.А. | 2 | 141 |
| Годовалов А.П. , Быкова Л.П., Моргуненко А.И. Изучение адгезивного потенциала <i>Candida albicans</i> , выделенных от пациентов с воспалительными заболеваниями дыхательных путей | 2 | 77 |
| Гоик В.Г. , см. Иванова Л.В., Баранцевич Е.П., Жиховский С.В., Шляхто Е.В. | 2 | 90 |
| Головенкина А.Ю. , см. Сергеев В.И., Кудрявцева Л.Г., Алатырева Н.Ф., Александрова Г.А. | 2 | 29-31 |
| Голошва Е.В. , Алешукина А.В. Аденовирусы и <i>Candida</i> sp. у детей раннего возраста при дисбиозе кишечника | 2 | 78 |
| Голубев В.И. Новые микоциногенные штаммы, активные против <i>Cryptococcus neoformans</i> | 2 | 78 |
| Голубничая В.Н. , Каплин Н.Н. Особенности иммунного ответа при вагинальном кандидозе и <i>Candida</i> -носительстве у беременных женщин | 1 | 24-26 |

| | | |
|--|---|-------|
| Горбунова А.В. , см. Пестова Н.Е., Богданов К.В., Игнатъева С.М. | 2 | 124 |
| Горбунова А.В. , см. Пестова Н.Е., Богданов К.В., Пицик Е.В., Игнатъева С.М. | 2 | 125 |
| Гордеева С.В. , Перунова Н.Б., Иванова Е.В. Образование биопленок в популяции <i>Candida albicans</i> под влиянием аутоиндукторов анабиоза | 2 | 79 |
| Градусова О.Б. , Иванушкина Н.Е., Кочкина Г.А. Использование особенностей грибкового поражения жилых помещений для решения задач судебной экспертизы | 2 | 79 |
| Гранстрем Л.Б. , Васильев О.Д. <i>Geotrichum candidum</i> в микробиоте кишечника | 2 | 80 |
| Григориади А.С. , см. Киреева Н.А., Климина И.П. | 2 | 97 |
| Гришина М.А. , см. Вьючнова Н.В., Ткаченко Г.А., Савченко С.С., Антонов В.А., Липницкий А.В. | 2 | 74 |
| Гулордава М.Д. , см. Неверова Ю.В., Мирзабалаева А.К., Котрехова Л.П. | 2 | 116 |
| Гулордава М.Д. , см. Фролова Е.В., Аак О.В., Учеваткина А.Е., Филиппова Л.В., Шкоруца М.Л., Белова С.Г. | 2 | 139 |
| Гурбанов А.И. , см. Гаджиева С.В., Мурадова С.А. | 2 | 74 |
| Гурбанов А.И. , см. Гаджиева С.В., Мурадова С.А. | 4 | 28-30 |
| Гурбанова С.Ф. , см. Сафаров А.М., Байрамов Р.Б. | 4 | 31-34 |
| Гурина О.П. , Блинов А.Е., Варламова О.Н., Дементьева Е.А., Тимохина В.И. Сенсбилизация к <i>Aspergillus niger</i> при рецидивирующем бронхите у детей | 2 | 81 |
| Гурина С.В. , см. Кожемякина Н.В., Ананьева Е.П. | 1 | 27-30 |
| Гурова М.М. , Новикова В.П. Факторы, влияющие на антифунгальную резистентность у детей с хроническими гастроуденитами. | 4 | 10-13 |
| Гусева Е.В. , Надеев А.П., Потапова О.В., Шкурупий В.А. Гранулемогенез при экспериментальном кандидозном энцефалите и при применении композиции амфотерицина В с окисленным декстраном | 2 | 81 |
| Дементьева Е.А. , см. Гурина О.П., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Тимохина В.И. | 2 | 81 |
| Демьянова О.Б. , см. Буравкова А.Г., Новикова Л.А., Полуэктова Т.Е. | 2 | 69 |
| Демьянова О.Б. , см. Новикова Л.А., Буравкова А.Г. | 2 | 121 |
| Демьянова О.Б. , см. Новикова Л.А., Буравкова А.Г. | 2 | 121 |
| Десятик Е.А. , см. Борзова Ю.В., Хостелиди С.Н., Попова М.О., Чернопяткова Р.М., Богомоллова Т.С., Игнатъева С.М., Шурпицкая О.А., Колбин А.С., Зюзгин И.С., Зубаровская Н.И., Климович А.В., Васильева Н.В., Клишко Н.Н. | 2 | 68 |
| Джетписбаева З.С. Эффективность использования активированного цинка пиритион в виде шампуня «Скин-кап» в лечении себорейного дерматита и себорейной алопеции | 2 | 82 |
| Джетписбаева З.С. , Батленова Г.Р. Роль грибковой патологии в развитии ониходистрофии при гнездовой алопеции | 2 | 82 |
| Дмитриев С.П. , см. Богомоллова Е.В., Гаврилов Ю.М., Доватор Н.А., Панина Л.К. | 2 | 66 |
| Дмитриева Е.Ю. , см. Власов А.Д., Ростова Н.С., Власов Д.Ю. | 2 | 71 |
| Доватор Н.А. , см. Богомоллова Е.В., Гаврилов Ю.М., Дмитриев С.П., Панина Л.К. | 2 | 66 |
| Долго-Сабурова Ю.В. , см. Мирзабалаева А.К. | 2 | 112 |
| Донецкая Ю.В. , см. Тарасова Т.К., Селивёрстова М.С. | 2 | 136 |
| Дорогов М.Е. , см. Коноплева В.И., Евдокимова О.В., Чурилов Г.И. | 2 | 101 |
| Дудикова Д.М. , Врынчану Н.А., Короткий Ю.В. Механизм антифунгального действия производного адамантана ЮК-23 | 2 | 83 |
| Евдокимова О.В. , Коноплева В.И., Бирюков В.В., Карпова Т.И., Люлина Е.В., Федотова Г.Н., Родионова Е.А., Ульшина И.А., Бобылева Н.В. Видовая характеристика микроорганизмов, выделенных из клинического материала от новорожденных в г. Рязани | 2 | 83 |
| Евдокимова О.В. , см. Коноплева В.И., Чурилов Г.И., Дорогов М.Е. | 2 | 101 |
| Егоров А.А. , см. Степанова С.В. | 2 | 135 |
| Елинов Н.П. Некоторые преодолимые проблемы для медицинских микологов. | 1 | 3 |
| Елинов Н.П. Новое в таксономии <i>Candida species</i> | 2 | 84 |
| Елинов Н.П. Новое в таксономии <i>Candida species</i> (лекция). | 3 | 3-9 |
| Елинов Н.П. Роберт Кох – предтеча бактериологии и творец базовых микробиологических методов исследования микроорганизмов. | 2 | 11-13 |
| Ешимов У.Е. , Тохтияева З.А. «Ламизил УНО» в практике лечения поверхностных микозов стоп | 2 | 85 |
| Жалнина Т.С. , см. Шеховцова О.В., Шаталова Е.В. | 2 | 143 |
| Желтикова Т.М. , см. Антропова А.Б., Биланенко Е.Н., Мокеева В.Л., Чекунова Л.Н. | 2 | 60 |
| Жигалова Т.Н. , см. Авалуева Е.Б., Шевяков М.А., Успенский Ю.П., Нилова Л.Ю., Суворова М.А., Матвеева Н.В. | 1 | 10-14 |
| Жиховский С.В. , см. Иванова Л.В., Баранцевич Е.П., Гоик В.Г., Шляхто Е.В. | 2 | 90 |
| Жорж О.Н. , Мирзабалаева А.К. Эффективность интравагинального применения кетоконазола с целью профилактики рецидива хронического рецидивирующего кандидоза гениталий, обусловленного не- <i>albicans</i> видами <i>Candida spp.</i> | 2 | 85 |
| Жулёв С.Н. , Скоромец А.А., Беляков Н.А. Диагностика и лечение иммунодефицитных и диабетических полиневропатий. | 3 | 20-24 |
| Журавлева Н.П. , Васильева Н.В., Чилина Г.А., Соловьева Г.И. Сравнение морфо-биологических свойств при спонтанной изменчивости популяций штаммов рода <i>Aspergillus</i> – продуцентов аллергеноактивных веществ | 2 | 86 |
| Журавлева Н.П. , Васильева Н.В., Чилина Г.А., Аак О.В., Соловьева Г.И. Спонтанная изменчивость популяций штаммов <i>Aspergillus clavatus</i> Desmazieres – продуцентов аллергенов | 2 | 87 |
| Заславская М.И. , см. Махрова Т.В., Маянский А.Н., Шмелева Е.А. | 2 | 110 |
| Заславский Д.В. , см. Оловянишников О.В., В. Куликова С.Ю., Власова М.В., Алексеев Р.Д. | 2 | 88 |
| Затолюка П.А. Роль микробиоты в развитии хронических синуситов у ВИЧ-инфицированных пациентов | 2 | 89 |
| Зверьякина Е.Н. , см. Корнишева В.Г. | 4 | 25-27 |
| Зеленская М.С. , см. Власов Д.Ю., Сафронова Е.В., Крыленков В.А. | 2 | 72 |
| Зеленская М.С. , см. Власов Д.Ю., Сафронова Е.В., Старцев С.А., Рябушева Ю.В. | 2 | 72 |
| Зинатуллина Г.М. , см. Лисовская С.А., Глушко Н.И., Халдеева Е.В., Фассахов Р.С., Файзуллина Е.В. | 1 | 34-37 |
| Зинченко А.В. , см. Кузьмина Н.А., Зинченко М.А. | 2 | 104 |
| Зинченко М.А. , см. Кузьмина Н.А., Зинченко А.В. | 2 | 104 |
| Злыгостева М.В. , см. Крылова И.О., Семериков В.В., Александрова Г.А., Кирьянова И.Н. | 2 | 102 |
| Зубаровская Н.И. , см. Борзова Ю.В., Десятик Е.А., Хостелиди С.Н., Попова М.О., Чернопяткова Р.М., Богомоллова Т.С., Игнатъева С.М., Шурпицкая О.А., Колбин А.С., Зюзгин И.С., Климович А.В., Васильева Н.В., Клишко Н.Н. | 2 | 68 |
| Зубаровская Н.И. , см. Попова М.О., Вавилов В.Н., Волкова А.Г., Аверьянова М.Ю., Борзова Ю.В., Хостелиди С.Н., Клишко Н.Н., Афанасьев Б.В. | 2 | 128 |
| Зубаровская Н.И. , см. Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В., Козлова Я.И., Попова М.О., Чернопяткова Р.М., Богомоллова Т.С., Аравийский Р.А., Цинзерлинг В.А., Колбин А.С., Бойченко Э.Г., Медведева Н.В., Подольцева Э.И., Климович А.В., Клишко Н.Н. | 2 | 141 |
| Зюзгин И.С. , см. Борзова Ю.В., Десятик Е.А., Хостелиди С.Н., Попова М.О., Чернопяткова Р.М., Богомоллова Т.С., Игнатъева С.М., Шурпицкая О.А., Колбин А.С., Зубаровская Н.И., Климович А.В., Васильева Н.В., Клишко Н.Н. | 2 | 68 |
| Ибрагимова Р.З. , см. Файзуллина Е.В. | 2 | 138 |
| Иванова Е.В. , см. Гордеева С.В., Перунова Н.Б. | 2 | 79 |
| Иванова И.П. , см. Кряжев Д.В., Кирилов А.А., Смирнов В.Ф. | 2 | 102 |
| Иванова Л.В. , Баранцевич Е.П., Гоик В.Г., Жиховский С.В., Шляхто Е.В. Сравнительный анализ видового состава грибов, выделенных из воздуха больничных помещений на этапах окончания строительства и начала функционирования многопрофильного стационара | 2 | 90 |
| Иванова Ю.А. , Павленко Е.Е. Случай диссеминированной красной волчанки в сочетании с микозом кистей и стоп. | 2 | 14-17 |

| | | |
|--|---|-------|
| Иванова Ю.А. , Сафонов Н.Е. Дифференциальная диагностика инфильтративно-нагноительных процессов волосистой части головы – микоза, хронической пиодермии, фолликулита Гоффмана и патомимии. | 4 | 14-20 |
| Иванова Ю.А. , см. Райденко О.В. | 2 | 129 |
| Иванушкина Н.Е. , см. Градусова О.Б., Кочкина Г.А. | 2 | 79 |
| Ивахнюк Т.В. , Каплин Н.Н. Антагонистические свойства <i>Lactobacillus</i> spp. относительно штаммов <i>Candida</i> spp., выделенных от новорожденных детей | 2 | 90 |
| Ивахнюк Т.В. , Каплин Н.Н. Иммуно-микробиологические особенности <i>Candida</i> -носительства у новорожденных детей. | 3 | 16-19 |
| Игнатъева С.М. , см. Пак Е.Ю., Корнищева В.Г., Чилина Г.А. | 2 | 23-28 |
| Игнатъева С.М. , см. Богданов К.В. | 2 | 64 |
| Игнатъева С.М. , см. Борзова Ю.В., Десятик Е.А., Хостелиди С.Н., Попова М.О., Чернопятлова Р.М., Богомолова Т.С., Шурпицкая О.А., Колбин А.С., Зюзгин И.С., Зубаровская Н.И., Климович А.В., Васильева Н.В., Клишко Н.Н. | 2 | 68 |
| Игнатъева С.М. , см. Пестова Н.Е., Богданов К.В., Горбунова А.В. | 2 | 124 |
| Игнатъева С.М. , см. Пестова Н.Е., Богданов К.В., Пицик Е.В., Горбунова А.В. | 2 | 125 |
| Извекова О.В. , см. Абидова З.М., Карабаева И.Т. | 1 | 20-23 |
| Икрамова Н.Д. , см. Абидова З.М. | 1 | 15-19 |
| Ильина В.Я. , см. Милтиньш А.П., Милтиньш В.А., Анчупане И.С., Колонтая И. | 2 | 147 |
| Иншаков Л.Н. , см. Албегова Д.М., Шевяков М.А., Сайденкова М.С. | 2 | 60 |
| Камаев А.А. , см. Камаева С.С., Файзуллина Е.В., Стяжкина В.Н. | 2 | 91 |
| Камаева С.С. , Файзуллина Е.В., Стяжкина В.Н., Камаев А.А. Разработка мази с метиленовым синим для лечения вагинального кандидоза | 2 | 91 |
| Каплин Н.Н. , см. Ивахнюк Т.В. | 2 | 90 |
| Каплин Н.Н. , см. Голубничая В.Н. | 1 | 24-26 |
| Каплин Н.Н. , см. Ивахнюк Т.В. | 3 | 16-19 |
| Капустина О.А. , Карташова О.Л., Чайникова И.Н., Пашинин Н.С. Факторы персистенции грибов рода <i>Candida</i> , выделенных из разных биотопов | 2 | 92 |
| Карабаева И.Т. , см. Абидова З.М., Извекова О.В. | 1 | 20-23 |
| Караев З.О. , Гасанова Ф.М. Исследование содержания иммуноглобулинов и титры антител к <i>Candida albicans</i> в слюне у больных оральным кандидозом | 2 | 93 |
| Караев З.О. , Мамедова Л.Р. Влияние лекарственных препаратов на образование биопленок <i>Candida albicans</i> . | 3 | 10-12 |
| Караев З.О. , Мамедова Л.Р. Формирование <i>Candida</i> -стафилококковых биопленок на материале катетера | 2 | 92 |
| Караев З.О. , см. Мамедова Л.Р. | 3 | 13-15 |
| Карелин А.А. , см. Нифантьев Н.Э., Цветков Ю.Е. | 2 | 118 |
| Карибаева А.Т. , Аскарлова Г.К., Алимкулова А.И. Современные особенности дерматомикозов, индуцируемых <i>Trichophyton</i> spp. и <i>Microsporum</i> spp. | 2 | 93 |
| Карибаева А.Т. , Байдусенова А.У. Способ выделения возбудителей трихофитии и микроспории | 2 | 94 |
| Карибаева А.Т. , Кустова Е.А., Уразалиева Н.Т. Иммунокомпетентные клетки и цитокины в иммунном ответе при дерматомикозах | 2 | 95 |
| Карпова Т.И. , см. Евдокимова О.В., Коноплева В.И., Бирюков В.В., Люлина Е.В., Федотова Г.Н., Родионова Е.А., Ульшина И.А., Бобылева Н.В. | 2 | 83 |
| Карташова О.Л. , см. Капустина О.А., Чайникова И.Н., Пашинин Н.С. | 2 | 92 |
| Касумов Х.М. , см. Самедова А.А. | 2 | 131 |
| Касымов А.О. , см. Касымов О.И. | 2 | 96 |
| Касымов О.И. , Амакджанов М.Р., Таджибаев У.А. Атипичные варианты зооантропонозных форм трихофитии и микроспории | 2 | 96 |
| Касымов О.И. , Касымов А.О. Изучение эффективности разных методов лечения онихомикозов с использованием итраконазола (орунгала) | 2 | 96 |
| Киреева Н.А. , Григориади А.С., Климина И.П. Микромицеты - биодеструкторы нефтяных углеводородов в загрязненных и рекультивируемых почвах | 2 | 97 |
| Кирилов А.А. , см. Кряжев Д.В., Иванова И.П., Смирнов В.Ф. | 2 | 102 |
| Кирцидели И.Ю. , см. Богомолова Е.В. | 2 | 66 |
| Кирьянова И.Н. , см. Крылова И.О., Семерилов В.В., Александрова Г.А., Злыгостева М.В. | 2 | 102 |
| Киселева Е.П. Новые представления о противоионфекционном иммунитете и защите от грибов | 2 | 97 |
| Киселева Е.П. , см. Филиппова Л.В., Васильева Н.В., Фролова Е.В., Учеваткина А.Е. | 2 | 138 |
| Киселева Е.П. , см. Филиппова Л.В., Учеваткина А.Е., Фролова Е.В., Васильева Н.В. | 1 | 38-41 |
| Климина И.П. , см. Киреева Н.А., Григориади А.С. | 2 | 97 |
| Климко Н.Н. , см. Борзова Ю.В., Десятик Е.А., Хостелиди С.Н., Попова М.О., Чернопятлова Р.М., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М., Шурпицкая О.А., Колбин А.С., Зюзгин И.С., Зубаровская Н.И., Климович А.В., Васильева Н.В. | 2 | 68 |
| Климко Н.Н. , см. Козлова О.П., Мирзабалаева А.К., Чернопятлова Р.М., Котрехова Л.П. | 2 | 99 |
| Климко Н.Н. , см. Мелехина Ю.Э., Фролова Е.В., Учеваткина А.Е., Филиппова Л.В., Выборнова И.А., Авдеев Ю.Л., Цинзерлинг В.А., Шевяков М.А., Васильева Н.В. | 2 | 111 |
| Климко Н.Н. , см. Попова М.О., Зубаровская Н.И., Вавилов В.Н., Волкова А.Г., Аверьянова М.Ю., Борзова Ю.В., Хостелиди С.Н., Афанасьев Б.В. | 2 | 128 |
| Климко Н.Н. , см. Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В., Козлова Я.И., Попова М.О., Чернопятлова Р.М., Богомолова Т.С., Аравийский Р.А., Цинзерлинг В.А., Колбин А.С., Бойченко Э.Г., Зубаровская Н.И., Медведева Н.В., Подольцева Э.И., Климович А.В. | 2 | 141 |
| Климович А.В. , см. Борзова Ю.В., Десятик Е.А., Хостелиди С.Н., Попова М.О., Чернопятлова Р.М., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М., Шурпицкая О.А., Колбин А.С., Зюзгин И.С., Зубаровская Н.И., Васильева Н.В., Клишко Н.Н. | 2 | 68 |
| Климович А.В. , см. Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В., Козлова Я.И., Попова М.О., Чернопятлова Р.М., Богомолова Т.С., Аравийский Р.А., Цинзерлинг В.А., Колбин А.С., Бойченко Э.Г., Зубаровская Н.И., Медведева Н.В., Подольцева Э.И., Клишко Н.Н. | 2 | 141 |
| Клиценко О.А. , см. Кубасова Н.Л., Пупкова М.А. | 3 | 25-28 |
| Ковнер А.В. , Бугримова Ю.С., Шаркова Т.В., Потапова О.В., Шурупий В.А. Цитофизиологические особенности клеточного иммунитета при системном кандидозе | 2 | 98 |
| Кожемякина Н.В. , Ананьева Е.П., Гурина С.В. Иммунобиологическая активность мицелия <i>Fomes fomentarius</i> (L.:FR.) Fr. и выделенных из него углеводных фракций. | 1 | 27-30 |
| Козлова О.П. , Мирзабалаева А.К., Чернопятлова Р.М., Котрехова Л.П., Клишко Н.Н. Случай успешного комбинированного лечения актиномикоза мягких тканей у больного с распространенной угревой болезнью | 2 | 99 |
| Козлова Я.И. , см. Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В., Попова М.О., Чернопятлова Р.М., Богомолова Т.С., Аравийский Р.А., Цинзерлинг В.А., Колбин А.С., Бойченко Э.Г., Зубаровская Н.И., Медведева Н.В., Подольцева Э.И., Климович А.В., Клишко Н.Н. | 2 | 141 |
| Колбин А.С. , см. Борзова Ю.В., Десятик Е.А., Хостелиди С.Н., Попова М.О., Чернопятлова Р.М., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М., Шурпицкая О.А., Зюзгин И.С., Зубаровская Н.И., Климович А.В., Васильева Н.В., Клишко Н.Н. | 2 | 68 |
| Колбин А.С. , см. Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В., Козлова Я.И., Попова М.О., Чернопятлова Р.М., Богомолова Т.С., Аравийский Р.А., Цинзерлинг В.А., Бойченко Э.Г., Зубаровская Н.И., Медведева Н.В., Подольцева Э.И., Климович А.В., Клишко Н.Н. | 2 | 141 |
| Колесникова О.Ю. , см. Пинегина О.Н., Пальваль Г.В., Кулева З.В., Плахотнюк Л.В., Сатурнов А.В., Васильева Н.В. | 2 | 127 |
| Колонтая И. , см. Милтиньш А.П., Милтиньш В.А., Анчупане И.С., Ильина В.Я. | 2 | 147 |
| Колонтая И.Я. , Анчупане И.С., Милтиньш А.П. <i>Pityriasis versicolor</i> у больных первичным гипергидрозом | 2 | 100 |
| Колупаев В.Е. , см. Мозжерова М.А., Локшина Р.И. | 2 | 113 |

| | | |
|--|---|-------|
| Коноплева В.И. , Евдокимова О.В., Чурилов Г. И., Дорогов М.Е. Влияние металлических и гидроксидных наночастиц железа, меди и кобальта на <i>Candida</i> spp. и <i>Aspergillus</i> spp. | 2 | 101 |
| Коноплева В.И. , см. Евдокимова О.В., Бирюков В.В., Карпова Т.И., Люлина Е.В., Федотова Г.Н., Родионова Е.А., Ульшина И.А., Бобылева Н.В. | 2 | 83 |
| Константинова А.М. Криптококкоз при ВИЧ-инфекции в стадии СПИД: анализ аутопсий | 2 | 101 |
| Константинова А.М. Патоморфологический и микологический анализ криптококкоза в эксперименте и на аутопсийном материале при ВИЧ-инфекции. | 4 | 42-48 |
| Корнишева В.Г. , Зверякина Е.Н. Контаминация кишечника <i>Candida</i> species при atopическом дерматите. | 4 | 25-27 |
| Корнишева В.Г. , см. Пак Е.Ю., Чилина Г.А., Игнатъева С.М. | 2 | 23-28 |
| Короткий Ю.В. , см. Дудикова Д.М., Врынчану Н.А. | 2 | 83 |
| Костерина В.В. , см. Леонов В.В., Тимохина Т.Х., Варницына В.В. | 2 | 107 |
| Котик Л.М. , см. Скопенко О.Л. | 2 | 132 |
| Котлярова Т.В. , см. Батпенова Г.Р., Таркина Т.В. | 2 | 62 |
| Котрехова Л.П. , см. Босак И.А. | 4 | 49-51 |
| Котрехова Л.П. , см. Козлова О.П., Мирзабалаева А.К., Чернопятова Р.М., Клишко Н.Н. | 2 | 99 |
| Котрехова Л.П. , см. Неверова Ю.В., Мирзабалаева А.К., Гулордава М.Д. | 2 | 116 |
| Котрехова Л.П. , см. Пиотровская И.В., Васильева Н.В., Разнатовский К.И. | 2 | 126 |
| Кочкина Г.А. , см. Градусова О.Б., Иванушкина Н.Е. | 2 | 79 |
| Краснова Э.В. , см. Степанова А.А., Сеницкая И.А. | 2 | 134 |
| Крыленков В.А. , см. Власов Д.Ю., Зеленская М.С., Сафронова Е.В. | 2 | 72 |
| Крылова И.О. , Семериков В.В., Александрова Г.А., Кирьянова И.Н., Злыгостева М.В. Плесневые микромицеты в воздушной среде акушерских стационаров | 2 | 102 |
| Кряжев Д.В. , Кирилов А.А., Иванова И.П., Смирнов В.Ф. Некогерентное импульсное излучение как средство инактивации грибов-биодеструкторов | 2 | 102 |
| Куанова К.К. , см. Бисенова Н.М., Таркина Т.В. | 2 | 63 |
| Кубасова Н.Л. Особенности этиологии и лечения онихомикоза кистей, обусловленного недерматомицетами. | 2 | 103 |
| Кубасова Н.Л. , Пупкова М.А., Кличенко О.А. Особенности диагностики и лечения онихомикоза стоп, обусловленного нитчатными недерматомицетами и дрожжами. | 3 | 25-28 |
| Кубасова Н.Л. , см. Пупкова М.А. | 3 | 29-38 |
| Кудрявцева Л.Г. , Сергеев В.И., Хорошавин В.А. Инфицированность пациентов и контаминация больничной среды детского стационара плесневыми грибами | 2 | 104 |
| Кудрявцева Л.Г. , см. Сергеев В.И., Головенкина А.Ю., Алатырева Н.Ф., Александрова Г.А. | 2 | 29-31 |
| Кузнецова Ю.А. , см. Малова И.О. | 2 | 108 |
| Кузьмина Н.А. , Зинченко М.А., Зинченко А.В. Проблемы микологии и эпидемиологии в Вологодском областном онкологическом диспансере | 2 | 104 |
| Кузьмина Д.А. , см. Шабалов А.М., Новикова В.П., Оришак Е.А., Шабашова Н.В. | 2 | 18-22 |
| Кузьмина Д.А. , см. Шабалов А.М., Новикова В.П., Шабашова Н.В., Оришак Е.А. | 2 | 143 |
| Кулагина Л.М. , см. Паулов О.И., Юцковский А.Д. | 2 | 123 |
| Кулагина Л.М. , см. Юцковский А.Д., Паулов О.И. | 2 | 144 |
| Кулева З.В. , см. Пинегина О.Н., Колесникова О.Ю., Пальваль Г.В., Плахотнюк Л.В., Сатурнов А.В., Васильева Н.В. | 2 | 127 |
| Куликов С.Н. , Хайруллин Р.З., Лисовская С.А., Глушко Н.И., Тихонов В.Е., Степнова Е.А., Лопатин С.А., Варламов В.П. Антимикотическая активность хитозана с различной молекулярной массой и его влияние на морфологию клеток дрожжеподобных грибов. | 2 | 32-35 |
| Куликова С.Ю. , см. Заславский Д.В., Оловянишников О.В., В. Власова М.В., Алексеев Р.Д. | 2 | 88 |
| Кулько А.Б. , см. Марфенина О.Е., Василенко О.В., Фомичева Г.М., Богомолова Т.С. | 2 | 109 |
| Кунельская В.Я. , Мачулин А.И. Применение системной и местной противогрибковой терапии в лечении грибкового аденоидита у детей | 2 | 105 |
| Кунельская В.Я. , Шадрин Г.Б. Эпидемиологическое исследование распространенности грибковых заболеваний уха в г. Москве | 2 | 106 |
| Кустова Е.А. , см. Карибаева А.Т., Уразалиева Н.Т. | 2 | 95 |
| Лавриненко Е.В. , см. Боронина Л.Г., Блинова С.М. | 2 | 69 |
| Леонов В.В. , Костерина В.В., Тимохина Т.Х., Варницына В.В. Активность каталазы <i>Candida albicans</i> в условиях избытка и недостатка железа | 2 | 107 |
| Липницкий А.В. , см. Вьючнова Н.В., Ткаченко Г.А., Гришина М.А., Савченко С.С., Антонов В.А. | 2 | 74 |
| Лисовская С.А. , Глушко Н.И., Халдеева Е.В., Баязитова Л.Т. Изменение вирулентных свойств <i>Candida albicans</i> в ассоциации с <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 2 | 107 |
| Лисовская С.А. , Глушко Н.И., Халдеева Е.В., Фассахов Р.С., Файзуллина Е.В., Зинатуллина Г.М. Влияние экстрактов из мицелиальных грибов на адгезивные свойства <i>Candida albicans</i> . | 1 | 34-37 |
| Лисовская С.А. , см. Глушко Н.И., Халдеева Е.В., Сайфиева О.В., Усманова С.Р. | 2 | 76 |
| Лисовская С.А. , см. Глушко Н.И., Халдеева Е.В., Усманова С.Р. | 2 | 77 |
| Лисовская С.А. , см. Куликов С.Н., Хайруллин Р.З., Глушко Н.И., Тихонов В.Е., Степнова Е.А., Лопатин С.А., Варламов В.П. | 2 | 32-35 |
| Лисовская С.А. , см. Халдеева Е.В., Глушко Н.И., Паршаков В.Р., Мангушева Т.А., Михеева Е.А. | 2 | 141 |
| Локшина Р.И. , см. Мозжерова М.А., Колупаев В.Е. | 2 | 113 |
| Лопатин С.А. , см. Куликов С.Н., Хайруллин Р.З., Лисовская С.А., Глушко Н.И., Тихонов В.Е., Степнова Е.А., Варламов В.П. | 2 | 32-35 |
| Люлина Е.В. , см. Евдокимова О.В., Коноплева В.И., Бирюков В.В., Карпова Т.И., Федотова Г.Н., Родионова Е.А., Ульшина И.А., Бобылева Н.В. | 2 | 83 |
| Максимова М.Д. , см. Шамли Н.Б., Разнатовский К.И. | 4 | 21-24 |
| Малова И.О. , Кузнецова Ю.А. Вульвовагинальный кандидоз и беременность: эффективность натамицина | 2 | 108 |
| Мамедова Л.Р. , Караев З.О. Этиологическая характеристика нозокомиальных инфекций мочевыводящих путей. | 3 | 13-15 |
| Мамедова Л.Р. , см. Караев З.О. | 2 | 92 |
| Мамедова Л.Р. , см. Караев З.О. | 3 | 10-12 |
| Маметьева А.А. , Павлова И.Э., Чилина Г.А. Микромицеты-биодеструкторы в различных техногенных субстратах | 2 | 108 |
| Мангушева Т.А. , см. Халдеева Е.В., Лисовская С.А., Глушко Н.И., Паршаков В.Р., Михеева Е.А. | 2 | 141 |
| Марфенина О.Е. , Василенко О.В., Фомичева Г.М., Богомолова Т.С., Кулько А.Б. Отличительные особенности видов серии <i>Aspergillus versicolor</i> как возбудителей аспергиллезов | 2 | 109 |
| Матвеева Н.В. , см. Авалуева Е.Б., Шевяков М.А., Успенский Ю.П., Нилова Л.Ю., Жигалова Т.Н., Суворова М.А. | 1 | 10-14 |
| Матеркин А.И. , см. Мурашкин Н.Н. | 2 | 114 |
| Махрова Т.В. , Маянский А.Н., Шмелева Е.А., Заславская М.И. Влияние пептидополисахаридного комплекса <i>Corynebacterium diphtheriae</i> на взаимодействие буккальных эпителиоцитов с <i>Candida albicans</i> | 2 | 110 |
| Мачулин А.И. , см. Кунельская В.Я. | 2 | 105 |
| Машкина Н.А. , см. Николенко М.В., Тимохина Т.Х., Варницына В.В., Нестерова О.С. | 2 | 117 |
| Маянский А.Н. , см. Махрова Т.В., Шмелева Е.А., Заславская М.И. | 2 | 110 |
| Медведева Н.В. , см. Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В., Козлова Я.И., Попова М.О., Чернопятова Р.М., Богомолова Т.С., Аравийский Р.А., Цинзерлинг В.А., Колбин А.С., Бойченко Э.Г., Зубаровская Н.И., Подольцева Э.И., Климович А.В., Клишко Н.Н. | 2 | 141 |
| Медведева Т.В. , Митрофанов В.С., Чилина Г.А., Босак И.А. Случай сочетания синдрома «зеленых ногтей» с кандидозной онихией у пациентки с протекающим псориазическим поражением ногтей | 2 | 110 |

| | | |
|--|---|-------|
| Мелехина Ю.Э. , Фролова Е.В., Учеваткина А.Е., Филиппова Л.В., Выборнова И.А., Авдеенко Ю.Л. Цинзерлинг В.А., Шевяков М.А., Васильева Н.В., Клишко Н.Н. Иммунологические и иммуногистохимические особенности рецидивирующего кандидоза пищевода у больных без ВИЧ-инфекции | 2 | 111 |
| Милтиньш А.П. , Милтиньш В.А., Анчупане И.С., Колонтия И., Ильина В.Я. Влияние ВУЗов Санкт Петербурга на развитие дерматовенерологии и медицинской микологии в Латвии. | 2 | 147 |
| Милтиньш А.П. , см. Колонтия И.Я., Анчупане И.С. | 2 | 100 |
| Милтиньш В.А. , см. Милтиньш А.П., Анчупане И.С., Колонтия И., Ильина В.Я. | 2 | 147 |
| Мирзабалаева А.К. , Долго-Сабурова Ю.В. Хронический рецидивирующий кандидоз гениталий у женщин: к вопросу о профилактике рецидива | 2 | 112 |
| Мирзабалаева А.К. , см. Жорж О.Н. | 2 | 85 |
| Мирзабалаева А.К. , см. Козлова О.П., Чернопятова Р.М., Котрехова Л.П., Клишко Н.Н. | 2 | 99 |
| Мирзабалаева А.К. , см. Неверова Ю.В., Гулордава М.Д., Котрехова Л.П. | 2 | 116 |
| Митрофанов В.С. , см. Медведева Т.В., Чилина Г.А., Босак И.А. | 2 | 110 |
| Михеева Е.А. , см. Халдеева Е.В., Лисовская С.А., Глушко Н.И., Паршаков В.Р., Мангушева Т.А. | 2 | 141 |
| Мозжерова М.А. Влияние факторов антропогенного загрязнения на заболеваемость поверхностными микозами работников нефтехимической отрасли | 2 | 113 |
| Мозжерова М.А. , Колупаев В.Е., Локшина Р.И. Определение видового спектра <i>Candida</i> spp. – возбудителей орофарингеального кандидоза у ВИЧ-инфицированных пациентов | 2 | 113 |
| Мокеева В.Л. , см. Антропова А.Б., Биланенко Е.Н., Чекунова Л.Н., Желтикова Т.М. | 2 | 60 |
| Моргуненко А.И. , см. Годовалов А.П., Быкова Л.П. | 2 | 77 |
| Мороз Т.Б. , см. Генералова Е.В., Пикуза О.И. | 2 | 75 |
| Москалёв А.В. , Рудой А.С. Роль <i>Candida</i> и <i>Aspergillus</i> в иммунопатогенезе язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у лиц с наследственными нарушениями соединительной ткани | 2 | 114 |
| Мурадова С.А. , см. Гаджиева С.В., Гурбанов А.И. | 4 | 28-30 |
| Мурадова С.А. , см. Гаджиева С.В., Гурбанов А.И. | 2 | 74 |
| Мурашкин Н.Н. , Материкин А.И. Атипичные формы микроспории в детском возрасте | 2 | 114 |
| Мухаммадеева О.Р. , см. Попова Д.Р., Хисматуллина З.Р., Биккулова Г.Х. | 1 | 31-33 |
| Надеев А.П. , см. Гусева Е.В., Потапова О.В., Шкурупий В.А. | 2 | 81 |
| Нариманов В.А. Микробиота у больных хроническим обструктивным бронхитом | 2 | 115 |
| Наумов Г.И. , см. Арзуманян В.Г., Ожован И.М., Наумова Е.С. | 2 | 61 |
| Наумова Е.С. , см. Арзуманян В.Г., Ожован И.М., Наумов Г.И. | 2 | 61 |
| Неверова Ю.В. , Мирзабалаева А.К., Гулордава М.Д., Котрехова Л.П. Распространенный кандидоз слизистых оболочек на фоне первичной хронической недостаточности коры надпочечников | 2 | 116 |
| Нестерова О.С. , см. Николенко М.В., Тимохина Т.Х., Варницына В.В. Машкина Н.А. | 2 | 117 |
| Николенко М.В. Суточная динамика фосфолипазной активности <i>Candida albicans</i> | 2 | 49-52 |
| Николенко М.В. , Тимохина Т.Х., Варницына В.В. Влияние экзометаболитов ассоциативной микробиоты на фосфолипазную активность <i>Candida albicans</i> | 2 | 117 |
| Николенко М.В. , Тимохина Т.Х., Варницына В.В. Машкина Н.А., Нестерова О.С. Динамика фосфолипазной активности <i>Candida albicans</i> в течение суток | 2 | 117 |
| Нилова Л.Ю. , см. Авалуева Е.Б., Шевяков М.А., Успенский Ю.П., Жигалова Т.Н., Суворова М.А., Матвеева Н.В. | 1 | 10-14 |
| Нифантьев Н.Э. , Цветков Ю.Е., Карелин А.А. Стереонаправленный синтез олигосахаридных фрагментов гликополимеров клеточной стенки грибов и гликоконъюгатов на их основе – инструментов для гликобиологических исследований | 2 | 118 |
| Новикова В.П. , см. Гурова М.М. | 4 | 10-13 |
| Новикова Л.А. , Бахметьева Т.М. Заболеваемость и клинические особенности микозов у населения г. Воронежа за 2009 год | 2 | 118 |
| Новикова Л.А. , Бахметьева Т.М. Эпидемиологические особенности микроспории за период 2000-2009 годы в г. Воронеже | 2 | 119 |
| Новикова Л.А. , Бахметьева Т.М., Бахметьев А.А. Применение «итразола» в терапии микозов и онихомикозов стоп | 2 | 120 |
| Новикова Л.А. , Буравкова А.Г., Демьянова О.Б. К вопросу о терапии себорейного дерматита | 2 | 121 |
| Новикова Л.А. , Буравкова А.Г., Демьянова О.Б. Опыт применения «итразола» в терапии кандидоза кожи и ногтей | 2 | 121 |
| Новикова Л.А. , Бялик Л.Р. Современные подходы к рациональной наружной терапии кандидозного баланита и баланопостита | 2 | 122 |
| Новикова Л.А. , Бялик Л.Р., Донцова Е.В. Оценка эффективности современной терапии онихомикозом у лиц пожилого возраста | 2 | 122 |
| Новикова Л.А. , см. Буравкова А.Г., Демьянова О.Б., Полуэктова Т.Е. | 2 | 69 |
| Новикова В.П. , см. Шабалов А.М., Кузьмина Д.А., Оришак Е.А., Шабашова Н.В. | 2 | 18-22 |
| Новикова В.П. , см. Шабалов А.М., Кузьмина Д.А., Шабашова Н.В., Оришак Е.А. | 2 | 143 |
| Ожован И.М. , см. Арзуманян В.Г., Наумова Е.С., Наумов Г.И. | 2 | 61 |
| Оловянишников О.В. , см. Заславский Д.В., В. Куликова С.Ю., Власова М.В., Алексеев Р.Д. Два случая микотического кератита у пациентов с онихомикозом | 2 | 88 |
| Оришак Е.А. , см. Шабалов А.М., Новикова В.П., Кузьмина Д.А., Шабашова Н.В. | 2 | 18-22 |
| Оришак Е.А. , см. Шабалов А.М., Кузьмина Д.А., Новикова В.П., Шабашова Н.В. | 2 | 143 |
| Павленко Е.Е. , см. Иванова Ю.А. | 2 | 14-17 |
| Павлова И.Э. , см. Маметьева А.А., Чилина Г.А. | 2 | 108 |
| Пак Е.Ю. , Корнишева В.Г., Чилина Г.А., Игнатьева С.М. Влияние антимикотической терапии на рецидивирование рожистого воспаления нижних конечностей у больных с микозом стоп. | 2 | 23-28 |
| Пальваль Г.В. , см. Пинегина О.Н., Колесникова О.Ю., Кулева З.В., Плахотнюк Л.В., Сатурнов А.В., Васильева Н.В. | 2 | 127 |
| Панина Л.К. , см. Богомолова Е.В., Васильева Е.К., Гаврилов Ю.М., Чубинский-Надеждин И.В. | 2 | 65 |
| Панина Л.К. , см. Богомолова Е.В., Гаврилов Ю.М., Дмитриев С.П., Доватор Н.А. | 2 | 66 |
| Паршаков В.Р. , см. Халдеева Е.В., Лисовская С.А., Глушко Н.И., Мангушева Т.А., Михеева Е.А. | 2 | 141 |
| Паулов О.И. , см. Юцковский А.Д., Кулагина Л.М. | 2 | 144 |
| Паулов О.И. , Юцковский А.Д., Кулагина Л.М. Сравнение результатов различных методов обследования женщин с хроническим вагинальным кандидозом | 2 | 123 |
| Пашинин Н.С. , см. Капустина О.А., Карташова О.Л., Чайникова И.Н. | 2 | 92 |
| Перунова Н.Б. , см. Гордеева С.В., Иванова Е.В. | 2 | 79 |
| Пестова Н.Е. , Богданов К.В., Горбунова А.В., Игнатьева С.М. Оптимизация условий амплификации и терминации для последующего сиквенирования ДНК по генам rRNA у грибов родов <i>Aspergillus</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Candida</i> и <i>Trichophyton</i> | 2 | 124 |
| Пестова Н.Е. , Богданов К.В., Пищик Е.В., Горбунова А.В., Игнатьева С.М. Сравнительный анализ видовой идентификации грибов рода <i>Aspergillus</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Candida</i> и <i>Trichophyton</i> традиционными культуральными и молекулярно-генетическими методами | 2 | 125 |
| Пикуза О.И. , см. Генералова Е.В., Мороз Т.Б. | 2 | 75 |
| Пинегина О.Н. , Колесникова О.Ю., Пальваль Г.В., Кулева З.В., Плахотнюк Л.В., Сатурнов А.В., Васильева Н.В. Изучение ассоциативных взаимодействий <i>Candida</i> spp. с бактериями <i>in vitro</i> | 2 | 127 |
| Пинегина О.Н. , см. Богомолова Т.С., Беляева Т.Н., Скрыбина Е.В. | 2 | 67 |
| Пиотровская И.В. , Васильева Н.В., Разнатовский К.И., Котрехова Л.П. Особенности клиники и терапии дерматозов, вызванных и ассоциированных с <i>Malassezia</i> spp. | 2 | 126 |

| | | |
|--|---|-------|
| Пищик Е.В. , см. Пестова Н.Е., Богданов К.В., Горбунова А.В., Игнатъева С.М. | 2 | 125 |
| Плахотнюк Л.В. , см. Пинегина О.Н., Колесникова О.Ю., Пальваль Г.В., Кулева З.В., Сатурнов А.В., Васильева Н.В. | 2 | 127 |
| Подольцева Э.И. , см. Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В., Козлова Я.И., Попова М.О., Чернопятава Р.М., Богомолова Т.С., Аравийский Р.А., Цинзерлинг В.А., Колбин А.С., Бойченко Э.Г., Зубаровская Н.И., Медведева Н.В., Климович А.В., Клишко Н.Н. | 2 | 141 |
| Полуэктова Т.Е. , см. Буравкова А.Г., Новикова Л.А., Демьянова О.Б. | 2 | 69 |
| Полякова А.В. , см. Баранова Е.В. | 2 | 62 |
| Попова Д.Р. , Хисматуллина З.Р., Мухаммадеева О.Р., Биккулова Г.Х. Морфологические и культуральные особенности некоторых возбудителей зооантропонозных дерматомикозов. | 1 | 31-33 |
| Попова М.О. , Зубаровская Н.И., Вавилов В.Н., Волкова А.Г., Аверьянова М.Ю., Борзова Ю.В., Хостелиди С.Н., Клишко Н.Н., Афанасьев Б.В. Факторы, влияющие на общую и 12-недельную выживаемость после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых больных с инвазивными микозами | 2 | 128 |
| Попова М.О. , см. Борзова Ю.В., Десятник Е.А., Хостелиди С.Н., Чернопятава Р.М., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М., Шурпицкая О.А., Колбин А.С., Зюзгин И.С., Зубаровская Н.И., Климович А.В., Васильева Н.В., Клишко Н.Н. | 2 | 68 |
| Попова М.О. , см. Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В., Козлова Я.И., Чернопятава Р.М., Богомолова Т.С., Аравийский Р.А., Цинзерлинг В.А., Колбин А.С., Бойченко Э.Г., Зубаровская Н.И., Медведева Н.В., Подольцева Э.И., Климович А.В., Клишко Н.Н. | 2 | 141 |
| Потапова О.В. , см. Гусева Е.В., Надеев А.П., Шкурупий В.А. | 2 | 81 |
| Потапова О.В. , см. Ковнер А.В., Бугримова Ю.С., Шаркова Т.В., Шкурупий В.А. | 2 | 98 |
| Пупкова М.А. Определение кератинолитической активности некоторых микромицетов: (обзор). | 2 | 53-58 |
| Пупкова М.А. , Кубасова Н.Л. Кератинолитическая активность некоторых микромицетов, выделенных из ногтевых пластин пациентов с онихомикозом. | 3 | 29-38 |
| Пупкова М.А. , см. Кубасова Н.Л., Клиценко О.А. | 3 | 25-28 |
| Разнатовский К.И. , см. Пиотровская И.В., Васильева Н.В., Котрехова Л.П. | 2 | 126 |
| Разнатовский К.И. , см. Шамли Н.Б., Максимова М.Д. | 4 | 21-24 |
| Райденко О.В. , Иванова Ю.А. Распространенность микозов кожи и ее придатков у ВИЧ-инфицированных пациентов | 2 | 129 |
| Родионова Е.А. , см. Евдокимова О.В., Коноглова В.И., Бирюков В.В., Карпова Т.И., Люлина Е.В., Федотова Г.Н., Ульшина И.А., Бобылева Н.В. | 2 | 83 |
| Ростова Н.С. , см. Власов А.Д., Дмитриева Е.Ю., Власов Д.Ю. | 2 | 71 |
| Рудой А.С. , см. Москалёв А.В. | 2 | 114 |
| Рябинин И.А. , см. Васильев О.Д. | 2 | 71 |
| Рябинин И.А. , см. Васильев О.Д. | 2 | 70 |
| Рябушева Ю.В. , см. Власов Д.Ю., Зеленская М.С., Сафронова Е.В., Старцев С.А. | 2 | 72 |
| Савченко С.С. , см. Вьючнова Н.В., Ткаченко Г.А., Гришина М.А., Антонов В.А., Липницкий А.В. | 2 | 74 |
| Саганяк Е.А. Микромицеты в судебно-биологической экспертизе | 2 | 130 |
| Сайденова М.С. , см. Албегова Д.М., Шевяков М.А., Иншаков Л.Н. | 2 | 60 |
| Сайфиева О.В. , см. Глушко Н.И., Лисовская С.А., Халдеева Е.В., Усманова С.Р. | 2 | 76 |
| Самедова А.А. Противогрибковые полиеновые антибиотики и их активность в клеточных и липидных мембранах. | 2 | 43-48 |
| Самедова А.А. , Касумов Х.М. Избирательное действие леворина на ряд возбудителей инфекций | 2 | 131 |
| Сатурнов А.В. , см. Пинегина О.Н., Колесникова О.Ю., Пальваль Г.В., Кулева З.В., Плахотнюк Л.В., Васильева Н.В. | 2 | 127 |
| Сафаров А.М. , Байрамов Р.Б., Гурбанова С.Ф. Микробиологические особенности протезных стоматитов у лиц, пользующихся съемными протезами на основе «Фторакса» и «Литьевого термопласта медицинской чистоты». | 4 | 31-34 |
| Сафонов Н.Е. , см. Иванова Ю.А. | 4 | 14-20 |
| Сафонова А.П. Молекулярная диагностика <i>Candida albicans/glabrata/krusei</i> у ВИЧ-инфицированных больных | 2 | 131 |
| Сафронова Е.В. , см. Власов Д.Ю., Зеленская М.С., Крыленков В.А. | 2 | 72 |
| Сафронова Е.В. , см. Власов Д.Ю., Зеленская М.С., Старцев С.А., Рябушева Ю.В. | 2 | 72 |
| Свиридова К.В. Результаты лечения онихомикоза стоп у больных псориазом. | 2 | 131 |
| Селивёрстова М.С. , см. Тарасова Т.К., Донецкая Ю.В. | 2 | 136 |
| Семериков В.В. , см. Крылова И.О., Александрова Г.А., Кирьянова И.Н., Злыгостева М.В. | 2 | 102 |
| Сергеевич В.И. , Кудрявцева Л.Г., Головенкина А.Ю., Алатырева Н.Ф., Александрова Г.А. Эффективность противоплесневой аэрозольной дезинфекции воздуха вентиляционных систем лечебно-профилактических учреждений с помощью дезинфектантов «Тефлекс» и «Амиксидин». | 2 | 29-31 |
| Сергеевич В.И. , см. Кудрявцева Л.Г., Хорошавин В.А. | 2 | 104 |
| Синицкая И.А. , см. Степанова А.А. | 2 | 134 |
| Синицкая И.А. , см. Степанова А.А., Босак И.А. | 4 | 35-41 |
| Синицкая И.А. , см. Степанова А.А., Краснова Э.В. | 2 | 134 |
| Ситников В.П. , см. Ядченко Е.С., Шляга И.Д. | 2 | 145 |
| Скачкова Т.С. Разработка методики выявления ДНК <i>Cryptosoccus neoformans</i> на основе ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени | 2 | 132 |
| Скопенко О.Л. Котик Л.М. Этиологическая структура основных возбудителей нозокомиальной инфекции в ожоговом отделении МУЗ МСЧ «Северсталь» | 2 | 132 |
| Скоромец А.А. , см. Жулёв С.Н., Беляков Н.А. | 3 | 20-24 |
| Скрябина Е.В. , см. Богомолова Т.С., Беляева Т.Н., Пинегина О.Н. | 2 | 67 |
| Смирнов В.Ф. , см. Кряжев Д.В., Кирилов А.А., Иванова И.П. | 2 | 102 |
| Соболев А.В. , Аак О.В. Аллергический ринит у детей в Санкт-Петербурге и Ленинградской области | 2 | 133 |
| Соловьёва Г.И. , см. Журавлева Н.П., Васильева Н.В., Чилина Г.А. | 2 | 86 |
| Соловьёва Г.И. , см. Журавлева Н.П., Васильева Н.В., Чилина Г.А. | 2 | 87 |
| Старцев С.А. , см. Власов Д.Ю., Зеленская М.С., Сафронова Е.В., Рябушева Ю.В. | 2 | 72 |
| Степанова А.А. Ультраструктура клеток <i>Trichophyton violaceum</i> Sabour. Ex E. Bodin, выращенных на агаре Чапека. | 2 | 36-42 |
| Степанова А.А. , Босак И.А., Синицкая И.А. Ультраструктура клеток природных штаммов <i>Cryptosoccus neoformans</i> . | 4 | 35-41 |
| Степанова А.А. , Синицкая И.А. Некоторые аспекты цитологического изучения прорастающих конидий <i>Aspergillus fumigatus</i> (Fres.) | 2 | 134 |
| Степанова А.А. , Синицкая И.А., Краснова Э.В. Ультраструктура <i>Trichophyton schoenleinii</i> (Lebert) Nannizzi, выращенного in vitro | 2 | 134 |
| Степанова С.В. , Егоров А.А. Препараты выбора при лечении грибковой инфекции у больных с сосудистой патологией | 2 | 135 |
| Степнова Е.А. , см. Куликов С.Н., Хайруллин Р.З., Лисовская С.А., Глушко Н.И., Тихонов В.Е., Лопатин С.А., Варламов В.П. | 2 | 32-35 |
| Стяжкина В.Н. , см. Камаева С.С., Файзуллина Е.В., Камаев А.А. | 2 | 91 |
| Суворова М.А. , см. Агулуева Е.Б., Шевяков М.А., Успенский Ю.П., Нилова Л.Ю., Жигалова Т.Н., Матвеева Н.В. | 1 | 10-14 |
| Сулейманова Т.Х. Синергизм <i>Staphylococcus aureus</i> и <i>Candida albicans</i> при <i>Candida</i> -колонизации кишечного тракта | 2 | 136 |
| Таджибаев У.А. , см. Касымов О.И., Амакджанов М.Р. | 2 | 96 |
| Тарасова Т.К. , Донецкая Ю.В., Селивёрстова М.С. Оценка заболеваемости онихомикозами в Белгородской области. Терапевтический эффект итраконазола и тербинафина в лечении онихомикозов | 2 | 136 |
| Таркина Т.В. , см. Батпеннова Г.Р., Котлярова Т.В. | 2 | 62 |
| Таркина Т.В. , см. Бисенова Н.М., Куанова К.К. | 2 | 63 |
| Тимохина В.И. , см. Гурина О.П., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Дементьева Е.А. | 2 | 81 |
| Тимохина Т.Х. , см. Леонов В.В., Костерина В.В., Варницына В.В. | 2 | 107 |

| | | |
|--|---|-------|
| Тимохина Т.Х. , см. Николенко М.В., Варницына В.В. | 2 | 117 |
| Тимохина Т.Х. , см. Николенко М.В., Варницына В.В. Машкина Н.А., Нестерова О.С. | 2 | 117 |
| Тихонов В.Е. , см. Куликов С.Н., Хайруллин Р.З., Лисовская С.А., Глушко Н.И., Степнова Е.А., Лопатин С.А., Варламов В.П. | 2 | 32-35 |
| Ткаченко Г.А. , см. Вьючнова Н.В., Гришина М.А., Савченко С.С., Антонов В.А., Липницкий А.В. | 2 | 74 |
| Тохтиева З.А. , см. Ешимов У.Е. | 2 | 85 |
| Ульшина И.А. , см. Евдокимова О.В., Коноплева В.И., Бирюков В.В., Карпова Т.И., Люлина Е.В., Федотова Г.Н., Родионова Е.А., Бобылева Н.В. | 2 | 83 |
| Уразалиева Н.Т. , см. Карибаева А.Т., Кустова Е.А. | 2 | 95 |
| Усманова С.Р. , см. Глушко Н.И., Лисовская С.А., Халдеева Е.В. | 2 | 77 |
| Усманова С.Р. , см. Глушко Н.И., Лисовская С.А., Халдеева Е.В., Сайфиева О.В. | 2 | 76 |
| Успенский Ю.П. , см. Авалуева Е.Б., Шевяков М.А., Нилова Л.Ю., Жигалова Т.Н., Суворова М.А., Матвеева Н.В. | 1 | 10-14 |
| Учеваткина А.Е. , см. Мелехина Ю.Э., Фролова Е.В., Филиппова Л.В., Выборнова И.А., Авдеенко Ю.Л. Цинзерлинг В.А., Шевяков М.А., Васильева Н.В., Климко Н.Н. | 2 | 111 |
| Учеваткина А.Е. , см. Филиппова Л.В., Васильева Н.В., Киселева Е.П., Фролова Е.В. | 2 | 138 |
| Учеваткина А.Е. , см. Филиппова Л.В., Фролова Е.В., Васильева Н.В., Киселева Е.П. | 1 | 38-41 |
| Учеваткина А.Е. , см. Фролова Е.В., Аак О.В., Филиппова Л.В., Шкоруба М.Л., Гулордава М.Д., Белова С.Г | 2 | 139 |
| Фадина Ю.П. Состояние микробиотоза влагалища у женщин с акушерским разгружающим пессарием на фоне невынашивания беременности | 2 | 137 |
| Файзуллина Е.В. , Ибрагимова Р.З. Современное состояние заболеваемости микозами стоп с онихомикозами в Средневоложском регионе | 2 | 138 |
| Файзуллина Е.В. , см. Камаева С.С., Стяжкина В.Н., Камаев А.А. | 2 | 91 |
| Файзуллина Е.В. , см. Лисовская С.А., Глушко Н.И., Халдеева Е.В., Фассахов Р.С., Зинатуллина Г.М. | 1 | 34-37 |
| Фассахов Р.С. , см. Лисовская С.А., Глушко Н.И., Халдеева Е.В., Файзуллина Е.В., Зинатуллина Г.М. | 1 | 34-37 |
| Федотова Г.Н. , см. Евдокимова О.В., Коноплева В.И., Бирюков В.В., Карпова Т.И., Люлина Е.В., Родионова Е.А., Ульшина И.А., Бобылева Н.В. | 2 | 83 |
| Филиппова Л.В. , Васильева Н.В., Киселева Е.П., Фролова Е.В., Учеваткина А.Е. Факторы микрообидности макрофагов по отношению к штаммам <i>Syrctosoccus neoforgmans</i> различной вирулентности | 2 | 138 |
| Филиппова Л.В. , см. Мелехина Ю.Э., Фролова Е.В., Учеваткина А.Е., Выборнова И.А., Авдеенко Ю.Л. Цинзерлинг В.А., Шевяков М.А., Васильева Н.В., Климко Н.Н. | 2 | 111 |
| Филиппова Л.В. , см. Фролова Е.В., Аак О.В., Учеваткина А.Е., Шкоруба М.Л., Гулордава М.Д., Белова С.Г | 2 | 139 |
| Филиппова Л.В. , Учеваткина А.Е., Фролова Е.В., Васильева Н.В., Киселева Е.П. Особенности взаимодействия макрофагов с разными по вирулентности штаммами <i>Syrctosoccus neoforgmans</i> . | 1 | 38-41 |
| Фомичева Г.М. , см. Марфенина О.Е., Василенко О.В., Богомоллова Т.С., Кулько А.Б. | 2 | 109 |
| Фролова Е.В. , Аак О.В., Учеваткина А.Е., Филиппова Л.В., Шкоруба М.Л., Гулордава М.Д., Белова С.Г. Клинико-иммунологические особенности атопического дерматита у больных с микогенной аллергией | 2 | 139 |
| Фролова Е.В. , см. Мелехина Ю.Э., Учеваткина А.Е., Филиппова Л.В., Выборнова И.А., Авдеенко Ю.Л. Цинзерлинг В.А., Шевяков М.А., Васильева Н.В., Климко Н.Н. | 2 | 111 |
| Фролова Е.В. , см. Филиппова Л.В., Васильева Н.В., Киселева Е.П., Учеваткина А.Е. | 2 | 138 |
| Фролова Е.В. , см. Филиппова Л.В., Учеваткина А.Е., Васильева Н.В., Киселева Е.П. | 1 | 38-41 |
| Фролова Я.Н. Новые подходы к оценке иммуномодулирующих свойств <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | 2 | 140 |
| Хайруллин Р.З. , см. Куликов С.Н., Лисовская С.А., Глушко Н.И., Тихонов В.Е., Степнова Е.А., Лопатин С.А., Варламов В.П. | 2 | 32-35 |
| Халдеева Е.В. , Лисовская С.А., Глушко Н.И., Паршаков В.Р., Мангушева Т.А., Михеева Е.А. Микромицеты в исторических зданиях и эффективность противогрибковой обработки | 2 | 141 |
| Халдеева Е.В. , см. Глушко Н.И., Лисовская С.А., Сайфиева О.В., Усманова С.Р. | 2 | 76 |
| Халдеева Е.В. , см. Глушко Н.И., Лисовская С.А., Усманова С.Р. | 2 | 77 |
| Халдеева Е.В. , см. Лисовская С.А., Глушко Н.И., Баязитова Л.Т. | 2 | 107 |
| Халдеева Е.В. , см. Лисовская С.А., Глушко Н.И., Фассахов Р.С., Файзуллина Е.В., Зинатуллина Г.М. | 1 | 34-37 |
| Хисматуллина З.Р. , см. Попова Д.Р., Мухаммадеева О.Р., Биккулова Г.Х. | 1 | 31-33 |
| Хорошавин В.А. , см. Кудрявцева Л.Г., Сергеев В.И. | 2 | 104 |
| Хостелиди С.Н. , см. Попова М.О., Зубаровская Н.И., Вавилов В.Н., Волкова А.Г., Аверьянова М.Ю., Борзова Ю.В., Климко Н.Н., Афанасьев Б.В. | 2 | 128 |
| Хостелиди С.Н. , Борзова Ю.В., Козлова Я.И., Попова М.О., Чернопятова Р.М., Богомоллова Т.С., Аравийский Р.А., Цинзерлинг В.А., Колбин А.С., Бойченко Э.Г., Зубаровская Н.И., Медведева Н.В., Подольцева Э.И., Климович А.В., Климко Н.Н. Опыт лечения инвазивного зигомикоза в Санкт-Петербурге. | 2 | 141 |
| Хостелиди С.Н. , см. Борзова Ю.В., Десятник Е.А., Попова М.О., Чернопятова Р.М., Богомоллова Т.С., Игнатъева С.М., Шурпицкая О.А., Колбин А.С., Зюзгин И.С., Зубаровская Н.И., Климович А.В., Васильева Н.В., Климко Н.Н. | 2 | 68 |
| Цветков Ю.Е. , см. Нифантьев Н.Э., Карелин А.А. | 2 | 118 |
| Цинзерлинг В.А. , см. Мелехина Ю.Э., Фролова Е.В., Учеваткина А.Е., Филиппова Л.В., Выборнова И.А., Авдеенко Ю.Л. Шевяков М.А., Васильева Н.В., Климко Н.Н. | 2 | 111 |
| Цинзерлинг В.А. , см. Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В., Козлова Я.И., Попова М.О., Чернопятова Р.М., Богомоллова Т.С., Аравийский Р.А., Колбин А.С., Бойченко Э.Г., Зубаровская Н.И., Медведева Н.В., Подольцева Э.И., Климович А.В., Климко Н.Н. | 2 | 141 |
| Чайникова И.Н. , см. Капустина О.А., Карташова О.Л., Пашинин Н.С. | 2 | 92 |
| Чарушина И.П. , Воробьева Н.Н. Генерализованный криптококкоз при ВИЧ-инфекции | 2 | 142 |
| Чекунова Л.Н. , см. Антропова А.Б., Биланенко Е.Н., Мокеева В.Л., Желтикова Т.М. | 2 | 60 |
| Чернопятова Р.М. , см. Борзова Ю.В., Десятник Е.А., Хостелиди С.Н., Попова М.О., Богомоллова Т.С., Игнатъева С.М., Шурпицкая О.А., Колбин А.С., Зюзгин И.С., Зубаровская Н.И., Климович А.В., Васильева Н.В., Климко Н.Н. | 2 | 68 |
| Чернопятова Р.М. , см. Козлова О.П., Мирзабалаева А.К., Котрехова Л.П., Климко Н.Н. | 2 | 99 |
| Чернопятова Р.М. , см. Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В., Козлова Я.И., Попова М.О., Богомоллова Т.С., Аравийский Р.А., Цинзерлинг В.А., Колбин А.С., Бойченко Э.Г., Зубаровская Н.И., Медведева Н.В., Подольцева Э.И., Климович А.В., Климко Н.Н. | 2 | 141 |
| Чилина Г.А. , см. Журавлева Н.П., Васильева Н.В., Соловьева Г.И. | 2 | 86 |
| Чилина Г.А. , см. Журавлева Н.П., Васильева Н.В., Соловьева Г.И. | 2 | 87 |
| Чилина Г.А. , см. Маметьева А.А., Павлова И.Э. | 2 | 108 |
| Чилина Г.А. , см. Медведева Т.В., Митрофанов В.С., Босак И.А. | 2 | 110 |
| Чилина Г.А. , см. Пак Е.Ю., Корнишева В.Г., Игнатъева С.М. | 2 | 23-28 |
| Чубинский-Надеждин И.В. , см. Богомоллова Е.В., Васильева Е.К., Гаврилов Ю.М., Панина Л.К. | 2 | 65 |
| Чурилов Г.И. , см. Коноплева В.И., Евдокимова О.В., Дорогов М.Е. | 2 | 101 |
| Шабалов А.М. , Новикова В.П., Кузьмина Д.А., Оришак Е.А., Шабашова Н.В. Дисбиотические изменения в полости рта и рост грибов рода <i>Candida</i> как фактор риска нарушения ритма сердца у детей с рефлюкс-эзофагитом. | 2 | 18-22 |
| Шабалов А.М. , Кузьмина Д.А., Новикова В.П., Шабашова Н.В., Оришак Е.А. <i>Candida species</i> и микробиотоз полости рта у детей с рефлюкс-эзофагитом | 2 | 143 |
| Шабашова Н.В. Особенности локального иммунного ответа и его дефекты при орофарингеальном кандидозе (обзор). | 4 | 3-9 |
| Шабашова Н.В. , см. Шабалов А.М., Новикова В.П., Кузьмина Д.А., Оришак Е.А. | 2 | 18-22 |
| Шабашова Н.В. , см. Шабалов А.М., Кузьмина Д.А., Новикова В.П., Оришак Е.А. | 2 | 143 |

| | | |
|---|---|-------|
| Шадрин Г.Б. , см. Кунельская В.Я. | 2 | 106 |
| Шамли Н.Б. , Разнатовский К.И., Максимова М.Д. Случай необычайного клинического течения микоза гладкой кожи. | 4 | 21-24 |
| Шаркова Т.В. , см. Ковнер А.В., Бугримова Ю.С., Потапова О.В., Шкурупий В.А. | 2 | 98 |
| Шаталова Е.В. , см. Шеховцова О.В., Жалнина Т.С. | 2 | 143 |
| Шевяков М.А. , см. Авалуева Е.Б., Успенский Ю.П., Нилова Л.Ю., Жигалова Т.Н., Суворова М.А., Матвеева Н.В. | 1 | 10-14 |
| Шевяков М.А. , см. Албегова Д.М., Сайденова М.С., Иншаков Л.Н. | 2 | 60 |
| Шевяков М.А. , см. Мелехина Ю.Э., Фролова Е.В., Учеваткина А.Е., Филиппова Л.В., Выборнова И.А., Авдеенко Ю.Л. Цинзерлинг В.А., Васильева Н.В., Клишко Н.Н. | 2 | 111 |
| Шеховцова О.В. , Шаталова Е.В., Жалнина Т.С. Влияние гнойно-воспалительного процесса Candida-бактериальной этиологии на проявление гиперчувствительности замедленного типа | 2 | 143 |
| Шкоруба М.Л. , см. Фролова Е.В., Аак О.В., Учеваткина А.Е., Филиппова Л.В., Гулордава М.Д., Белова С.Г. | 2 | 139 |
| Шкурупий В.А. , см. Гусева Е.В., Надеев А.П., Потапова О.В. | 2 | 81 |
| Шкурупий В.А. , см. Ковнер А.В., Бугримова Ю.С., Шаркова Т.В., Потапова О.В. | 2 | 98 |
| Шляга И.Д. , см. Ядченко Е.С., Ситников В.П. | 2 | 145 |
| Шляхто Е.В. , см. Иванова Л.В., Баранцевич Е.П., Гоик В.Г., Жиховский С.В. | 2 | 90 |
| Шмелева Е.А. , см. Махрова Т.В., Маянский А.Н., Заславская М.И. | 2 | 110 |
| Шурпицкая О.А. , см. Борзова Ю.В., Десятник Е.А., Хостелиди С.Н., Попова М.О., Чернопяткова Р.М., Богомоллова Т.С., Игнатьева С.М., Колбин А.С., Зюзгин И.С., Зубаровская Н.И., Климович А.В., Васильева Н.В., Клишко Н.Н. | 2 | 68 |
| Юцковский А.Д. , Кулагина Л.М., Паулов О.И. Современный взгляд на лечение микозов стоп | 2 | 144 |
| Юцковский А.Д. , см. Паулов О.И., Кулагина Л.М. | 2 | 123 |
| Ядченко Е.С. , Ситников В.П., Шляга И.Д. Этиотропная терапия хронических гнойных средних отитов грибово-бактериальной этиологии | 2 | 145 |
| Яковлев А.Б. Критерии дифференциального диагноза псевдомонадной онихии и онихомикоза | 2 | 145 |

AUTHORS INDEX, VOL. 12, №№ 1-4 (2010)

| | № | Page |
|---|---|-------|
| Aak O.V. , see Frolova E.V., Uchevatkina A.E., Filippova L.V., Shkoruba M.L., Gulordava M.D., Belova S.G. | 2 | 139 |
| Aak O.V. , see Sobolev A.V. | 2 | 133 |
| Aak O.V. , see Zhuravleva N.P., Vasilyeva N.V., Chilina G.A., Solovjova G.I. | 2 | 87 |
| Abidova Z.M. , Ikramova N.D. Immunocorrection therapy of patients with feet mycosis with application of Wobenzym®. | 1 | 15-19 |
| Abidova Z.M. , Karabaeva I.T., Izvekova O.V. Condition of immune reactivity at patients with microsporia. | 1 | 20-23 |
| Afanasyev B. , see Popova M., Zubarovskaya N., Vavilov V., Volkova A., Averyanova M., Borzova Y., Hostelidi S., Klimko N., | 2 | 128 |
| Agayeva N.A. The immune reactivity of patients with the face-jaw actinomycosis | 2 | 59 |
| Agayeva N.A. , Azizov R.F. Microbiota in patients with chronic inflammatory diseases of parodontium | 2 | 59 |
| Alatireva N.F. , see Sergevnik V.I., Kudryavtseva L.G., Golovenkina A.U., Aleksandrova G.A. | 2 | 29-31 |
| Albegova D.M. , Shevyakov M.A., Saidenova M.S., Inshakov L.N. Endoscopic diagnosis of candidosis of the upper gastrointestinal tract in patients of elderly and senile age | 2 | 60 |
| Aleksandrova G.A. , see Krylova I.O., Semerikov V.V., Kiryanova I.N., Zlygosteva M.V. | 2 | 102 |
| Aleksandrova G.A. , see Sergevnik V.I., Kudryavtseva L.G., Golovenkina A.U., Alatireva N.F. | 2 | 29-31 |
| Alekseev R.D. , see Zaslavsky D.V., Olovyanishnikov O.V., Kulikova S.Yu., Vlasova M.V. | 2 | 88 |
| Aleshukina A.V. , see Goloshva E.V. | 2 | 78 |
| Alimkulova A.I. , see Karibayeva A.T., Askarova G.K. | 2 | 93 |
| Amakzhanov M. , see Kasymov O., Tazhibayev U. | 2 | 96 |
| Ananjeva E.P. , see Kozchemyakina N.V., Gurina S.V. | 1 | 27-30 |
| Anchupane I.S. , see Kolontaya I.J., Miltinsh A.P. | 2 | 100 |
| Anchupane I.S. , see Miltinsh A.P., Miltinsh V.A., Kolontaya I.Ya., Ilyina V.Ya. | 2 | 147 |
| Antonov V.A. , see Vyuchnova N.V., Tkachenko G.A., Grishina M.A., Savchenko S.S., Lipnitsky A.V. | 2 | 74 |
| Antropova A.B. , Bylanenko E.N., Mokeeva V.L., Chekunova L.N., Zheltikova T.M. Micromycetes as the source of indoor allergens in different regions | 2 | 60 |
| Araviyskiy R.A. , see Khostelidi S.N., Borzova Y.V., Kozlova Y.I., Popova M.O., Chernopiyatova R.M., Bogomolova T.S., Cinslerling V.A., Kolbin A.S., Boychenko E.G., Zubarovskaya N.I., Medvedeva N.V., Podoltseva E.I., Klimovich A.V., Klimko N.N. | 2 | 141 |
| Arzumanian V.G. , Ojovan I.M., Naumova E.S., Naumov G.I. Genetic determination of killer activity in Malassezia spp. | 2 | 61 |
| Askarova G.K. , see Karibayeva A.T., Alimkulova A.I. | 2 | 93 |
| Avalueva E.B. , Shevyakov M.A., Uspenskiy Y.P., Nilova L.Yu., Zhigalova T.N., Suvorova M.A., Matveeva N.V. Candidal dysbiosis of intestine and adhesive properties of Candida spp. in patients with inflammatory diseases of intestines. | 1 | 10-14 |
| Avdeenko Yu. L. , see Melekina J.Yu., Frolova E.V., Uchevatkina A.E., Filippova L.V., Zinzerling V.A., Shevyakov M.A., Vasilieva N.V., Klimko N.N. | 2 | 111 |
| Averyanova M. , see Popova M., Zubarovskaya N., Vavilov V., Volkova A., Borzova Y., Hostelidi S., Klimko N., Afanasyev B. | 2 | 128 |
| Azizov R.F. , see Agayeva N.A. | 2 | 59 |
| Baiduisenova A.U. , see Karibayeva A.T. | 2 | 94 |
| Bakhmetiev A.A. Low level laser therapy in the treatment of onychomycoses | 2 | 63 |
| Bakhmetiev A.A. , see Novikova L.A., Bakhmetieva T.M. | 2 | 120 |
| Bakhmetieva T.M. , see Novikova L.A. | 2 | 119 |
| Bakhmetieva T.M. , see Novikova L.A. | 2 | 118 |
| Bakhmetieva T.M. , see Novikova L.A., Bakhmetiev A.A. | 2 | 120 |
| Baranova E.V. , Polyakova A.V. Antagonistic activity of Pseudomonas aureofaciens to mould | 2 | 62 |
| Barantsevich E.P. , see Ivanova L.V., Goic V.G., Zhihovskiy S.V., Shlyakhto E.V. | 2 | 90 |
| Batpenova G.R. , see Jetpisbaeva Z.S. | 2 | 82 |
| Batpenova G.R. , Tarkina T.V., Kotlyarova T.V. The case of prevalence of Pityriasis versicolor in patient with the acne conglobata and oily concrete seborrhea | 2 | 62 |
| Bayazitova L.T. , see Lisovskaya S.A., Glushko N.I., Khaldeeva E.V. | 2 | 107 |
| Bayramov R.B. , see Safarov A.M., Gurbanova S.F. | 4 | 31-34 |
| Belova S.G. , see Frolova E.V., Aak O.V., Uchevatkina A.E., Filippova L.V., Shkoruba M.L., Gulordava M.D. | 2 | 139 |
| Belyaeva T.N. , see Bogomolova T.S., Pinegina O.N., Skryabina E.V. | 2 | 67 |
| Belyakov N.A. , see Zhulev S.N., Skoromets A.A. | 3 | 20-24 |
| Bikkulova G.H. , see Popova D.R., Khismatullina Z.R., Mukhamadeyeva O.R. | 1 | 31-33 |
| Biryukov V.V. , see Evdokimova O.V., Konoplyeva V.I., Karpova T.I., Lyulina E.V., Fedotov G.N., Rodionova E.A., Ulshina I.A., Bobyleva N.V. | 2 | 83 |
| Bisenova N.M. , Tarkina T.V., Kuanova K.K. Monitoring of microbial colonization of the contents of pustules in acne | 2 | 63 |
| Blinov A.E. , see Gurina O.P., Varlamova O.N., Dementeva E.A., Timochina V.I. | 2 | 81 |
| Blinova S.M. , see Boronina L.G., Lavrinenko E.V. | 2 | 69 |
| Bobyleva N.V. , see Evdokimova O.V., Konoplyeva V.I., Biryukov V.V., Karpova T.I., Lyulina E.V., Fedotov G.N., Rodionova E.A., Ulshina I.A., | 2 | 83 |

| | | |
|--|---|-------|
| Bogdanov K.V. , Ignatieva S.M. Optimization of DNA extraction methods and amplification step to find DNA-target of <i>Aspergillus fumigatus</i> using real-time Q-PCR | 2 | 64 |
| Bogdanov K.V. , see Pestova N.E., Gorbunova A.V., Ignatieva S.M. | 2 | 124 |
| Bogdanov K.V. , see Pestova N.E., Pitsik E.V., Gorbunova A.V., Ignatyeva S.M. | 2 | 125 |
| Bogomolova E.V. , Gavrilov Yu.M., Dmitriev S.P., Dovator N.A., Panina L.K. Growth form changes in dimorphic black yeast <i>Phaeoocomyces chersonesos</i> under the action of hypogeomagnetic field | 2 | 66 |
| Bogomolova E.V. , see Kirtsideli I.Yu. Airborne fungi in St. Petersburg | 2 | 66 |
| Bogomolova E.V. , Vasilieva E.K., Gavrilov Yu.M., Panina L.K., Chubinsky-Nadezhdin I.V. The study of micromycetes cells parameters by DSKF-01 cells subpopulations fluorescent detector | 2 | 65 |
| Bogomolova T.S. , Belyaeva T.N., Pinegina O.N., Skryabina E.V. Etiology and treatment of mycotic keratitis | 2 | 67 |
| Bogomolova T.S. , see Borzova Y.V., Desyatik E.A., Khostelidi S.N., Popova M.O., Chernopyatova R.M., Ignateva S.M., Shurpitskaya O.A., Kolbin A.S., Zyuzgin I.S., Zubarovskaya N.I., Klimovich A.V., Vasilyeva N.V., Klimko N.N. | 2 | 68 |
| Bogomolova T.S. , see Khostelidi S.N., Borzova Y.V., Kozlova Y.I., Popova M.O., Chernopyatova R.M., Araviyskiy R.A., Cinslerling V.A., Kolbin A.S., Boychenko E.G., Zubarovskaya N.I., Medvedeva N.V., Podoltseva E.I., Klimovich A.V., Klimko N.N. | 2 | 141 |
| Bogomolova T.S. , see Marfenina O.E., Vasilenko O.V., Fomicheva G.M., Kulko A.B. | 2 | 109 |
| Boronina L.G. , Blinova S.M., Lavrinenko E.V. Antibiotic resistance of <i>Candida</i> spp. obtained from diagnostic significant loci at children with oncogematological and somatic diseases | 2 | 69 |
| Borzova Y. , see Popova M., Zubarovskaya N., Vavilov V., Volkova A., Averyanova M., Khostelidi S., Klimko N., Afanasyev B. | 2 | 128 |
| Borzova Y.V. , Desyatik E.A., Khostelidi S.N., Popova M.O., Chernopyatova R.M., Bogomolova T.S., Ignateva S.M., Shurpitskaya O.A., Kolbin A.S., Zyuzgin I.S., Zubarovskaya N.I., Klimovich A.V., Vasilyeva N.V., Klimko N.N. Chronic invasive pulmonary aspergillosis in hematologic patients in St. Petersburg | 2 | 68 |
| Borzova Y.V. , see Khostelidi S.N., Kozlova Y.I., Popova M.O., Chernopyatova R.M., Araviyskiy R.A., Bogomolova T.S., Cinslerling V.A., Kolbin A.S., Boychenko E.G., Zubarovskaya N.I., Medvedeva N.V., Podoltseva E.I., Klimovich A.V., Klimko N.N. | 2 | 141 |
| Bosak I.A. , Kotrekhoval P. Effect of isozonazole against the selected bacteria. | 4 | 49-51 |
| Bosak I.A. , see Medvedeva T.V., Mitrofanov V.S., Chilina G.A. | 2 | 110 |
| Bosak I.A. , see Stepanova A.A., Sinitskaya I.A. | 4 | 35-41 |
| Bosak I.A. , see Vybornova I.V., Vasilyeva N.V. | 2 | 73 |
| Bougrimova Yu.S. , see Kovner A.V., Sharkova T.V., Potapova O.V., Shkurupy V.A. | 2 | 98 |
| Boychenko E.G. , see Khostelidi S.N., Borzova Y.V., Kozlova Y.I., Popova M.O., Chernopyatova R.M., Araviyskiy R.A., Bogomolova T.S., Cinslerling V.A., Kolbin A.S., Zubarovskaya N.I., Medvedeva N.V., Podoltseva E.I., Klimovich A.V., Klimko N.N. | 2 | 141 |
| Buravkova A.G. , Novikova L.A., Demyanova O.B., Poluektova T.E. «Scin-kap» line in the seborrheic dermatitis therapy | 2 | 69 |
| Buravkova A.G. , see Novikova L.A., Demyanova O.B. | 2 | 121 |
| Buravkova A.G. , see Novikova L.A., Demyanova O.B. | 2 | 121 |
| Byalik L.R. , see Novikova L.A. | 2 | 122 |
| Byalik L.R. , see Novikova L.A., Dontzova E.V. | 2 | 122 |
| Bykova L.P. , see Godovalov A.P., Morgunenko A.I. | 2 | 77 |
| Bylanenko E.N. , see Antropova A.B., Mokeeva V.L., Chekunova L.N., Zheltikova T.M. | 2 | 60 |
| Charushina I.P. , Vorobyeva N.N. Generalized cryptococcosis in HIV-patients | 2 | 69 |
| Chaynikova I.N. , see Kapustina O.A., Kartashova O.L., Pashinin N.S. | 2 | 92 |
| Chekunova L.N. , see Antropova A.B., Bylanenko E.N., Mokeeva V.L., Zheltikova T.M. | 2 | 60 |
| Chernopyatova R.M. , see Khostelidi S.N., Borzova Y.V., Kozlova Y.I., Popova M.O., Araviyskiy R.A., Bogomolova T.S., Cinslerling V.A., Kolbin A.S., Boychenko E.G., Zubarovskaya N.I., Medvedeva N.V., Podoltseva E.I., Klimovich A.V., Klimko N.N. | 2 | 141 |
| Chernopyatova R.M. , see Borzova Y.V., Desyatik E.A., Khostelidi S.N., Popova M.O., Bogomolova T.S., Ignateva S.M., Shurpitskaya O.A., Kolbin A.S., Zyuzgin I.S., Zubarovskaya N.I., Klimovich A.V., Vasilyeva N.V., Klimko N.N. | 2 | 68 |
| Chernopyatova R.M. , see Kozlova O.P., Mirzabalaeva A.K., Kotrehova L.P., Klimko N.N. | 2 | 99 |
| Chilina G.A. , see Mametyeva A.A., Pavlova I.E. | 2 | 108 |
| Chilina G.A. , see Medvedeva T.V., Mitrofanov V.S., Bosak I.A. | 2 | 110 |
| Chilina G.A. , see Pak E.J., Kornisheva V.G., Ignatyeva S.M. | 2 | 23-28 |
| Chilina G.A. , see Zhuravleva N.P., Vasilyeva N.V., Aak O.V., Solovjova G.I. | 2 | 87 |
| Chilina G.A. , see Zhuravleva N.P., Vasilyeva N.V., Solovjova G.I. | 2 | 86 |
| Choroshavin V.A. , see Kudryavtseva L.G., Sergevni V.I. | 2 | 104 |
| Chubinsky-Nadezhdin I.V. , see Bogomolova E.V., Vasilieva E.K., Gavrilov Yu.M., Panina L.K. | 2 | 65 |
| Churilov G.I. , see Konoplyeva V.I., Evdokimova O.V., Dorogov M.E. | 2 | 101 |
| Cinslerling V.A. , see Khostelidi S.N., Borzova Y.V., Kozlova Y.I., Popova M.O., Chernopyatova R.M., Araviyskiy R.A., Bogomolova T.S., Kolbin A.S., Boychenko E.G., Zubarovskaya N.I., Medvedeva N.V., Podoltseva E.I., Klimovich A.V., Klimko N.N. | 2 | 141 |
| Dementeva E.A. , see Gurina O.P., Blinov A.E., Varlamova O.N., Timochina V.I. | 2 | 81 |
| Demyanova O.B. , see Buravkova A.G., Novikova L.A., Poluektova T.E. | 2 | 69 |
| Demyanova O.B. , see Novikova L.A., Buravkova A.G. | 2 | 121 |
| Demyanova O.B. , see Novikova L.A., Buravkova A.G. | 2 | 121 |
| Desyatik E.A. , see Borzova Y.V., Khostelidi S.N., Popova M.O., Chernopyatova R.M., Bogomolova T.S., Ignateva S.M., Shurpitskaya O.A., Kolbin A.S., Zyuzgin I.S., Zubarovskaya N.I., Klimovich A.V., Vasilyeva N.V., Klimko N.N. | 2 | 68 |
| Dmitriev S.P. , see Bogomolova E.V., Gavrilov Yu.M., Dovator N.A., Panina L.K. | 2 | 66 |
| Dmitrieva E.Yu. , see Vlasov A.D., Rostova N.S., Vlasov D.Yu. | 2 | 71 |
| Dolgo-Saburova Yu.V. , see Mirzabalaeva A.K. | 2 | 112 |
| Donetskaya Yu.V. , see Tarasova T.K., Seliverstova M.S. | 2 | 136 |
| Dontzova E.V. , see Novikova L.A., Byalik L.R. | 2 | 122 |
| Dorogov M.E. , see Konoplyeva V.I., Evdokimova O.V., Churilov G.I. | 2 | 101 |
| Dovator N.A. , see Bogomolova E.V., Gavrilov Yu.M., Dmitriev S.P., Panina L.K. | 2 | 66 |
| Dudykova D.M. , Vrynchanu N.A., Korotki Y.V. The mechanism of the antifungal action of the adamantane derivative UK-23 | 2 | 83 |
| Dzhetpisbaeva Z.S. Effective use of activated zinc pyrithione as a shampoo «Skin-Cap» in the treatment of seborrheic dermatitis and seborrheic alopecia | 2 | 82 |
| Egorov A.A. , see Stepanova S.V. | 2 | 135 |
| Eshimov U.E. , Tokhtiyeva Z.A. «Lamisil UNO» in the treatment of superficial feet mycoses | 2 | 85 |
| Evdokimova O.V. , Konoplyeva V.I., Biryukov V.V., Karpova T.I., Lyulina E.V., Fedotov G.N., Rodionova E.A., Ulshina I.A., Bobyleva N.V. Species characteristic of microorganisms isolated from clinical material from newborns in Ryazan | 2 | 83 |
| Evdokimova O.V. , see Konoplyeva V.I., Churilov G.I., Dorogov M.E. | 2 | 101 |
| Fadina Yu.P. Microbiocenosis at the women with obstetrical pessary in a non-carrying of pregnancy | 2 | 137 |
| Faisullina E.V. , see Kamayeva S.S., Styazhkina V.N., Kamayeva A.A. | 2 | 91 |
| Fassakhov R.S. , see Lisovskaya S.A., Glushko N.I., Khaldeeva E.V., Fayzullina E.V., Zinatullina G.M. | 1 | 34-37 |
| Fayzullina E.V. , Ibragimova R.Z. The modern condition of mycoses and onychomycoses morbidity in the middle Volga region | 2 | 138 |
| Fayzullina E.V. , see Lisovskaya S.A., Glushko N.I., Khaldeeva E.V., Fassakhov R.S., Zinatullina G.M. | 1 | 34-37 |

| | | |
|---|---|-------|
| Fedotov G.N. , see Evdokimova O.V., Konoplyeva V.I., Biryukov V.V., Karpova T.I., Lyulina E.V., Rodionova E.A., Ulshina I.A., Bobyleva N.V. | 2 | 83 |
| Filippova L.V. , see Frolova E.V., Aak O.V., Uchevatkina A.E., Shkoruba M.L., Gulordava M.D., Belova S.G. | 2 | 139 |
| Filippova L.V. , see Melekhina J.Yu., Frolova E.V., Uchevatkina A.E., Avdeenko Yu. L., Zinzerling V.A., Shevyakov M.A., Vasilieva N.V., Klimko N.N. | 2 | 111 |
| Filippova L.V. , Uchevatkina A.E., Frolova E.V., Vasiljeva N.V., Kiseleva E.P. Peculiarities of macrophages interaction with different in virulence of <i>Cryptococcus neoformans</i> strains. | 1 | 38-53 |
| Filippova L.V. , Vasilieva N.V., Kiseleva E.P., Frolova E.V., Uchevatkina A.E. Mikrobicidal factors of macrophages in relation to the <i>Cryptococcus neoformans</i> strains of different virulence | 2 | 138 |
| Fomicheva G.M. , see Marfenina O.E., Vasilenko O.V., Bogomolova T.S., Kulko A.B. | 2 | 109 |
| Frolova E.V. , Aak O.V., Uchevatkina A.E., Filippova L.V., Shkoruba M.L., Gulordava M.D., Belova S.G. Clinical and immunological features for atopic dermatitis in patients with mold allergy | 2 | 139 |
| Frolova E.V. , see Filippova L.V., Uchevatkina A.E., Vasiljeva N.V., Kiseleva E.P. | 1 | 38-53 |
| Frolova E.V. , see Filippova L.V., Vasilieva N.V., Kiseleva E.P., Uchevatkina A.E. | 2 | 138 |
| Frolova E.V. , see Melekhina J.Yu., Uchevatkina A.E., Filippova L.V., Avdeenko Yu. L., Zinzerling V.A., Shevyakov M.A., Vasilieva N.V., Klimko N.N. | 2 | 111 |
| Frolova J.N. New approaches to the evaluation of immunomodulatory properties of <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | 2 | 140 |
| Gavrilov Yu.M. , see Bogomolova E.V., Dmitriev S.P., Dovator N.A., Panina L.K. | 2 | 66 |
| Gavrilov Yu.M. , see Bogomolova E.V., Vasilieva E.K., Panina L.K., Chubinsky-Nadezhdin I.V. | 2 | 65 |
| Generalova E.V. , Pikazu O.I., Moroz T.B. Status of some colonization resistance characteristics of oral cavity in adolescence with recurrent respiratory diseases | 2 | 75 |
| Gerasimchuk E.V. , Gladko V.V., Gerasimchuk M.J. Mycoses morbidity analysis for the last ten years in 9th consultive-diagnostic polyclinic of the Moscow military district in regular officers | 2 | 75 |
| Gerasimchuk M.J. , see Gerasimchuk E.V., Gladko V.V. | 2 | 75 |
| Gladko V.V. , see Gerasimchuk E.V., Gerasimchuk M.J. | 2 | 75 |
| Glushko N.I. , Lisovskaya S.A., Khaldeeva E.V., Sajfiya O.V., Usmanova S.R. Associations of actinomyces and fungi at the diseases of face skin | 2 | 76 |
| Glushko N.I. , Lisovskaya S.A., Khaldeeva E.V., Usmanova S.R. Clinical case of disseminated sporotrichosis | 2 | 77 |
| Glushko N.I. , see Khaldeeva E.V., Lisovskaya S.A., Parshakov V.R., Mangusheva T.A., Mikheeva E.A. | 2 | 141 |
| Glushko N.I. , see Kulikov S.N., Khairullin R.Z., Lisovskaya S.A., Tikhonov V.E., Stepanova E.A., Lopatin S.A., Varlamov V.P. | 2 | 32-35 |
| Glushko N.I. , see Lisovskaya S.A., Khaldeeva E.V., Bayazitova L.T. | 2 | 107 |
| Glushko N.I. , see Lisovskaya S.A., Khaldeeva E.V., Fassakhov R.S., Fayzullina E.V., Zinatullina G.M. | 1 | 34-37 |
| Godovalov A.P. , see Bykova L.P., Morgunencko A.I. Studying adhesion capacity of <i>Candida albicans</i> isolated from patients with inflammatory respiratory diseases | 2 | 77 |
| Goic V.G. , see Ivanova L.V., Barantsevich E.P., Zhihovsky S.V., Shlyakhto E.V. | 2 | 90 |
| Goloshva E.V. , Aleshukina A.V. Adenoviruses and <i>Candida</i> sp. at children of early age in intestine's disbiosis | 2 | 78 |
| Golovenkina A.U. , see Sergevni V.I., Kudryavtseva L.G., Alatiyeva N.F., Aleksandrova G.A. | 2 | 29-31 |
| Golubev W.I. New mycocinogenic strains with the anti- <i>Cryptococcus neoformans</i> activity | 2 | 78 |
| Golubnichaya V.N. , Kaplin N.N. Peculiarities of immune response in vaginal candidosis and <i>Candida</i> -carriage in pregnant women. | 1 | 24-26 |
| Gorbunova A.V. , see Pestova N.E., Bogdanov K.V., Igtatieva S.M. | 2 | 124 |
| Gorbunova A.V. , see Pestova N.E., Bogdanov K.V., Pitsik E.V., Ignatyeva S.M. | 2 | 125 |
| Gordeeva S.V. , Perunova N.B., Ivanova E.V. Biofilms Formation in <i>Candida albicans</i> population under the autoinducer influence of anabiosis | 2 | 79 |
| Gradusova O.B. , Ivanushkina N.E., Kochkina G.A. Use of features fungal contamination of inhabited rooms for the decision of tasks of forensic science | 2 | 79 |
| Granstrem L.B. , Vasilyev O.D. <i>Geotrichum candidum</i> in the intestinal microbiota | 2 | 80 |
| Grigoriadi A.S. , see Kireeva N.A., Klimina I.P. | 2 | 97 |
| Grishina M.A. , see Vyuchnova N.V., Tkachenko G.A., Savchenko S.S., Antonov V.A., Lipnitsky A.V. | 2 | 74 |
| Gulordava M.D. , see Frolova E.V., Aak O.V., Uchevatkina A.E., Filippova L.V., Shkoruba M.L., Belova S.G. | 2 | 139 |
| Gulordava M.D. , see Neverova U.V., Mirsabalaeva A.K., Kotrehova L.P. | 2 | 116 |
| Gurbanova S.F. , see Safarov A.M., Bayramov R.B. | 4 | 31-34 |
| Gurina O.P. , Blinov A.E., Varlamova O.N., Dementeva E.A., Timochina V.I. The specific sensibility of children with recurrent bronchitis to <i>Aspergillus niger</i> | 2 | 81 |
| Gurina S.V. , see Kozchemyakina N.V., Ananjeva E.P. | 1 | 27-30 |
| Gurova M.M. , Novikova V.P. The factors influencing on antifungal resistance in children with chronic gastroduodenitis. | 4 | 10-13 |
| Guseva E.P. , Nadeev A.P., Potapova O.V., Shkurupy V.A. Granulomogenesis in experimental candida-encephalitis and its treatment with a composition of amphotericin B and oxygenated dextran | 2 | 81 |
| Hajieva S.V. , Muradova S.A., Qurbanov A.I. <i>Candida - Helicobacter pylori</i> association in patient with gastroduodenal pathology. | 4 | 28-30 |
| Hajieva S.V. , Muradova S.A., Qurbanov A.I. <i>Candida-Helicobacter pylori</i> association in patient with gastrointestinal pathology | 2 | 74 |
| Ibragimova R.Z. , see Fayzullina E.V. | 2 | 138 |
| Ignatyeva S.M. , see Borzova Y.V., Desyatik E.A., Khostelidi S.N., Popova M.O., Chernopyatova R.M., Bogomolova T.S., Shurpitskaya O.A., Kolbin A.S., Zyuzgin I.S., Zubarovskaya N.I., Klimovich A.V., Vasilyeva N.V., Klimko N.N. | 2 | 68 |
| Ignatyeva S.M. , see Bogdanov K.V. | 2 | 64 |
| Ignatyeva S.M. , see Pak E.J., Kornisheva V.G., Chilina G.A. | 2 | 23-28 |
| Ignatyeva S.M. , see Pestova N.E., Bogdanov K.V., Pitsik E.V., Gorbunova A.V. | 2 | 125 |
| Igtatieva S.M. , see Pestova N.E., Bogdanov K.V., Gorbunova A.V. | 2 | 124 |
| Ikramova N.D. , see Abidova Z.M. | 1 | 15-19 |
| Ilyina V.Ya. , see Miltinsh A.P., Miltinsh V.A., Anchupane I.S., Kolontaya I.Ya. | 2 | 147 |
| Inshakov L.N. , see Albegova D.M., Shevyakov M.A., Saidenova M.S. | 2 | 60 |
| Ivakhnjuk T.V. , Kaplin N.N. Antagonistic properties of <i>Lactobacillus</i> spp. to <i>Candida</i> spp. isolated from newborns | 2 | 90 |
| Ivakhnyuk T.V. , Kaplin N.N. Immune-microbiological peculiarities of <i>Candida</i> -carrier between newborn children. | 3 | 16-19 |
| Ivanova E.V. , see Gordeeva S.V., Perunova N.B. | 2 | 79 |
| Ivanova I.P. , see Kryazhev D.V., Kirilov A.A., Smirnov V.F. | 2 | 102 |
| Ivanova Ju.A. , Safonov N.E. Differential diagnostics of infiltratively, suppurative processes in the scalp – mycoses, chronic pyoderma, folliculitis Hoffmann and patomimiya. | 4 | 14-20 |
| Ivanova L.V. , Barantsevich E.P., Goic V.G., Zhihovsky S.V., Shlyakhto E.V. Comparative analysis of the species composition of fungi isolated from the air of hospital facilities at the stages of completion and launch of the multi-hospital | 2 | 90 |
| Ivanova U.A. , Pavlenko E.E. The case of disseminated lupus erythematosus in combination with mycosis of hands and feet. | 2 | 14-17 |
| Ivanova U.A. , see Raydenko O.V. | 2 | 129 |
| Ivanushkina N.E. , see Gradusova O.B., Kochkina G.A. | 2 | 79 |
| Izvekova O.V. , see Abidova Z.M., Karabaeva I.T. | 1 | 20-23 |
| Jetpisbaeva Z.S. , Batpenova G.R. Role of fungal diseases in the onihodistrofy development with alopecia areata | 2 | 82 |
| Kamayev A.A. , see Kamayeva S.S., Faisullina E.V., Styazhkina V.N. | 2 | 91 |
| Kamayeva S.S. , Faisullina E.V., Styazhkina V.N., Kamayev A.A. The working out of ointment with methylene blue to treat vaginal candidosis | 2 | 91 |
| Kaplin N.N. , see Golubnichaya V.N. | 1 | 24-26 |
| Kaplin N.N. , see Ivakhnjuk T.V. | 2 | 90 |

| | | |
|--|---|-------|
| Kaplin N.N. , see Ivakhnyuk T.V. | 3 | 16-19 |
| Karabaeva I.T. , see Abidova Z.M., Izvekova O.V. | 1 | 20-23 |
| Karaev Z.O. , Mamedova L.R. Influence of some drugs in formation of <i>Candida albicans</i> biofilms. | 3 | 10-12 |
| Karaev Z.O. , Mamedova L.R. The formation of <i>Candida</i> - <i>Staphylococcal</i> biofilm on catheter material | 2 | 92 |
| Karaev Z.O. , Qasanova F.M. Study of quantity immunoglobulins and titer of antibodies to <i>Candida albicans</i> in saliva of patients with oral candidosis | 2 | 93 |
| Karaev Z.O. , see Mamedova L.R. | 3 | 13-15 |
| Karelin A.A. , see Nifantiev N.E., Tsvetkov Y.E. | 2 | 118 |
| Karibayeva A.T. , Askarova G.K., Alimkulova A.I. Modern peculiarities of fungal infections caused by <i>Trichophyton</i> spp. and <i>Microsporum</i> spp. | 2 | 93 |
| Karibayeva A.T. , Baiduisenova A.U. The way of isolation and identification of fungal infections caused by <i>Trichophyton</i> spp. and <i>Microsporum</i> spp. | 2 | 94 |
| Karibayeva A.T. , Kustova Y.A., Urazaliyeva N.T. Immunocompetent cells and cytokines in immunoresponsiveness by dermatomycoses | 2 | 95 |
| Karpova T.I. , see Evdokimova O.V., Konoplyeva V.I., Biryukov V.V., Lyulina E.V., Fedotov G.N., Rodionova E.A., Ulshina I.A., Bobyleva N.V. | 2 | 83 |
| Kasimov Kh.M. , see Samedova A.A. | 2 | 131 |
| Kasymov A. , see Kasymov O. | 2 | 96 |
| Kasymov O. , Amakzhanov M., Tadzhibaev U. Atypical variants of zoonothroponal trichophytosis and microsporia | 2 | 96 |
| Kasymov O. , Kasymov A. Efficiency study of different treatment methods of onychomycoses with the use of itraconazole (orungal) | 2 | 96 |
| Khairullin R.Z. , see Kulikov S.N., Lisovskaya S.A., Glushko N.I., Tikhonov V.E., Stepnova E.A., Lopatin S.A., Varlamov V.P. | 2 | 32-35 |
| Khaldeeva E.V. , Lisovskaya S.A., Glushko N.I., Parshakov V.R., Mangusheva T.A., Mikheeva E.A. Micromycetes in historical buildings and effectiveness of antifungal treatment | 2 | 141 |
| Khaldeeva E.V. , see Glushko N.I., Lisovskaya S.A., Sajfiyeva O.V., Usmanova S.R. | 2 | 76 |
| Khaldeeva E.V. , see Glushko N.I., Lisovskaya S.A., Usmanova S.R. | 2 | 77 |
| Khaldeeva E.V. , see Lisovskaya S.A., Glushko N.I., Bayazitova L.T. | 2 | 107 |
| Khaldeeva E.V. , see Lisovskaya S.A., Glushko N.I., Fassakhov R.S., Fayzullina E.V., Zinatullina G.M. | 1 | 34-37 |
| Khismatullina Z.R. , see Popova D.R., Mukhamadeyeva O.R., Bikkulova G.H. | 1 | 31-33 |
| Khostelidi S. , see Popova M., Zubarovskaya N., Vavilov V., Volkova A., Averyanova M., Borzova Y., Klimko N., Afanasyev B. | 2 | 128 |
| Khostelidi S.N. , see Borzova Y.V., Kozlova Y.I., Popova M.O., Chernopyatova R.M., Araviyskiy R.A., Bogomolova T.S., Cinslerling V.A., Kolbin A.S., Boychenko E.G., Zubarovskaya N.I., Medvedeva N.V., Podoltseva E.I., Klimovich A.V., Klimko N.N. Experience of treatment of invasive zygomycosis in Saint-Petersburg | 2 | 141 |
| Khostelidi S.N. , see Borzova Y.V., Kozlova Y.I., Popova M.O., Chernopyatova R.M., Araviyskiy R.A., Bogomolova T.S., Cinslerling V.A., Kolbin A.S., Boychenko E.G., Zubarovskaya N.I., Medvedeva N.V., Podoltseva E.I., Klimovich A.V., Klimko N.N. | 2 | 141 |
| Kireeva N.A. , Grigoriadi A.S., Klimina I.P. Microscopical fungi - biodestructors of oil hydrocarbons in polluted and recultivated soils | 2 | 97 |
| Kirilov A.A. , see Kryazhev D.V., Ivanova I.P., Smirnov V.F. | 2 | 102 |
| Kirtsideli I.Yu. , see Bogomolova E.V. | 2 | 66 |
| Kiryanova I.N. , see Krylova I.O., Semerikov V.V., Aleksandrova G.A., Zlygosteva M.V. | 2 | 102 |
| Kiseleva E.P. New aspects of infection immunity and anti-fungal defense | 2 | 97 |
| Kiseleva E.P. , see Filippova L.V., Uchevatkina A.E., Frolova E.V., Vasiljeva N.V. | 1 | 38-53 |
| Kiseleva E.P. , see Filippova L.V., Vasilieva N.V., Frolova E.V., Uchevatkina A.E. | 2 | 138 |
| Klicenko O.A. , see Kubasova N.L., Pupkova M.A. | 3 | 25-28 |
| Klimina I.P. , see Kireeva N.A., Grigoriadi A.S. | 2 | 97 |
| Klimko N. , see Popova M., Zubarovskaya N., Vavilov V., Volkova A., Averyanova M., Borzova Y., Khostelidi S., Afanasyev B. | 2 | 128 |
| Klimko N.N. , see Borzova Y.V., Desyatik E.A., Khostelidi S.N., Popova M.O., Chernopyatova R.M., Bogomolova T.S., Ignateva S.M., Shurpitskaya O.A., Kolbin A.S., Zyuzgin I.S., Zubarovskaya N.I., Klimovich A.V., Vasilyeva N.V. | 2 | 68 |
| Klimko N.N. , see Khostelidi S.N., Borzova Y.V., Kozlova Y.I., Popova M.O., Chernopyatova R.M., Araviyskiy R.A., Bogomolova T.S., Cinslerling V.A., Kolbin A.S., Boychenko E.G., Zubarovskaya N.I., Medvedeva N.V., Podoltseva E.I., Klimovich A.V. | 2 | 141 |
| Klimko N.N. , see Kozlova O.P., Mirzabalaeva A.K., Chernopyatova R.M., Kotrehova L.P. | 2 | 99 |
| Klimko N.N. , see Melekhina J.Yu., Frolova E.V., Uchevatkina A.E., Filippova L.V., Avdeenko Yu. L., Zinzerling V.A., Shevyakov M.A., Vasilieva N.V. | 2 | 111 |
| Klimovich A.V. , see Borzova Y.V., Desyatik E.A., Khostelidi S.N., Popova M.O., Chernopyatova R.M., Bogomolova T.S., Ignateva S.M., Shurpitskaya O.A., Kolbin A.S., Zyuzgin I.S., Zubarovskaya N.I., Vasilyeva N.V., Klimko N.N. | 2 | 68 |
| Klimovich A.V. , see Khostelidi S.N., Borzova Y.V., Kozlova Y.I., Popova M.O., Chernopyatova R.M., Araviyskiy R.A., Bogomolova T.S., Cinslerling V.A., Kolbin A.S., Boychenko E.G., Zubarovskaya N.I., Medvedeva N.V., Podoltseva E.I., Klimko N.N. | 2 | 141 |
| Kochkina G.A. , see Gradusova O.B., Ivanushkina N.E. | 2 | 79 |
| Kolbin A.S. , see Borzova Y.V., Desyatik E.A., Khostelidi S.N., Popova M.O., Chernopyatova R.M., Bogomolova T.S., Ignateva S.M., Shurpitskaya O.A., Zyuzgin I.S., Zubarovskaya N.I., Klimovich A.V., Vasilyeva N.V., Klimko N.N. | 2 | 68 |
| Kolbin A.S. , see Khostelidi S.N., Borzova Y.V., Kozlova Y.I., Popova M.O., Chernopyatova R.M., Araviyskiy R.A., Bogomolova T.S., Cinslerling V.A., Boychenko E.G., Zubarovskaya N.I., Medvedeva N.V., Podoltseva E.I., Klimovich A.V., Klimko N.N. | 2 | 141 |
| Kolesnikova O.Y. , see Pinegina O.N., Palval G.V., Kuleva Z.V., Plahotnuk L.V., Saturnov A.V., Vasilyeva N.V. | 2 | 127 |
| Kolontaya I.J. , Anchupane I.S., Miltinsh A.P. Primary hyperhidrosis patients who suffer from Pityriasis versicolor | 2 | 100 |
| Kolontaya I.Ya. , see Miltinsh A.P., Miltinsh V.A., Anchupane I.S., Ilyina V.Ya. | 2 | 147 |
| Kolupaev V.E. , see Moszherova M.A., Lokshina R.I. | 2 | 113 |
| Konoplyeva V.I. , Evdokimova O.V., Churilov G.I., Dorogov M.E. Influence of metallic and hydroxide nanoparticles of iron, copper, and cobalt to <i>Candida</i> spp. and <i>Aspergillus</i> spp. | 2 | 101 |
| Konoplyeva V.I. , see Evdokimova O.V., Biryukov V.V., Karpova T.I., Lyulina E.V., Fedotov G.N., Rodionova E.A., Ulshina I.A., Bobyleva N.V. | 2 | 83 |
| Konstantinova A.M. Cryptococcosis in patients with AIDS: autopsy's analysis | 2 | 101 |
| Konstantinova A.M. Pathomorphological and mycological analysis of cryptococcosis in the experiment and in material after autopsy of dead patients with AIDS. | 4 | 42-48 |
| Kornisheva V.G. , see Pak E.J., Chilina G.A., Ignatyeva S.M. | 2 | 23-28 |
| Kornisheva V.G. , Zveryakina E.N. Contamination of intestines by <i>Candida</i> species at atopic dermatitis. | 4 | 25-27 |
| Korotki Y.V. , see Dudykova D.M., Vrynchanu N.A. | 2 | 83 |
| Kosterina V.V. , see Leonov V.V., Timokhina T.K., Varnitsina V.V. | 2 | 107 |
| Kotik L.M. , see Skopenko O.L. | 2 | 132 |
| Kotlyarova T.V. , see Batpenova G.R., Tarkina T.V. | 2 | 62 |
| Kotrehova L.P. , see Kozlova O.P., Mirzabalaeva A.K., Chernopyatova R.M., Klimko N.N. | 2 | 99 |
| Kotrehova L.P. , see Neverova U.V., Mirsabalaeva A.K., Gulordava M.D. | 2 | 116 |
| Kotrehova L.P. , see Bosak I.A. | 4 | 49-51 |
| Kotrehova L.P. , see Piotrovskaja I.V., Vasilyeva N.V., Raznatovskij K.I. | 2 | 126 |
| Kovner A.V. , Bougrimova Yu.S., Sharkova T.V., Potapova O.V., Shkurupy V.A. Cytophysiological features of cellular immunity in case of systemic candidosis | 2 | 98 |
| Kozchemyakina N.V. , Ananjeva E.P., Gurina S.V. The study of immunobiological activity of cultivated mycelium and polysaccharides from <i>Fomes fomentarius</i> (L.:Fr.) Fr. | 1 | 27-30 |
| Kozlova O.P. , Mirzabalaeva A.K., Chernopyatova R.M., Kotrehova L.P., Klimko N.N. Case of successful combined treatment of the soft tissue actinomycosis in patient with spread acne | 2 | 99 |
| Kozlova Y.I. , see Khostelidi S.N., Borzova Y.V., Popova M.O., Chernopyatova R.M., Araviyskiy R.A., Bogomolova T.S., Cinslerling V.A., Kolbin A.S., Boychenko E.G., Zubarovskaya N.I., Medvedeva N.V., Podoltseva E.I., Klimovich A.V., Klimko N.N. | 2 | 141 |

| | | |
|---|---|-------|
| Krasnova E.V. , see Stepanova A.A., Sinitskaya I.A. | 2 | 134 |
| Kryazhev D.V. , Kirilov A.A., Ivanova I.P., Smirnov V.F. Uncoherent pulsewise radiation as a means of inactivation of fungi-biodestructors | 2 | 102 |
| Krylenkov V.A. , see Vlasov D.Yu., Zelenskaya M.S., Safronova E.V. | 2 | 72 |
| Krylova I.O. , Semerikov V.V., Aleksandrova G.A., Kiryanova I.N., Zlygosteva M.V. Moulds in the air environment of obstetric hospitals | 2 | 102 |
| Kuanova K.K. , see Bisenova N.M., Tarkina T.V. | 2 | 63 |
| Kubasova N.L. , Pupkova M.A., Klicenko O.A. Peculiarities of diagnosis and treatment of feet onychomycosis, caused by nondermatomycetes and yeasts. | 3 | 25-28 |
| Kubasova N.L. , see Pupkova M.A. | 3 | 29-38 |
| Kubasova N.L. The etiological role and treatment of non-dermatophytes onychomycosis of the fingernails. | 2 | 103 |
| Kudryavtseva L.G. , see Sergevin V.I., Golovenkina A.U., Alatiyeva N.F., Aleksandrova G.A. | 2 | 29-31 |
| Kudryavtseva L.G. , Sergevin V.I., Choroshavin V.A. Mould contamination of patients and in environment of pediatric hospital | 2 | 104 |
| Kulagina L.M. , see Paulov O.I., Yutskovsky A.D., | 2 | 123 |
| Kulagina L.M. , see Yutskovsky A.D., Paulov O.I. | 2 | 144 |
| Kuleva Z.V. , see Pinegina O.N., Kolesnikova O.Y., Palval G.V., Plahotnuk L.V., Saturnov A.V., Vasilyeva N.V. | 2 | 127 |
| Kulikov S.N. , Khairullin R.Z., Lisovskaya S.A., Glushko N.I., Tikhonov V.E., Stepnova E.A., Lopatin S.A., Varlamov V.P. Antimycotic activity of chitosan with different molecular mass and its influence in fungal cell morphology. | 2 | 32-35 |
| Kulikova S.Yu. , see Zaslavsky D.V., Olovyanishnikov O.V., Vlasova M.V., Alekseev R.D. | 2 | 88 |
| Kulko A.B. , see Marfenina O.E., Vasilenko O.V., Fomicheva G.M., Bogomolova T.S. | 2 | 109 |
| Kunelskaya V.Ya. , Machulin A.I. Fungal adenoiditis treatment using systemic and local antifungal therapies at children | 2 | 105 |
| Kunelskaya V.Ya. , Shadrin G.B. The epidemiological research of otomycosis prevalence in Moscow | 2 | 106 |
| Kustova Y.A. , see Karibayeva A.T., Urazaliyeva N.T. | 2 | 95 |
| Kuzmina N.A. , Zinchenko M.A., Zinchenko A.V. Problems of mycology and epidemiology in the Vologda regional oncology center | 2 | 104 |
| Kuzmina D.A. , see Shabalov A.M., Novikova V.P., Orishak E.A., Shabashova N.V. | 2 | 18-22 |
| Kuzmina D.A. , see Shabalov A.M., Novikova V.P., Shabashova N.V., Orishak E.A. | 2 | 143 |
| Kuznetsova U.A. , see Malova I.O. | 2 | 108 |
| Kapustina O.A. , Kartashova O.L., Chaynikova I.N., Pashinin N.S. The factors of persistent by <i>Candida</i> spp., isolated from different biotopes | 2 | 92 |
| Kartashova O.L. , see Kapustina O.A., Chaynikova I.N., Pashinin N.S. | 2 | 92 |
| Lavrinenko E.V. , see Boronina L.G., Blinova S.M. | 2 | 69 |
| Leonov V.V. , Kosterina V.V., Timokhina T.K., Varnitsina V.V. <i>Candida albicans</i> catalase activity in conditions surplus and deficiency of iron | 2 | 107 |
| Lipnitsky A.V. , see Vyuchnova N.V., Tkachenko G.A., Grishina M.A., Savchenko S.S., Antonov V.A. | 2 | 74 |
| Lisovskaya S.A. , Glushko N.I., Khaldeeva E.V., Bayazitova L.T. Change of <i>Candida albicans</i> virulence in the associations with <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 2 | 107 |
| Lisovskaya S.A. , Glushko N.I., Khaldeeva E.V., Fassakhov R.S., Fayzullina E.V., Zinatullina G.M. The effect of mycelial fungi in the adhesion of <i>Candida albicans</i> . | 1 | 34-37 |
| Lisovskaya S.A. , see Glushko N.I., Khaldeeva E.V., Sajfiyeva O.V., Usmanova S.R. | 2 | 76 |
| Lisovskaya S.A. , see Glushko N.I., Khaldeeva E.V., Usmanova S.R. | 2 | 77 |
| Lisovskaya S.A. , see Khaldeeva E.V., Glushko N.I., Parshakov V.R., Mangusheva T.A., Mikheeva E.A. | 2 | 141 |
| Lisovskaya S.A. , see Kulikov S.N., Khairullin R.Z., Glushko N.I., Tikhonov V.E., Stepnova E.A., Lopatin S.A., Varlamov V.P. | 2 | 32-35 |
| Lokshina R.I. , see Moszherova M.A., Kolupaev V.E. | 2 | 113 |
| Lopatin S.A. , see Kulikov S.N., Khairullin R.Z., Lisovskaya S.A., Glushko N.I., Tikhonov V.E., Stepnova E.A., Varlamov V.P. | 2 | 32-35 |
| Lyulina E.V. , see Evdokimova O.V., Konopleva V.I., Biryukov V.V., Karpova T.I., Fedotov G.N., Rodionova E.A., Ulshina I.A., Bobyleva N.V. | 2 | 83 |
| Machulin A.I. , see Kunelskaya V.Ya. | 2 | 105 |
| Maianski A.N. , see Makhrova T.V., Shmeleva H.A., Zaslavskaya M.I. | 2 | 110 |
| Makhrova T.V. , Maianski A.N., Shmeleva H.A., Zaslavskaya M.I. Influence of <i>Corynebacterium diptheriae</i> peptidopolysaccharide complex in the interaction of buccal epithelial cells with <i>Candida albicans</i> | 2 | 110 |
| Maksimova M.D. , see Shamli N.B., Raznatovsky K.I. | 4 | 21-24 |
| Malova I.O. , Kuznetsova U.A. Vulvovaginal candidosis and pregnancy: efficiency of natamycin | 2 | 108 |
| Mamedova L.R. , Karaev Z.O. Etiologic character of nosocomial infection of urinary tract. | 3 | 13-15 |
| Mamedova L.R. , see Karaev Z.O. | 2 | 92 |
| Mamedova L.R. , see Karaev Z.O. | 3 | 10-12 |
| Mametyeva A.A. , Pavlova I.E., Chilina G.A. Micromycetes-biodeteriorators in different technogenic substrates | 2 | 108 |
| Mangusheva T.A. , see Khaldeeva E.V., Lisovskaya S.A., Glushko N.I., Parshakov V.R., Mikheeva E.A. | 2 | 141 |
| Marfenina O.E. , Vasilenko O.V., Fomicheva G.M., Bogomolova T.S., Kulko A.B. Distinctive features of the species of <i>Aspergillus versicolor</i> group, as the causative agents of aspergillosis | 2 | 109 |
| Maschkina N.A. , see Nikolenko M.V., Timokhina T.H., Varnitsyna V.V., Nyesterova O.S. | 2 | 117 |
| Materikin A.I. , see Murashkin N.N. | 2 | 114 |
| Matveeva N.V. , see Avalueva E.B., Shevyakov M.A., Uspenskiy Y.P., Nilova L.Yu., Zhigalova T.N., Suvorova M.A. | 1 | 10-14 |
| Medvedeva N.V. , see Khostelidi S.N., Borzova Y.V., Kozlova Y.I., Popova M.O., Chernopyatova R.M., Araviyskiy R.A., Bogomolova T.S., Cinslerling V.A., Kolbin A.S., Boychenko E.G., Zuborovskaya N.I., Podoltseva E.I., Klimovich A.V., Klimko N.N. | 2 | 141 |
| Medvedeva T.V. , Mitrofanov V.S., Chilina G.A., Bosak I.A. The case of «green nails» syndrome and <i>Candida onychia</i> in patient with psoriatic nails lesions | 2 | 110 |
| Melekhina J.Yu. , Frolova E.V., Uchevatkina A.E., Filippova L.V., Avdeenko Yu. L., Zinzerling V.A., Shevyakov M.A., Vasilieva N.V., Klimko N.N. Immunological and immunohistochemical peculiarities of recurrent esophagocandidosis in HIV-negative patients | 2 | 111 |
| Mikheeva E.A. , see Khaldeeva E.V., Lisovskaya S.A., Glushko N.I., Parshakov V.R., Mangusheva T.A. | 2 | 141 |
| Miltinsh A.P. , Miltinsh V.A., Anchupane I.S., Kolontaya I.Ya., Ilyina V.Ya. The influence of Saint-Petersburg universities in the development of dermatovenereology and medical mycology in Latvia. | 2 | 147 |
| Miltinsh A.P. , see Kolontaya I.J., Anchupane I.S. | 2 | 100 |
| Miltinsh V.A. , see Miltinsh A.P., Anchupane I.S., Kolontaya I.Ya., Ilyina V.Ya. | 2 | 147 |
| Mirsabalaeva A.K. , see Neverova U.V., Gulordava M.D., Kotrehova L.P. | 2 | 116 |
| Mirsabalaeva A.K. , see Zhorzh O.N. | 2 | 85 |
| Mirzabalaeva A.K. , Dolgo-Saburova Yu.V. Chronic recurrent genital candidosis in women: to the question about relapses prevention | 2 | 112 |
| Mirzabalaeva A.K. , see Kozlova O.P., Chernopyatova R.M., Kotrehova L.P., Klimko N.N. | 2 | 99 |
| Mitrofanov V.S. , see Medvedeva T.V., Chilina G.A., Bosak I.A. | 2 | 110 |
| Mokeeva V.L. , see Antropova A.B., Bylanenko E.N., Chekunova L.N., Zheltikova T.M. | 2 | 60 |
| Morgunenkov A.I. , see Godovalov A.P., Bykova L.P. | 2 | 77 |
| Moroz T.B. , see Generalova E.V., Pikuza O.I. | 2 | 75 |
| Moskalev A.V. , Rudoy A.S. Role of <i>Candida</i> and <i>Aspergillus</i> in immunopatogenesis of the duodenal ulcer at persons with hereditary infringements of the connecting fabric | 2 | 114 |
| Moszherova M.A. The influence of anthropogenic pollution on the incidence of superficial mycosis of workers petrochemical industry | 2 | 113 |
| Moszherova M.A. , Kolupaev V.E., Lokshina R.I. Identification of species spectrum of <i>Candida</i> spp. as pathogens of oropharyngeal candidosis in HIV-infected patients | 2 | 113 |
| Mukhamadeyeva O.R. , see Popova D.R., Khismatullina Z.R., Bikkulova G.H. | 1 | 31-33 |
| Muradova S.A. , see Hajieva S.V., Qurbanov A.I. | 2 | 74 |

| | | |
|--|---|-------|
| Muradova S.A. , see Hajieva S.V., Qurbanov A.I. | 4 | 28-30 |
| Murashkin N.N. , Materikin A.I. Atypical forms of microsporia in children | 2 | 114 |
| Nadeev A.P. , see Guseva E.V., Potapova O.V., Shkurupy V.A. | 2 | 81 |
| Narimanov V.A. Microbiota in patients with chronic obstructive bronchitis | 2 | 115 |
| Naumov G.I. , see Arzumanian V.G., Ojovan I.M., Naumova E.S. | 2 | 61 |
| Naumova E.S. , see Arzumanian V.G., Ojovan I.M., Naumov G.I. | 2 | 61 |
| Neverova U.V. , Mirsabalayeva A.K., Gulordava M.D., Kotrehova L.P. The clinical case of diffuse candidosis of mucose membranes in patients with primary insufficiency adrenal cortex | 2 | 116 |
| Nifantiev N.E. , Tsvetkov Y.E., Karelin A.A. Stereocontrolled synthesis of oligosaccharide fragments of fungal cell wall glycopolymers and glycoconjugates thereof - the tools for glycobiological investigations | 2 | 118 |
| Nikolenko M.V. The daily dynamics activity phospholipase of <i>Candida albicans</i> . | 2 | 49-52 |
| Nikolenko M.V. , Timokhina T.H., Varnitsyna V.V. The influence of exsometabolites of the associative microbiota in the <i>Candida albicans</i> phospholipase activity | 2 | 117 |
| Nikolenko M.V. , Timokhina T.H., Varnitsyna V.V., Maschkina N.A., Nyesterowa O.S. The dynamic of phospholipase activity of <i>Candida albicans</i> during twenty four hours | 2 | 117 |
| Nilova L.Yu. , see Avalueva E.B., Shevyakov M.A., Uspenskiy Y.P., Zhigalova T.N., Suvorova M.A., Matveeva N.V. | 1 | 10-14 |
| Novikova L.A. , Bakhmetyeva T.M. Epidemiological peculiarities of microsporia in the period of 2000-2009 years in Voronezh | 2 | 119 |
| Novikova L.A. , Bakhmetyeva T.M. Incidence and clinical peculiarities of mycoses in Voronezh population for 2009 year | 2 | 118 |
| Novikova L.A. , Bakhmetyeva T.M., Bakhmetiev A.A. Using of «Itrazol» in therapy of feet mycosis and onychomycosis | 2 | 120 |
| Novikova L.A. , Buravkova A.G., Demyanova O.B. Experience of cutaneous and nail candidosis treatment by «Itrazol» | 2 | 121 |
| Novikova L.A. , Buravkova A.G., Demyanova O.B. To the question of the seborrheic dermatitis therapy | 2 | 121 |
| Novikova L.A. , Byalik L.R. Modern approaches to rational topical therapy of <i>Candida balanitis</i> and balanopostitis | 2 | 122 |
| Novikova L.A. , Byalik L.R., Dontzova E.V. Efficiency of onychomycosis treatment in the elderly patients | 2 | 122 |
| Novikova L.A. , see Buravkova A.G., Demyanova O.B., Poluektova T.E | 2 | 69 |
| Novikova V.P. , see Gurova M.M. | 4 | 10-13 |
| Novikova V.P. , see Shabalov A.M., Kuzmina D.A., Orishak E.A., Shabashova N.V. | 2 | 18-22 |
| Novikova V.P. , see Shabalov A.M., Kuzmina D.A., Shabashova N.V., Orishak E.A. | 2 | 143 |
| Nyesterowa O.S. , see Nikolenko M.V., Timokhina T.H., Varnitsyna V.V., Maschkina N.A. | 2 | 117 |
| Ojovan I.M. , see Arzumanian V.G., Naumova E.S., Naumov G.I. | 2 | 61 |
| Olovyanishnikov O.V. , see Zaslavsky D.V., Kulikova S.Yu., Vlasova M.V., Alekseev R.D. | 2 | 88 |
| Orishak E.A. , see Shabalov A.M., Kuzmina D.A., Novikova V.P., Shabashova N.V. | 2 | 143 |
| Orishak E.A. , see Shabalov A.M., Novikova V.P., Kuzmina D.A., Shabashova N.V. | 2 | 18-22 |
| Pak E.J. , Kornisheva V.G., Chilina G.A., Ignatyeva S.M. Influence of the antimycotic therapy on recurring erysipelas of the lower extremities at patients with tinea pedis. | 2 | 23-28 |
| Palval G.V. , see Pinegina O.N., Kolesnikova O.Y., Kuleva Z.V., Plahotnuk L.V., Saturnov A.V., Vasilyeva N.V. | 2 | 127 |
| Panina L.K. , see Bogomolova E.V., Gavrilov Yu.M., Dmitriev S.P., Dovator N.A. | 2 | 66 |
| Panina L.K. , see Bogomolova E.V., Vasileva E.K., Gavrilov Yu.M., Chubinsky-Nadezhdin I.V. | 2 | 65 |
| Parshakov V.R. , see Khaldeeva E.V., Lisovskaya S.A., Glushko N.I., Manqusheva T.A., Mikheeva E.A. | 2 | 141 |
| Pashinin N.S. , see Kapustina O.A., Kartashova O.L., Chaynikova I.N. | 2 | 92 |
| Paulov O.I. , see Yutskovskiy A.D., Kulagina L.M. | 2 | 144 |
| Paulov O.I. , Yutskovskiy A.D., Kulagina L.M. The comparative results various methods researches of womens with chronic <i>Candida vaginosis</i> | 2 | 123 |
| Pavlenko E.E. , see Ivanova U.A. | 2 | 14-17 |
| Pavlova I.E. , see Mametyeva A.A., Chilina G.A. | 2 | 108 |
| Perunova N.B. , see Gordeeva S.V., Ivanova E.V. | 2 | 79 |
| Pestova N.E. , Bogdanov K.V., Gorbunova A.V., Igtatieva S.M. Optimization of amplification and termination steps for DNA sequencing of <i>Aspergillus spp.</i> , <i>Cryptococcus spp.</i> , <i>Candida spp.</i> , <i>Trichophyton spp.</i> | 2 | 124 |
| Pestova N.E. , Bogdanov K.V., Pitsik E.V., Gorbunova A.V., Igtatyeva S.M. Identification of <i>Aspergillus spp.</i> , <i>Cryptococcus spp.</i> , <i>Candida spp.</i> , <i>Trichophyton spp.</i> by using the traditional cultural and molecular genetic methods | 2 | 125 |
| Pikuza O.I. , see Generalova E.V., Moroz T.B. | 2 | 75 |
| Pinegina O.N. , Kolesnikova O.Y., Palval G.V., Kuleva Z.V., Plahotnuk L.V., Saturnov A.V., Vasilyeva N.V. Studying of associative interactions of <i>Candida spp.</i> with bacteria in vitro | 2 | 127 |
| Pinegina O.N. , see Bogomolova T.S., Belyaeva T.N., Skryabina E.V. | 2 | 67 |
| Piotrovskaja I.V. , Vasilyeva N.V., Kotrehkova L.P., Raznatovskij K.I. Peculiarities of clinical and therapeutic dermatoses caused by and associated with <i>Malassezia spp.</i> | 2 | 126 |
| Pitsik E.V. , see Pestova N.E., Bogdanov K.V., Gorbunova A.V., Ignatyeva S.M. | 2 | 125 |
| Plahotnuk L.V. , see Pinegina O.N., Kolesnikova O.Y., Palval G.V., Kuleva Z.V., Saturnov A.V., Vasilyeva N.V. | 2 | 127 |
| Podoltseva E.I. , see Khostelidi S.N., Borzova Y.V., Kozlova Y.I., Popova M.O., Chernopiyatova R.M., Araviyskiy R.A., Bogomolova T.S., Cinslerling V.A., Kolbin A.S., Boychenko E.G., Zuborovskaya N.I., Medvedeva N.V., Klimovich A.V., Klimko N.N. | 2 | 141 |
| Poluektova T.E. , see Buravkova A.G., Novikova L.A., Demyanova O.B. | 2 | 69 |
| Polyakova A.V. , see Baranova E.V. | 2 | 62 |
| Popova D.R. , Khismatullina Z.R., Mukhamadeyeva O.R., Bikkulova G.H. Morphology and culture characteristics of certain causative organisms of zooantrophilic dermatomycoses. | 1 | 31-33 |
| Popova M. , Zubarovskaya N., Vavilov V., Volkova A., Averyanova M., Borzova Y., Khostelidi S., Klimko N., Afanasyev B. Factors associated with overall and 12-week survival after hemoepoetic stem cells transplantation in patients with invasive fungal infection | 2 | 128 |
| Popova M.O. , see Borzova Y.V., Desyatik E.A., Khostelidi S.N., Chernopyatova R.M., Bogomolova T.S., Ignateva S.M., Shurpitskaya O.A., Kolbin A.S., Zyuzgin I.S., Zubarovskaya N.I., Klimovich A.V., Vasilyeva N.V., Klimko N.N. | 2 | 68 |
| Popova M.O. , see Khostelidi S.N., Borzova Y.V., Kozlova Y.I., Chernopiyatova R.M., Araviyskiy R.A., Bogomolova T.S., Cinslerling V.A., Kolbin A.S., Boychenko E.G., Zuborovskaya N.I., Medvedeva N.V., Podoltseva E.I., Klimovich A.V., Klimko N.N. | 2 | 141 |
| Potapova O.V. , see Guseva E.V., Nadeev A.P., Shkurupy V.A. | 2 | 81 |
| Potapova O.V. , see Kovner A.V., Bougrimova Yu.S., Sharkova T.V., Shkurupy V.A. | 2 | 98 |
| Pupkova M.A. Definition of keratinolytic activity of fungi (review). | 2 | 53-58 |
| Pupkova M.A. , Kubasova N.L. Keratinolytic activity of fungi isolated from patients' nails with onychomycosis. | 3 | 29-38 |
| Pupkova M.A. , see Kubasova N.L., Klicenko O.A. | 3 | 25-28 |
| Qasanova F.M. , see Karaev Z.O. | 2 | 93 |
| Qurbanov A.I. , see Hajieva S.V., Muradova S.A. | 2 | 74 |
| Qurbanov A.I. , see Hajieva S.V., Muradova S.A. | 4 | 28-30 |
| Raydenko O.V. , Ivanova U.A. Prevalence of mycoses of skin and its appendages in HIV-infected patients | 2 | 129 |
| Raznatovskij K.I. , see Piotrovskaja I.V., Vasilyeva N.V., Kotrehkova L.P. | 2 | 126 |
| Raznatovsky K.I. , see Shamli N.B., Maksimova M.D. | 4 | 21-24 |
| Rodionova E.A. , see Evdokimova O.V., Konoplyeva V.I., Biryukov V.V., Karpova T.I., Lyulina E.V., Fedotov G.N., Ulshina I.A., Bobyleva N.V. | 2 | 83 |
| Rostova N.S. , see Vlasov A.D., Dmitrieva E.Yu., Vlasov D.Yu. | 2 | 71 |

| | | |
|---|---|-------|
| Rudoy A.S. , see Moskalev A.V. | 2 | 114 |
| Ryabinin I.A. , see Vasilyev O.D. | 2 | 71 |
| Ryabinin I.A. , see Vasilyev O.D. | 2 | 70 |
| Ryabusheva Yu.V. , see Vlasov D.Yu., Zelenskaya M.S., Safronova E.V., Startsev S.A. | 2 | 72 |
| Safarov A.M. , Bayramov R.B., Gurbanova S.F. Microbiological peculiarities of denture stomatitis at the persons using demountable artificial prosthesis «Ftorax» and «Termoplast». | 4 | 31-34 |
| Safonov N.E. , see Ivanova Ju.A. | 4 | 14-20 |
| Safonova A.P. Molecular diagnostics of <i>Candida albicans</i> / <i>glabrata</i> / <i>krusei</i> in HIV-infected patients | 2 | 131 |
| Safronova E.V. , see Vlasov D.Yu., Zelenskaya M.S., Krylenkov V.A. | 2 | 72 |
| Safronova E.V. , see Vlasov D.Yu., Zelenskaya M.S., Startsev S.A., Ryabusheva Yu.V. | 2 | 72 |
| Saganyak E.A. Mikromicetes in examinfion judicial diology | 2 | 130 |
| Saidenova M.S. , see Albegova D.M., Shevyakov M.A., Inshakov L.N. | 2 | 60 |
| Sajfeva O.V. , see Glushko N.I., Lisovskaya S.A., Khaldeeva E.V., Usmanova S.R. | 2 | 76 |
| Samedova A.A. Antifungal polyene antibiotics and their activity in cell and lipid membranes. | 2 | 43-48 |
| Samedova A.A. , Kasimov Kh.M. Selective action of levorin against number of originators of pathogens | 2 | 131 |
| Saturnov A.V. , see Pinegina O.N., Kolesnikova O.Y., Palval G.V., Kuleva Z.V., Plahotnuk L.V., Vasilyeva N.V. | 2 | 127 |
| Savchenko S.S. , see Vyuchnova N.V., Tkachenko G.A., Grishina M.A., Antonov V.A., Lipnitsky A.V. | 2 | 74 |
| Seliverstova M.S. , see Tarasova T.K., Donetskaya. Yu. V. | 2 | 136 |
| Semerikov V.V. , see Krylova I.O., Aleksandrova G.A., Kiryanova I.N., Zlygosteva M.V. | 2 | 102 |
| Sergevnnin V.I. , Kudryatseva L.G., Golovenkina A.U., Alatiyeva N.F., Aleksandrova G.A. An efficiency of aerosol disinfection of the ventilating system in hospitals with «Teflex» and «Amixidin» means. | 2 | 29-31 |
| Sergevnnin V.I. , see Kudryatseva L.G., Choroshavin V.A. | 2 | 104 |
| Shabalov A.M. , Kuzmina D.A., Novikova V.P., Shabashova N.V., Orishak E.A. <i>Candida</i> species and microbocenosis of oral cavity in children with reflux-esophagitis | 2 | 143 |
| Shabalov A.M. , Novikova V.P., Kuzmina D.A., Orishak E.A., Shabashova N.V. Disbiotic changes in oral cavity and growth of <i>Candida</i> spp. as a risk factor of heart rhythm disturbance in children with reflux-esophagitis. | 2 | 18-22 |
| Shabashova N.B. Peculiarities of the local immune answer and its defects at oropharyngeal candidosis (review). | 4 | 3-9 |
| Shabashova N.V. , see Shabalov A.M., Kuzmina D.A., Novikova V.P., Orishak E.A. | 2 | 143 |
| Shabashova N.V. , see Shabalov A.M., Novikova V.P., Kuzmina D.A., Orishak E.A. | 2 | 18-22 |
| Shadrin G.B. , see Kunelskaya V.YA. | 2 | 106 |
| Shamli N.B. , Raznatovsky K.I., Maksimova M.D. An unusual clinical current of glabrous skin' mycosis. | 4 | 21-24 |
| Sharkova T.V. , see Kovner A.V., Bougrimova Yu.S., Potapova O.V., Shkurupy V.A. | 2 | 98 |
| Shatalova E.V. , see Shekhovtsova O.V., Zhalnina T.S. | 2 | 143 |
| Shekhovtsova O.V. , Shatalova E.V., Zhalnina T.S. Effect of pus inflammatory process of <i>Candida</i> -bacterial etiology in the manifestation of delayed type hypersensitivity | 2 | 143 |
| Shevyakov M.A. , see Albegova D.M., Saidenova M.S., Inshakov L.N. | 2 | 60 |
| Shevyakov M.A. , see Melekhina J.Yu., Frolova E.V., Uchevatkina A.E., Filippova L.V., Avdeenko Yu. L., Zinzerling V.A., Vasilieva N.V., Klimko N.N. | 2 | 111 |
| Shevyakov M.A. , see Avalueva E.B., Uspenskiy Y.P., Nilova L.Yu., Zhigalova T.N., Suvorova M.A., Matveeva N.V. | 1 | 10-14 |
| Shkoruba M.L. , see Frolova E.V., Aak O.V., Uchevatkina A.E., Filippova L.V., Gulordava M.D., Belova S.G | 2 | 139 |
| Shkurupy V.A. , see Guseva E.V., Nadeev A.P., Potapova O.V. | 2 | 81 |
| Shkurupy V.A. , see Kovner A.V., Bougrimova Yu.S., Sharkova T.V., Potapova O.V. | 2 | 98 |
| Shlyaga I.D. , see Yadchencko E.S., Sitnikov V.P. | 2 | 145 |
| Shlyakhto E.V. , see Ivanova L.V., Barantsevich E.P., Goic V.G., Zhihovskiy S.V. | 2 | 90 |
| Shmeleva H.A. , see Makhrova T.V., Maianski A.N., Zaslavskaja M.I. | 2 | 110 |
| Shurpitskaya O.A. , see Borzova Y.V., Desyatik E.A., Khostelidi S.N., Popova M.O., Chernopyatova R.M., Bogomolova T.S., Ignateva S.M., Kolbin A.S., Zyuzgin I.S., Zubarovskaya N.I., Klimovich A.V., Vasilyeva N.V., Klimko N.N. | 2 | 68 |
| Sinitskaya I.A. , see Stepanova A.A. | 2 | 134 |
| Sinitskaya I.A. , see Stepanova A.A., Bosak I.A. | 4 | 35-41 |
| Sinitskaya I.A. , see Stepanova A.A., Krasnova E.V. | 2 | 134 |
| Sitnikov V.P. , see Yadchencko E.S., Shlyaga I.D. | 2 | 145 |
| Skachkova T.S. Development of methodology for detection of <i>Cryptococcus neoformans</i> DNA by PCR with hybridizate- fluorescent detection of amplification products in real time | 2 | 132 |
| Skopenko O.L. , Kotik L.M. Etiologic structure of main agents nosocomial infections in burn units LDH MSD «Severstal» | 2 | 132 |
| Skoromets A.A. , see Zhulev S.N., Belyakov N.A. | 3 | 20-24 |
| Skryabina E.V. , see Bogomolova T.S., Belyaeva T.N., Pinegina O.N. | 2 | 67 |
| Smirnov V.F. , see Kryazhev D.V., Kirilov A.A., Ivanova I.P. | 2 | 102 |
| Sobolev A.V. , Aak O.V. Allergic rhinitis in children in Saint Petersburg and Leningrad region | 2 | 133 |
| Solovjova G.I. , see Zhuravleva N.P., Vasilyeva N.V., Chilina G.A., Aak O.V. | 2 | 87 |
| Solovjova G.I. , see Zhuravleva N.P., Vasilyeva N.V., Chilina G.A. | 2 | 86 |
| Startsev S.A. , see Vlasov D.Yu., Zelenskaya M.S., Safronova E.V., Ryabusheva Yu.V. | 2 | 72 |
| Stepanova A.A. Ultrastructure of <i>Trichophyton violaceum</i> Sabour. Ex E. Bodin grown at the Chapek agar. | 2 | 36-42 |
| Stepanova A.A. , Bosak I.A., Sinitskaya I.A. The ultrastructure of natural strains of <i>Cryptococcus neoformans</i> cells. | 4 | 35-41 |
| Stepanova A.A. , Sinitskaya I.A. Some aspects of cytological investigations of <i>Aspergillus fumigatus</i> (Fres.) germinating conidia | 2 | 134 |
| Stepanova A.A. , Sinitskaya I.A., Krasnova E.V. Ultrastructure of <i>Trichophyton schoenleinii</i> (Lebert) Nannizzi, growing in vitro | 2 | 134 |
| Stepanova S.V. , Egorov A.A. Agents of choice for mycotic infection therapy of patients with vascular pathologies | 2 | 135 |
| Stepnova E.A. , see Kulikov S.N., Khairullin R.Z., Lisovskaya S.A., Glushko N.I., Tikhonov V.E., Lopatin S.A., Varlamov V.P. | 2 | 32-35 |
| Styazhkina V.N. , see Kamayeva S.S., Faisullina E.V., Kamayev A.A. | 2 | 91 |
| Suleymanova T.Ch. Synergism of <i>Staphylococcus aureus</i> and <i>Candida albicans</i> in <i>Candida</i> -colonization of intestinal tract | 2 | 136 |
| Suvorova M.A. , see Avalueva E.B., Shevyakov M.A., Uspenskiy Y.P., Nilova L.Yu., Zhigalova T.N., Matveeva N.V. | 1 | 10-14 |
| Sviridova K.V. Results of onychomycosis treatment in patients with psoriasis | 2 | 131 |
| Tadzhibaev U. , see Kasymov O., Amakzhanov M. | 2 | 96 |
| Tarasova T.K. , Donetskaya. Yu. V., Seliverstova M.S. The estimation of onychomycoses in Belgorod region. Itraconazolom and terbinafinum therapeutic effect in the treatment of onychomycoses | 2 | 136 |
| Tarkina T.V. , see Batpenova G.R., Kotlyarova T.V. | 2 | 62 |
| Tarkina T.V. , see Bisenova N.M., Kuanova K.K. | 2 | 63 |
| Tikhonov V.E. , see Kulikov S.N., Khairullin R.Z., Lisovskaya S.A., Glushko N.I., Stepnova E.A., Lopatin S.A., Varlamov V.P. | 2 | 32-35 |
| Timochina V.I. , see Gurina O.P., Blinov A.E., Varlamova O.N., Dementeva E.A. | 2 | 81 |
| Timokhina T.H. , see Nikolenko M.V., Varnitsyna V.V. | 2 | 117 |
| Timokhina T.H. , see Nikolenko M.V., Varnitsyna V.V., Maschkina N.A., Nyesterowa O.S. | 2 | 117 |
| Timokhina T.K. , see Leonov V.V., Kosterina V.V., Varnitsyna V.V. | 2 | 107 |
| Tkachenko G.A. , see Vyuchnova N.V., Grishina M.A., Savchenko S.S., Antonov V.A., Lipnitsky A.V. | 2 | 74 |

| | | |
|--|---|-------|
| Tokhtiyeva Z.A. , see Eshimov U.E. | 2 | 85 |
| Tsvetkov Y.E. , see Nifantiev N.E., Karelin A.A. | 2 | 118 |
| Uchevatkina A.E. , see Frolova E.V., Aak O.V., Filippova L.V., Shkoruba M.L., Gulordava M.D., Belova S.G. | 2 | 139 |
| Uchevatkina A.E. , see Filippova L.V., Frolova E.V., Vasilieva N.V., Kiseleva E.P. | 1 | 38-53 |
| Uchevatkina A.E. , see Filippova L.V., Vasilieva N.V., Kiseleva E.P., Frolova E.V. | 2 | 138 |
| Uchevatkina A.E. , see Melekina J.Yu., Frolova E.V., Filippova L.V., Avdeenko Yu. L., Zinzerling V.A., Shevyakov M.A., Vasilieva N.V., Klimko N.N. | 2 | 111 |
| Ulshina I.A. , see Evdokimova O.V., Konoplyeva V.I., Biryukov V.V., Karpova T.I., Lyulina E.V., Fedotov G.N., Rodionova E.A., Bobyleva N.V. | 2 | 83 |
| Urazaliyeva N.T. , see Karibayeva A.T., Kustova Y.A. | 2 | 95 |
| Usmanova S.R. , see Glushko N.I., Lisovskaya S.A., Khaldeeva E.V. | 2 | 77 |
| Usmanova S.R. , see Glushko N.I., Lisovskaya S.A., Khaldeeva E.V., Sajfiya O.V. | 2 | 76 |
| Uspenskiy Y.P. , see Avalueva E.B., Shevyakov M.A., Nilova L.Yu., Zhigalova T.N., Suvorova M.A., Matveeva N.V. | 1 | 10-14 |
| Varlamov V.P. , see Kulikov S.N., Khairullin R.Z., Lisovskaya S.A., Glushko N.I., Tikhonov V.E., Stepnova E.A., Lopatin S.A. | 2 | 32-35 |
| Varlamova O.N. , see Gurina O.P., Blinov A.E., Dementeva E.A., Timochina V.I. | 2 | 81 |
| Vasilenko O.V. , see Marfenina O.E., Fomicheva G.M., Bogomolova T.S., Kulko A.B. | 2 | 109 |
| Vasilieva E.K. , see Bogomolova E.V., Gavrilov Yu.M., Panina L.K., Chubinsky-Nadezhdin I.V. | 2 | 65 |
| Vasilieva N.V. , see Melekina J.Yu., Frolova E.V., Uchevatkina A.E., Filippova L.V., Avdeenko Yu. L., Zinzerling V.A., Shevyakov M.A., Klimko N.N. | 2 | 111 |
| Vasilieva N.V. , see Filippova L.V., Kiseleva E.P., Frolova E.V., Uchevatkina A.E. | 2 | 138 |
| Vasiljeva N.V. , see Filippova L.V., Uchevatkina A.E., Frolova E.V., Kiseleva E.P. | 1 | 38-53 |
| Vasilyev O.D. , see Granstrem L.B. | 2 | 80 |
| Vasilyev O.D. , Ryabinin I.A. Effects of microbial metabolites on the morphology of <i>Scopulariopsis brevicaulis</i> | 2 | 71 |
| Vasilyev O.D. , Ryabinin I.A. Sanitary-mycological investigation of biodamages in offices | 2 | 70 |
| Vasilyeva N.V. , see Borzova Y.V., Desyatik E.A., Khostelidi S.N., Popova M.O., Chernopyatova R.M., Bogomolova T.S., Ignateva S.M., Shurpitskaya O.A., Kolbin A.S., Zyuzgin I.S., Zubarovskaya N.I., Klimovich A.V., Klimko N.N. | 2 | 68 |
| Vasilyeva N.V. , see Pinegina O.N., Kolesnikova O.Y., Palval G.V., Kuleva Z.V., Plahotnuk L.V., Saturnov A.V. | 2 | 127 |
| Vasilyeva N.V. , see Piotrovskaya I.V., Kotrekhova L.P., Raznatovskij K.I. | 2 | 126 |
| Vasilyeva N.V. , see Vybornova I.V., Bosak I.A. | 2 | 73 |
| Vasilyeva N.V. , see Zhuravleva N.P., Chilina G.A., Aak O.V., Solovjova G.I. | 2 | 87 |
| Vasilyeva N.V. , see Zhuravleva N.P., Chilina G.A., Solovjova G.I. | 2 | 86 |
| Vavilov V. , see Popova M., Zubarovskaya N., Volkova A., Averyanova M., Borzova Y., Khostelidi S., Klimko N., Afanasyev B. | 2 | 128 |
| Vlasov A.D. , Dmitrieva E.Yu., Rostova N.S., Vlasov D.Yu. Season changes of microbial communities on the damaged concrete | 2 | 71 |
| Vlasov D.Yu. , see Vlasov A.D., Dmitrieva E.Yu., Rostova N.S. | 2 | 71 |
| Vlasov D.Yu. , Zelenskaya M.S., Safronova E.V., Krylenkov V.A. Micromycetes on the zoogenic and anthropogenic substrates on the «Bell-inzhauzen» antarctic polar station area | 2 | 72 |
| Vlasov D.Yu. , Zelenskaya M.S., Safronova E.V., Startsev S.A., Ryabusheva Yu.V. Micromycetes in the indoor environment of Petersburg's palaces | 2 | 72 |
| Vlasova M.V. , see Zaslavsky D.V., Olovyanishnikov O.V., Kulikova S.Yu., Alekseev R.D. | 2 | 88 |
| Volkova A. , see Popova M., Zubarovskaya N., Vavilov V., Averyanova M., Borzova Y., Khostelidi S., Klimko N., Afanasyev B. | 2 | 128 |
| Vorobyeva N.N. , see Charushina I.P. | 2 | 69 |
| Vrynchanu N.A. , see Dudykova D.M., Korotki Y.V. | 2 | 83 |
| Vybornova I.V. , Vasilyeva N.V., Bosak I.A. Monitoring of <i>Candida</i> spp. susceptibility to fluconazole | 2 | 73 |
| Vyuchnova N.V. , Tkachenko G.A., Grishina M.A., Savchenko S.S., Antonov V.A., Lipnitsky A.V. Detection of DNA <i>Histoplasma capsulatum</i> in biological material by PCR | 2 | 74 |
| Varnitsina V.V. , see Leonov V.V., Kosterina V.V., Timokhina T.K. | 2 | 107 |
| Varnitsyna V.V. , see Nikolenko M.V., Timokhina T.H. | 2 | 117 |
| Varnitsyna V.V. , see Nikolenko M.V., Timokhina T.H., Maschkina N.A., Nyesterowa O.S. | 2 | 117 |
| Yadchenko E.S. , Sitnikov V.P., Shlyaga I.D. Etiotropic therapy of chronic suppurative otitis media the differentr aetiology | 2 | 145 |
| Yakovlev A.B. The criteria for the differential diagnosis of the <i>Pseudomonas onychia</i> and onychomycosis | 2 | 145 |
| Yelinov N.P. News in <i>Candida</i> species taxonomy (lecture). | 3 | 3 |
| Yelinov N.P. News in the taxonomy of <i>Candida</i> | 2 | 84 |
| Yelinov N.P. Robert Koch – the forerunner of bacteriology and the creator of fundamentals methods in an investigation of microorganisms. | 2 | 11-13 |
| Yelinov N.P. Some surmount problems for medical mycologists. | | 3-9 |
| Yutskovsky A.D. , Kulagina L.M., Paulov O. I. Modern view at the treatment of the <i>tinea pedis</i> | 2 | 144 |
| Yutskovsky A.D. , see Paulov O.I., Kulagina L.M. | 2 | 123 |
| Zaslavskaya M.I. , see Makhrova T.V., Maianski A.N., Shmeleva H.A. | 2 | 110 |
| Zaslavsky D.V. , Olovyanishnikov O.V., Kulikova S.Yu., Vlasova M.V., Alekseev R.D. Two cases of mycotic keratitis in patients with onychomycosis | 2 | 88 |
| Zatoloka P.A. A role of mycobiota in development of chronic sinusitis among HIV-infected people | 2 | 89 |
| Zelenskaya M.S. , see Vlasov D.Yu., Safronova E.V., Startsev S.A., Ryabusheva Yu.V. | 2 | 72 |
| Zelenskaya M.S. , see Vlasov D.Yu., Safronova E.V., Startsev S.A., Ryabusheva Yu.V. | 2 | 72 |
| Zhalnina T.S. , see Shekhovtsova O.V., Shatalova E.V. | 2 | 143 |
| Zhelitikova T.M. , see Antropova A.B., Bylanenko E.N., Mokeeva V.L., Chekunova L.N. | 2 | 60 |
| Zhigalova T.N. , see Avalueva E.B., Shevyakov M.A., Uspenskiy Y.P., Nilova L.Yu., Suvorova M.A., Matveeva N.V. | 1 | 10-14 |
| Zhihovskiy S.V. , see Ivanova L.V., Barantsevich E.P., Goic V.G., Shlyakhto E.V. | 2 | 90 |
| Zhorzh O.N. , Mirsabalayeva A.K. Effectiveness of intravaginal ketoconazole for prevention of chronic recurrent vulvovaginal candidosis caused by non-albicans species of <i>Candida</i> | 2 | 85 |
| Zhulev S.N. , Skoromets A.A., Belyakov N.A. Diagnosis and treatment of immunodeficient and diabetic polyneuropathy. | 3 | 20-24 |
| Zhuravleva N.P. , Vasilyeva N.V., Chilina G.A., Aak O.V., Solovjova G.I. The spontaneous variability of strains in populations of <i>Aspergillus clavatus</i> Desmazieres – producers of allergens | 2 | 87 |
| Zhuravleva N.P. , Vasilyeva N.V., Chilina G.A., Solovjova G.I. Comparison of morpho-biological characteristics during the spontaneous variability of strains in populations of <i>Aspergillus</i> – producer of allergen – active substances | 2 | 86 |
| Zinatullina G.M. , see Lisovskaya S.A., Glushko N.I., Khaldeeva E.V., Fassakhov R.S., Fayzullina E.V. | 1 | 34-37 |
| Zinchenko A.V. , see Kuzmina N.A., Zinchenko M.A. | 2 | 104 |
| Zinchenko M.A. , see Kuzmina N.A., Zinchenko A.V. | 2 | 104 |
| Zinzerling V.A. , see Melekina J.Yu., Frolova E.V., Uchevatkina A.E., Filippova L.V., Avdeenko Yu. L., Shevyakov M.A., Vasilieva N.V., Klimko N.N. | 2 | 111 |
| Zlygosteva M.V. , see Krylova I.O., Semerikov V.V., Aleksandrova G.A., Kiryanova I.N. | 2 | 102 |
| Zubarovskaya N.I. , see Popova M., Vavilov V., Volkova A., Averyanova M., Borzova Y., Khostelidi S., Klimko N., Afanasyev B. | 2 | 128 |
| Zubarovskaya N.I. , see Borzova Y.V., Desyatik E.A., Khostelidi S.N., Popova M.O., Chernopyatova R.M., Bogomolova T.S., Ignateva S.M., Shurpitskaya O.A., Kolbin A.S., Zyuzgin I.S., Klimovich A.V., Vasilyeva N.V., Klimko N.N. | 2 | 68 |
| Zubarovskaya N.I. , see Khostelidi S.N., Borzova Y.V., Kozlova Y.I., Popova M.O., Chernopyatova R.M., Aravitskiy R.A., Bogomolova T.S., Cinslerling V.A., Kolbin A.S., Boychenko E.G., Medvedeva N.V., Podoltseva E.I., Klimovich A.V., Klimko N.N. | 2 | 141 |
| Zveryakina E.N. , see Kornisheva V.G. | 4 | 25-27 |
| Zyuzgin I.S. , see Borzova Y.V., Desyatik E.A., Khostelidi S.N., Popova M.O., Chernopyatova R.M., Bogomolova T.S., Ignateva S.M., Shurpitskaya O.A., Kolbin A.S., Zubarovskaya N.I., Klimovich A.V., Vasilyeva N.V., Klimko N.N. | 2 | 68 |

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ ПО КЛЮЧЕВЫМ СЛОВАМ ТОМ 12 (2010), №№ 1-4

- «Амиксидин», №2, стр. 29
«Тефлекс», №2, стр. 29
адгезивные свойства, №1, стр.10; №1, стр.34; №3, стр. 16
аксональная дегенерация, №3, стр. 20
альциановый синий, №4, стр. 35
антагонистические взаимоотношения, №3, стр. 13
антимикотическая активность, №2, стр. 32
атипичные формы, №1, стр.20
атопический дерматит, №4, стр. 25
аэрозольная обработка вентиляц. системы, №2, с. 29
базидиомицеты, №1, стр.27
бактериально-грибковые инфекции, №4, стр. 49
бактериология, №2, стр. 11
беременные, №1, стр.24
биографический очерк Р. Коха, №2, стр. 11
биопенка, №3, стр. 10
биоритм, №2, стр. 49
бислойные липидные мембраны, №2, стр. 43
вирулентность, №1, стр.38
ВИЧ, №3, стр. 3; №4, стр. 42
Вобэнзим®, №1, стр.15
воспалительные заболевания кишечника, №1, стр.10
гастродуоденальная патология, №4, стр. 28
геном, №3, стр. 3
геномные группы 19 и 20, №3, стр. 3
гликаны, №1, стр.27
глубинный мицелий, №1, стр.27
глюкокортикостероидные гормоны, №4, стр. 21
грибы-ассоцианты, №1, стр.34
демиелинизация, №3, стр. 20
дерматомицеты, №1, с.3; №2, с. 53; №3, с. 25; №3, с. 29
дети, №4, стр. 10
диабет 1 и 2, №1, стр.3
диабетическая полиневропатия, №3, стр. 20
диагностика, №1, стр.24; №3, стр. 25
дисбиоз, №4, стр. 25
диссеминированная красная волчанка, №2, стр. 14
дрожжи, №3, стр. 25
изоконазол, №4, стр. 49
иммунитет, №1, стр.24; №3, стр. 20
иммунная система, №1, стр.15
иммунный гомеостаз, №4, стр. 10
иммунология, №1, стр.20
инфекции мочевыводящих путей, №3, стр. 13
ионные каналы, №2, стр. 43
кандидоз, №1, стр.3; №3, стр. 3; №3, стр. 20
кандидозная инфекция, №1, стр.24
катетер, №3, стр. 10
кератин, №2, стр. 53; №3, стр. 29
кератинолитическая активность, №2, с. 53; №3, с. 29
килинг, №1, стр.38
кислый полисахарид, №4, стр. 35
компоненты клетки, №2, стр. 36
криптококкоз, №4, стр. 42
кроссинговер, №3, стр. 3
культуральный метод, №1, стр.31
лекарственные препараты, №3, стр. 10
лечение, №3, стр. 25
макроконидии, №2, стр. 36
макрофаги, №1, стр.38
малярия, №3, стр. 3
местный иммунитет, №4, стр. 3
микоз, №3, стр. 20; №4, стр. 14
микоз гладкой кожи, №4, стр. 21
микоз стоп, №1, стр.15; №2, стр. 23
микоз стоп и кистей, №2, стр. 14
микробиология, №2, стр. 11
микробоценоз полости рта, №2, стр. 18
микробицеты – гидрофилы, №1, стр.3
микроскопия, №1, стр.31
микроспория, №1, стр.20
микроэлементный гомеостаз, №4, стр. 10
микст-инфекции, №1, стр.34
мицелий гриба, №4, стр. 21
молекулярная масса, №2, стр. 32
морфогенез, №2, стр. 36; №4, стр. 35
морфология, №1, стр.31
морфология криптококкоза, №4, стр. 42
нарушения ритма сердца, №2, стр. 18
натамицин (Пимафуцин®), №1, стр.10
недерматомицеты, №2, стр. 53; №3, стр. 29
нейтрофилы, №3, стр. 16
нитчатые недерматомицеты, №3, стр. 25
новорожденные дети, №3, стр. 16
нозокомиальный кандидоз, №3, стр. 10; №3, стр. 13
нормобионт, №3, стр. 3
нуклеотидная последовательность, №3, стр. 3
оксид азота, №1, стр.38
онихомикоз, №1, стр.15
онихомикоз стоп, №3, стр. 25
органеллы клетки, №4, стр. 35
орофарингеальный кандидоз, №4, стр. 3
патогенность, №1, стр.34
патогены, №3, стр. 3
патология слизистой оболочки рта, №4, стр. 31
патомимия, №4, стр. 14
перитонеальные макрофаги, №1, стр.27
пиодермия волосистой части головы, №4, стр. 14
полиеновые антибиотики, №2, стр. 43
полисахаридная капсула, №4, стр. 35
преодолимые проблемы, №1, стр.3
природные штаммы, №4, стр. 35
проводимость, №2, стр. 43
протезы, №4, стр. 31
противоплесневое действие, №2, стр. 29
рефлюкс-эзофагит, №2, стр. 18
рецидивы рожистого воспаления нижних конечностей, №2, стр. 23
рубромикоз, №2, стр. 14
септальный поровый аппарат, №2, стр. 36
сибирская язва, №2, стр. 11
синдром Гийена-Баре, №3, стр. 20
система мононуклеарных фагоцитов, №1, стр.27
слизистая оболочка, №4, стр. 3
спейсеры транскрибируемые, №3, стр. 3
стоматит, №4, стр. 31
тербинафин, №2, стр. 23
Т-лимфоциты, №3, стр. 16
транскрипция, №3, стр. 3
трихофития, №1, стр.31
туберкулёз, №2, стр. 11
ультраструктура, №2, стр. 36; №4, стр. 35
фагоцитоз, №1, стр.38
фолликулит Гофмана, №4, стр. 14
фосфолипаза, №2, стр. 49
хитозан, №2, стр. 32
холера, №2, стр. 11
хромосомы, №3, стр. 3
хронический гастродуоденит, №4, стр. 10
чувствительность, №4, стр. 49
штаммы SC 5314 и WO 1 *Candida albicans*, №3, стр. 3
Candida, №2, стр. 18; №4, стр. 25; №4, стр. 28
Candida albicans, №1, стр.34; №2, стр. 49; №4, стр. 31
Candida spp., №1, с.10; №3, с. 3; №3, стр. 10; №4, стр. 10
Candida-носительство, №3, стр. 16
Cryptococcus neoformans, №1, стр.38
Helicobacter pylori, №4, стр. 28
in vitro, №2, стр. 36
Mesomycetozoa, №1, стр.3
Mycobacterium tuberculosis, №3, стр. 3
S. aureus, №4, стр. 31
S. mutans, №4, стр. 31
T. rubrum, №2, стр. 23
TNE, №1, стр.3

INDEX OF KEY WORDS, VOL. 12 (2010), №№ 1-4

- «Amixidin», №2, p. 29
 «Teflex», №2, p. 29
 acid polysaccharide, №4, p. 35
 adhesive properties, №1, p.10; №1, p.34; №3, p. 16
 aerosol disinfection of ventilating system, №2, p. 29
 AIDS, №3, p. 3
 alcian blue, №4, p. 35
 antagonistic interaction, №3, p. 13
 anthrax, №2, p. 11
 antifungal activity, №2, стр. 32
 antifungi effect, №2, p. 29
 associated fungi, №1, p.34
 atopic dermatitis, №4, p. 25
 axonal degeneration, №3, p. 20
 bacteriology, №2, p. 11
 basidiomycetes, №1, p.27
 bilayer lipid membranes, №2, стр. 43
 biofilm, №3, p. 10
 biorhythm, №2, p. 49
Candida, №2, p. 18; №4, p. 25; №4, стр. 28
Candida albicans, №1, p.34; №2, p. 49; №4, p. 31
Candida infection, №1, p.24
Candida spp., №1, p.10; №3, p. 3; №3, p. 10; №4, p. 10
Candida-carrier, №3, p. 16
 candidosis, №1, p.3; №3, p. 3; №3, p. 20
 carbohydrate, №1, p.27
 catheter, №3, p. 10
 cell components, №2, p. 36
 cellular organelles, №4, p. 35
 children, №4, p. 10
 chitosan, №2, стр. 32
 cholera, №2, p. 11
 chromosomes, №3, p. 3
 chronic gastroduodenitis, №4, p. 10
 conductance, №2, стр. 43
 crossover, №3, p. 3
 cryptococcus, №4, p. 42
Cryptococcus neoformans, №1, p.38
 culture method, №1, p.31
 demyelinating, №3, p. 20
 dermatomycetes, №1, p.3; №2, p. 53; №3, p. 25; №3, p. 29
 diabetes 1 and 2, №1, p.3
 diabetic polyneuropathy, №3, p. 20
 diagnosis, №1, p.24; №3, p. 25
 disseminated lupus erythematosus, №2, p. 14
 drug preparations, №3, p. 10
 dysbiosis, №4, p. 25
 feet mycosis, №1, p.15
 feet onychomycosis, №3, p. 25
 fungal mycelia, №4, p. 21
 gastroduodenal pathology, №4, стр. 28
 genome, №3, p. 3
 genomic groups 19 and 20, №3, p. 3
 glabrous skin mycosis, №4, p. 21
 Guillain-Barre, №3, p. 20
 heart rhythm disturbance, №2, p. 18
Helicobacter pylori, №4, стр. 28
 HIV, №4, p. 42
 Hoffmann folliculitis, №4, p. 14
 immune modulating activity, №1, p.27
 immune system, №1, p.15
 immune system's homeostasis, №4, p. 10
 immunity, №1, p.24; №3, p. 20
 immunology, №1, p.20
 in vitro, №2, p. 36
 infections of urinary tract, №3, p. 13
 inflammation disease of intestine, №1, p.10
 ionic channels, №2, стр. 43
 isoconazole, №4, p. 49
 keratin, №2, p. 53; №3, p. 29
 keratinolytic activity, №2, p. 53; №3, p. 29
 killing, №1, p.38
 Koch's biography essay, №2, p. 11
 local immunity, №4, p. 3
 macroconidium, №2, p. 36
 macrophage, №1, p.27; №1, p.38
 malaria, №3, p. 3
 Mesomycetozoa, №1, p.3
 microbiology, №2, p. 11
 microelements' homeostasis, №4, p. 10
 micromycetes – hydrophiles, №1, p.3
 microscopy, №1, p.31
 microsporia, №1, p.20; №1, p.31
 mixt-cultures, №1, p.34
 molecular weight, №2, стр. 32
 morphogenesis, №2, p. 36; №4, p. 35
 morphology, №1, p.31
 morphology of cryptococcosis, №4, p. 42
 mucous membrane, №4, p. 3
 myco-bacterial infections, №4, p. 49
Mycobacterium tuberculosis, №3, p. 3
 mycosis, №3, p. 20; №4, p. 14
 mycosis of feet and hands, №2, p. 14
 natamycin (Pimafutsin®), №1, p.10
 natural strains, №4, p. 35
 neutrophiles, №3, p. 16
 newborn children, №3, p. 16
 nitric oxide, №1, p.38
 nondermatomycetes, №2, p. 53; №3, p. 25; №3, p. 29
 normobiont, №3, p. 3
 nosocomial candidosis, №3, p. 13; №3, p. 10
 nucleotide succession, №3, p. 3
 onychomycosis, №1, p.15
 oral cavity microbiocenosis, №2, p. 18
 oral mucosa's pathology, №4, p. 31
 oropharyngeal candidosis, №4, p. 3
 pathogenity, №1, p.34
 pathogens, №3, p. 3
 patomimiya, №4, p. 14
 phagocytosis, №1, p.38
 phospholipasa, №2, p. 49
 polyene antibiotics, №2, стр. 43
 polysaccharide capsule, №4, p. 35
 pregnant women, №1, p.24
 prosthesis, №4, p. 31
 pyoderma of the scalp, №4, p. 14
 recurring erysipelas of the lower extremities, №2, p. 23
 reflux-esophagitis, №2, p. 18
 reticuloendothelial system, №1, p.27
 rubromykosis, №2, p. 14
S. aureus, №4, p. 31
S. mutans, №4, p. 31
 sensitivity, №4, p. 49
 septal pore apparatus, №2, p. 36
 steroid hormones, №4, p. 21
 stimulative effect, №1, p.27
 stomatitis, №4, p. 31
 strains SC 5314 and WO 1 *Candida albicans*, №3, p. 3
 surmount problems, №1, p.3
T.rubrum, №2, p. 23
 terbinafine, №2, p. 23
 tinea pedis, №2, p. 23
 T-lymphocytes, №3, p. 16
 TNF, №1, p.3
 transcribe spacers, №3, p. 3
 transcription, №3, p. 3
 treatment, №3, p. 25
 trichophytosis, №1, p.31
 tuberculosis, №2, p. 11
 ultrastructure, №2, p. 36; №4, p. 35
 untypical forms, №1, p.20
 virulence, №1, p.38
 Wobenzyme®, №1, p.15
 yeasts, №3, p. 25



КОНГРЕССЫ И КОНФЕРЕНЦИИ

21ST EUROPEAN CONGRESS OF CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES (ECCMID)/

27TH INTERNATIONAL CONGRESS OF CHEMOTHERAPY (ICC)

7-10 MAY 2011

MILAN, ITALY

21 ЕВРОПЕЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО КЛИНИЧЕСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ И ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ /

27 МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО ХИМИОТЕРАПИИ

7-10 MAY 2011

МИЛАН, ИТАЛИЯ

Call for Papers

Deadline for submission of abstracts: 21 December 2010

Preliminary Programme

The Preliminary Programme will be available in September 2010 and will include information on abstract submission, registration and hotel reservation. Please return the attached card to receive the Preliminary Programme.

Administrative Secretariat

21th ECCMID/27th ICC 2011

c/o Congress Switzerland

Association House

Freie strasse 90

4002 Basel, Switzerland

Phone +41 61 686 77 11

Fax +41 61 686 77 88

E-mail: basel@congress.com

www.escmid-icc2011.org

Scientific Secretariat

21th ECCMID/27th ICC 2011

c/o ESCMID Executive Office

Association House

Freie strasse 90

4002 Basel, Switzerland

Phone +41 61 686 77 99

Fax +41 61 686 77 98

E-mail: escmid@escmid.org

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОЙ МИКОЛОГИИ (XIV КАШКИНСКИЕ ЧТЕНИЯ)

22-23 ИЮНЯ 2011 Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

Проблема конференции:

«Микозы и микоаллергозы. Новые технологии в диагностике микозов».

Научная тематика:

1. Криптококкоз.

2. Аспергиллез.

3. Кандидоз.

4. Зигомикоз.

5. Малассезиоз

6. Редкие и необычные микозы.

7. Дерматомикозы.

8. Биопленки.

9. Грибы - биодеструкторы.

10. Новые методы диагностики микозов.

В рамках конференции состоятся пленарные заседания, лекции (в т.ч. ведущих зарубежных специалистов), а также сателлитные симпозиумы и мастер-классы по клинической и лабораторной микологии.

В дни проведения конференции 23 и 24 июня 2011 г. Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных болезней ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) проводит семинар “Инвазивные грибковые инфекции. Обсуждения и уроки клинической практики”. Условия участия на www.escmid.org.

Место проведения конференции:

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, ул. Кирочная, д. 41.

Порядок оформления тезисов:

- тезисы должны содержать: цель, краткое описание методов и средств, результаты;
- объём тезисов - не более 1 страницы (кегель – 12 пт., все поля по 2 см, интервал между строками – 1,5);
- название работы, фамилии и инициалы авторов, название учреждения, город, страна должны быть на русском и английском языках;
- тезисы необходимо направить в оргкомитет по электронной почте вложенным файлом Microsoft Word. Файл именуется: Тезисы Фамилия И.О. первого автора Город.

Тезисы будут опубликованы в журнале «Проблемы медицинской микологии». Журнал входит в Пере-

чень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий. Редакция оставляет за собой право отклонить тезисы не прошедшие рецензирование.

Сроки подачи заявок:

- на публикацию тезисов 01 мая 2011 г.
- на участие в работе конференции 01 мая 2011 г.
- на устный доклад 01 мая 2011 г.
- на бронирование гостиницы 01 мая 2011 г.

Зарегистрированные участники конференции получают программу и дополнительную информацию о мероприятиях, которые будут предложены организаторами в период проведения конференции, по адресу электронной почты или факсу, указанному участником в регистрационной форме.

Оргкомитет Конференции:

НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ГОУ ДПО СПб МАПО Росздрава

<http://www.spbmapo.ru>

e-mail: mysoconference@spbmapo.ru

тел./факс (812) 303-51-40

194291, Россия, Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, 1/28.

5TH TRENDS IN MEDICAL MYCOLOGY
2-5 OCTOBER 2011 VALENCIA, SPAIN
5 КОНФЕРЕНЦИЯ «ТЕНДЕНЦИИ В МЕДИЦИНСКОЙ МИКОЛОГИИ»
2-5 ОКТЯБРЯ 2011 ВАЛЕНСИЯ, ИСПАНИЯ

Congress secretariat:

P.O. Box 440

5201 AK's-Hertogenbosch

The Netherlands

Tel +31-73- 690-1415

Fax+31-73-690-1417

info@congresscare.com; www.congresscare.com

22ND ESCMID (EUROPEAN SOCIETY OF CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES)

31 MARCH – 3 APRIL 2012 LONDON, UNITED KINGDOM

22 ЕВРОПЕЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ И ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

31 МАРТА – 3 АПРЕЛЯ 2012 ЛОНДОН, ВЕЛИКОБРИТАНИЯ

Congress secretariat:

22nd ECCMID 2012, c/o Congrex Switzerland Ltd.

Freie Strasse 90, 4002 Basel, Switzerland

Phone +41 61 686 77 11, Fax +41 61 686 77 88

E-mail: basel@congrex.com ; eccmid@escmid.org

ESCMID (EUROPEAN SOCIETY OF CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES)
ЕВРОПЕЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ И ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Postgraduate Education Courses and Workshops in 2010-2011

Посдипломные образовательные курсы и практические занятия в 2010-2011 гг.

7-10 May 2011: 21st ECCMID/27th ICC (Milan, Italy)

7-10 мая 2011: 21 ECCMID/27 ICC (Милан, Италия)

Summer 2011: 10th ESCMID Summer School (Treviso, Italy)

Лето 2011: 10 ESCMID Летняя школа (Тревизо, Италия)

Information

ESCMID Executive Office, c/o Congrex Switzerland Ltd

Association House, P.O. Box, 4002 Basel, Switzerland

Phone + 41 61 686 77 99, Fax + 41 61 686 77 98

www.escmid.org • info@escmid.org

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛ «ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ МИКОЛОГИИ»

Журнал «Проблемы медицинской микологии» нацелен на публикацию оригинальных, ранее не опубликованных в других изданиях в России или за рубежом, статей, научных обзоров, дискуссий, рецензий на книги, методических разработок, хроники и информации. Предварительные сообщения не принимаются. Статьи необходимо сопровождать направлением от учреждения (-й), в котором (-ых) выполнена работа.

Каждый автор может представить не более 2-х статей в один номер журнала.

Статьи представляются на русском языке с обязательным расширенным резюме на английском языке объемом не более 20 строк. Можно представлять статьи на английском языке с рефератом на русском языке в объеме до 20 строк.

Статьи представляются в редакцию по почте с приложением диска (с распечаткой текста на бумаге в 2-х экземплярах) или по электронной почте (mycobiota@spbmaro.ru), подготовленными в текстовом редакторе Win Word. Статьи должны быть напечатаны шрифтом № 12 через 1,5 интервала. Все страницы должны быть пронумерованы.

Размер рукописей не должен превышать 12 машинописных страниц, включая рисунки, таблицы, фотографии и подписи к ним, список цитированной литературы, представляемые на отдельных листах. Количество иллюстраций не должно превышать двух страниц при их плотном размещении друг к другу.

Рукопись статьи подписывается автором (соавторами), на отдельной странице написать ф.и.о. (полностью) одного из авторов, его должность, адрес электронной почты (для связи) и номер телефона.

Правила оформления статей:

Сначала пишется название статьи заглавными буквами (шрифт 12 – жирный). Затем через 2 интервала указываются фамилии авторов, инициалы и должности (шрифт 12 – жирный). Далее через 2 интервала пишется название учреждения, в котором выполнена работа. Затем через 2 интервала печатать резюме на русском языке (без написания слова «резюме»). Через 2 интервала указать до 7 ключевых слов. Затем через 2 интервала (шрифт – 12) пишется заголовок на английском языке, фамилии, инициалы и должности автора (-ов), резюме (без написания слов «abstract, summary») и ключевые слова (не более 7).

Затем через 3 интервала и с красной строки печатать текст статьи в следующем порядке: краткое введение, материалы и методы, результаты и их обсуждение, выводы, цитированная литература.

Латинские названия грибов необходимо писать курсивом; если в заголовке названы род и вид гриба, то после него следует указывать автора, впервые писавшего вид (например, *Aspergillus fumigatus* Fres.); в тексте такая форма уже не повторяется и при повторном упоминании гриба название рода сокращают до первой буквы (например, при первом написании в тексте *Aspergillus fumigatus*, при повторениях — *A. fumigatus*).

Автор (-ы) вида должен (-ны) быть указан (-ы) не только в заголовке к статье, но и при первом упоминании в тексте (если нет этого в заголовке) и в возможном списке видов. В подписях к рисункам и в надписях к таблицам полные названия рода и вида приводятся один раз.

Названия учреждений при первом упоминании в тексте даются полностью, и сразу же в скобках приводят их принятые сокращения, которыми пользуются в последующем тексте статьи, например, Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования (ГОУ ДПО СПб МАПО), Московская государственная медицинская академия им. И.М. Сеченова (ММА им. Сеченова) и т.д.

Четко писать и различать О, о, и 0 (нуль), 1 и I (единицу и заглавную латинскую И), I и J, q и g, заглавные буквы О по-русски и Q по-английски. Подстрочные примечания должны иметь сквозную нумерацию по всей статье. Содержание таблиц не должно дублировать текст. Таблицы должны иметь порядковые номера, если их больше одной. Текст таблиц печатать через 2 интервала.

Все термины, употребляемые в статье, должны строго соответствовать действующим номенклатурам (анатомической, гистологической и т.д.), названия лекарственных средств — Государственной Фармакопее, единицы физических величин — международной системе единиц (СИ).

В тексте при ссылке на работу иностранных авторов их фамилии приводятся в русском написании и рядом в скобках — в оригинальном написании с указанием года опубликования работы, например: «Штайб (Staub, 1992) наблюдал...». Ссылки на работы располагать в хронологическом порядке годов опубликования работ.

Литература, упоминаемая в тексте (не должна быть старше 10 лет), приводится списком в конце статьи в том порядке, в котором она цитирована в тексте работы; соответствующие номера статей проставляются в тексте в квадратных скобках.

Рисунки (фото) должны иметь порядковые номера, на которые следует ссылаться в тексте статьи. Рисунки (фото) прилагаются в отдельном конверте (фотоснимки — в двух экземплярах) или в электронном виде. На микрофотографиях изображается масштаб, в подписях к ним необходимо указывать собственные увеличения объектива и окуляра, и, возможно, коэффициент усиления увеличения за счет дополнительных оптических приспособлений (например, для некоторых бинокулярных микроскопов x 1,5). На

обороте рисунка указываются мягким карандашом без нажима фамилия автора, номер и желательное — уменьшение рисунка (фото), верх рисунка.

Для статей, написанных на английском языке, литература, цитируемая в тексте и приводимая в списке, должна быть представлена в английском переводе, например: *Брондз Б.Д.* Т-Лимфоциты и их рецепторы в иммунологическом распознавании. — М.: Наука, 1987. — 472 с. *Brondz B.D.* T-Lymphocytes and their receptors in the immunological recognition. — Moscow: Science, 1987. — 472 p. (in Rus).

Оформление списка литературы.

Для книг указываются фамилии и инициалы авторов, название книги, место издания (город), издательство, год, общее количество страниц, например: *Беккер З.Э.* Физиология и биохимия грибов. — М.: Изд-во МГУ, 1988. — 216 с. Для статей, опубликованных в журналах, указываются фамилии и инициалы авторов, название статьи, название журнала, год, том, номер, первая и последняя страницы статьи, например: *Антонюк В. А.* Характеристика лектина из плодовых тел *Boletus Luridus* Schff.ex, Fr. // Микология и фитопатология. — 1997. — Т. 31, Вып. 1. — С. 35-41.

Для статей, опубликованных в сборниках, указываются фамилии и инициалы авторов, название статьи, название сборника, место издания (город), издательство, год, первая и последняя страницы статьи, например: *Пармасто Э.* Жизненные формы высших базидиальных грибов // Проблемы изучения грибов

и лишайников. — Таллинн: Изд-во АН ЭССР, 1965. — С. 64-68.

Для авторефератов диссертаций, например: *Аванесов С. Г.* Биологические основы отбора вирулентных штаммов энтомопатогенного гриба *Verticillium lecanii* Zimm: Автореф. дисс...канд. биол. наук. — Л., 1987. — 19 с.

Редакция оставляет за собой право сокращать статьи и вносить редакционные исправления.

В случае возвращения автору рукописи статьи на переработку дата ее поступления сохраняется в течение 4 месяцев. При отклонении работы статья не подлежит возвращению автору.

В конце статьи, принятой к публикации, приводится фамилия рецензента.

Частота выпуска журнала: 1 номер в квартал, 1 том в год.

Все статьи публикуются БЕСПЛАТНО.

По вопросам размещения рекламы обращаться по адресу редакции (см. ниже).

Вся корреспонденция направляется по адресу: 194291, Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, 1/28, НИИ ММ им.П.Н.Кашкина СПб МАПО.

Тел: (812) 303-51-45;

тел./факс: (812) 510-62-77

E-mail: mycobiota@spbmapo.ru;

egukova@mail.ru

Заведующая редакцией: Гукова Елена Станиславовна

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ СТАТЕЙ!

Направляя статью для размещения в журнале ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (далее – Академия) «Проблемы медицинской микологии» автор статьи предоставляет Академии право использовать статью в любой форме и любым способом, предусмотренными п. 2 ст. 1270 Гражданского Кодекса Российской Федерации, в том числе: воспроизведение статьи; распространение статьи путем продажи или иного отчуждения его оригинала или экземпляров; сообщение в эфир; сообщение по кабелю; перевод или другая переработка статьи; доведение статьи до всеобщего сведения; передача права использования статьи третьим лицам (сублицензионный договор); извлечение и обработка метаданных статьи.

Автор статьи гарантирует, что он является обладателем передаваемых Академии прав (правообладателем).

Территория, на которой допускается использование прав на статью, не ограничена.

Передача прав на статью осуществляется без выплаты автору статьи вознаграждения.

Академия вправе использовать статью в течение срока действия исключительного права правообладателя на статью.

Автор предоставляет Академии право обработки своих персональных данных.

В связи с вышеизложенным, редакционная коллегия журнала «Проблемы медицинской микологии» просит авторов, **вместе с сопроводительным письмом от организации, присылать бумагу с текстом следующего содержания:**

«Направляя статью для размещения в журнале ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (далее – Академия) «Проблемы медицинской микологии» я _____ (указать ФИО) предоставляю Академии право использовать мою статью _____ (название статьи) в любой форме и любым способом, указанном в «Правилах предоставления рукописей авторами» журнала «Проблемы медицинской микологии».

Сопроводительное письмо к статье должно быть написано и подписано собственноручно автором статьи.

Уважаемые читатели журнала
«Проблемы медицинской микологии!»

Сообщаем, что открыта подписка на журнал на 1-е полугодие
2012 года (**каталог «Роспечать»**).

Наш подписной индекс - **83006**

Периодичность – **4** номера в год.

Стоимость 1 номера – 150 руб.

Стоимость подписки на 1-ое полугодие – 300 руб.

| | | | | |
|---------------------|---------------------------------------|---|---------|-----------------------|
| Ф. СП-1 | АБОНЕМЕНТ на газету | | | 83006 |
| | журнал | | | (индекс издания) |
| | <i>Проблемы медицинской микологии</i> | | | Количество комплектов |
| | на 2012 год по кварталам: | | | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | Куда | | | |
| | (почтовый индекс) | | (адрес) | |
| | Кому | | | |
| (фамилия, инициалы) | | | | |

✂

| | | | | |
|---|---------------|-----------------|-----------------------------|------------------------|
| | | | ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА | |
| | | | на газету | 83006 |
| ПВ | место | литер | журнал | (индекс издания) |
| <i>«Проблемы медицинской микологии»</i> | | | | |
| (наименование издания) | | | | |
| Стоимость | подписки | руб. _____ коп. | | Количество комплектов: |
| | переадресовки | руб. _____ коп. | | |
| На 2012 год по кварталам: | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | |
| Куда: | | | | |
| (почтовый индекс) | | (адрес) | | |
| Кому: | | | | |
| (фамилия, инициалы) | | | | |



КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН ЦИКЛОВ НА 2011 Г.

Кафедра лабораторной микологии и патоморфологии микозов

Зав. кафедрой профессор Н.В. Васильева

Адрес: 194291, Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, д. 1/28, НИИ медицинской микологии им.

П.Н. Кашкина ГОУ ДПО СПбМАПО Росздрава

Телефоны: (812) 510-62-69, (812) 303-51-40; телефон/факс (812) 510-62-77

| № | Название цикла | Тип | Кол-во часов | Кол-во слушателей | Даты проведения |
|-----|---|-----|--------------|-------------------|-----------------------|
| 545 | Лабораторная микология. Подготовка и прием экзамена на подтверждение сертификата специалиста (для лабораторных микологов) | ОУ | 216 | 10 | 04.04.2011-05.05.2011 |
| 546 | Патоморфология инфекций. Дифференциальная диагностика вирусных гепатитов и других инфекционных поражений печени, в том числе микотических (для патоморфологов) | ТУ | 72 | 10 | 04.05.2011-14.05.2011 |
| 547 | Лабораторная микология (для врачей клинической лабораторной диагностики, бактериологов, паразитологов, микологов, эпидемиологов, инфекционистов, дерматовенерологов) | ТУ | 144 | 15 | 16.05.2011-04.06.2011 |
| 548 | Лабораторная диагностика микозов кожи (для врачей клинической лабораторной диагностики, бактериологов, микологов, дерматовенерологов) | ТУ | 144 | 15 | 07.06.2011-28.06.2011 |
| 549 | Лабораторная микология. Профессиональная переподготовка. Прием экзамена на диплом и сертификат специалиста (для врачей клинической лабораторной диагностики и генетиков) | ПП | 504 | 5 | 05.09.2011-17.11.2011 |
| 550 | Лабораторная микология (для врачей клинической лабораторной диагностики, бактериологов, паразитологов, микологов, эпидемиологов, инфекционистов, дерматовенерологов) | ТУ | 144 | 10 | 05.09.2011-24.09.2011 |
| 551 | Патоморфология инфекций (для патоморфологов) | ТУ | 144 | 10 | 21.11.2011-10.12.2011 |
| 552 | Лабораторная микология (для врачей клинической лабораторной диагностики, бактериологов, паразитологов, микологов, эпидемиологов, инфекционистов, дерматовенерологов) | ТУ | 144 | 15 | 05.12.2011-24.12.2011 |

ТУ - тематическое усовершенствование, выдача свидетельства о повышении квалификации

ОУ - общее усовершенствование, подтверждение сертификата специалиста (для специалистов, имеющих диплом о профессиональной переподготовке)

ПП - первичная переподготовка, выдача диплома и сертификата о профессиональной переподготовке

Кафедра микробиологии и микологии

Зав. кафедрой профессор Н.В. Васильева
 Адрес: 194291, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41,
 Телефоны: (812) 275-1946, (812) 275-19-04

| № | Название цикла | Тип | Кол-во часов | Кол-во слушателей | Даты проведения |
|-----|--|-----|--------------|-------------------|-----------------------|
| 412 | Бактериология. Подготовка и прием экзамена на подтверждение сертификата специалиста (для бактериологов ФГУЗ Центров гигиены и эпидемиологии и ЛПУ) | ОУ | 216 | 36 | 28.03.2011-27.04.2011 |
| 413 | Бактериология. Подготовка и прием экзамена на подтверждение сертификата специалиста (для бактериологов ФГУЗ Центров гигиены и эпидемиологии и ЛПУ) | ОУ | 216 | 36 | 11.05.2011-10.06.2011 |
| 414 | Бактериология. Подготовка и прием экзамена на подтверждение сертификата специалиста (для бактериологов ФГУЗ Центров гигиены и эпидемиологии и ЛПУ) | ОУ | 216 | 36 | 12.09.2011-12.10.2011 |
| 415 | Бактериология. Профессиональная переподготовка. Прием экзамена на диплом и сертификат специалиста (для эпидемиологов и врачей клинической лабораторной диагностики) | ПП | 504 | 6 | 03.10.2011-16.12.2011 |
| 416 | Бактериология. Подготовка и прием экзамена на подтверждение сертификата специалиста (для бактериологов ФГУЗ Центров гигиены и эпидемиологии и ЛПУ) | ОУ | 216 | 36 | 07.11.2011-07.12.2011 |

ОУ - общее усовершенствование, подтверждение сертификата специалиста (для специалистов, имеющих диплом о профессиональной переподготовке)

ПП - первичная переподготовка, выдача диплома и сертификата о профессиональной переподготовке



Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования (СПб МАПО)
Научно-исследовательский институт медицинской микологии им. П.Н.Кашкина (НИИ ММ) СПб МАПО
 Адрес редакции: 194291, Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, 1/28. Тел.: (812) 303-51-45, факс (812) 510-62-77
 E-mail: mycobiota@spbmapo.ru. Заведующая редакцией: Е.С.Гукова.

Saint Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education
Kashkin Research Institute of Medical Mycology
 Address of Editorial Office: Santiago-de-Cuba str., 1/28, Saint Petersburg, 194291, RUSSIA. Tel.: (812) 303-51-45, Fax (812) 510-62-77
 E-mail: mycobiota@spbmapo.ru. Manager of Editorial Office: E.S.Gukova

«ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ МИКОЛОГИИ»
 Рег. № 77-1396 от 20.12.1999 г. ISSN 1999-6780
 Журнал включен в реферативный журнал и базы ВИНИТИ.
 Сведения о журнале ежегодно публикуются в международной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory».

Оригинал-макет — НИИ «Медицинской микологии им. П. Н. Кашкина СПб МАПО».
 Подписано в печать 12.03.2011. Формат 60×90 1/8. Бумага офсетная. Гарнитура Times. Печать офсетная.
 Усл. печ. л. 11. Тираж 999 экз.