

ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ МИКОЛОГИИ

Том 17 №1



Problems in medical mycology

Vol.17 №1

2015

Лоцерил®

а м о р о л ф и н

Лак для лечения
и профилактики
грибка ногтей



Лоцерил®

- Убивает грибок там, где другим недоступно²
- Применяется всего 1 раз в неделю!³

Подробнее на сайте www.loceryl.ru

1. По данным IMS Health за май 2013 – апрель 2014 по продажам в сегменте топических лекарственных средств в деньгах; 2. Polak A. et al. Agar sublimation test for the in vitro determination of the antifungal activity of morpholine derivatives. Mycosis, 2004, 47, 184-92; 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Лоцерил.

L/15/002

ООО «Галдерма» 125284, Москва,
Куликовский пр-т, д 31 А, стр 1, 21 этаж,
Телефон/факс: +7 (495) 540 5017
www.galderma.ru

GALDERMA
Committed to the future
of dermatology

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

N.A. Belyakov — M.D., academician of RAMS, prof. (Russia), J. Bennett — M.D. (USA), S.A. Burova — M.D., prof. (Russia), B. Dupont — M.D. (France), O.G. Hurzilava — M.D., prof. (Russia), V.I. Golubev — Ph.D. (Russia), Z.O. Karayev — M.D., prof. (Azerbaijan), K.P. Kashkin — M.D., academician of RAMS, prof. (Russia), V.G. Kubas' — M.D., prof. (Russia), A.V. Lipnizky — M.D., prof. (Russia), V.I. Mazurov — M.D., academician of RAMS, prof. (Russia), Iu.A. Medvedev — M.D., prof. (Russia), A.K. Mirzabalaeva — M.D., prof. (Russia), S.M. Ozerskaya — Ph.D. (Russia), I. Polachek — M.D. (Israel), Ye.V. Pronina — M.D., prof. (Russia), 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), N.V. Shabashova — M.D., prof. (Russia), M.A. Shevyakov — M.D., prof. (Russia), A.V. Sobolev — M.D., prof. (Russia), A.A. Stepanova — Ph.D. (Russia), 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. 17, № 1, 2015

North-Western State Medical University
named after I.I. Mechnikov
Kashkin Research Institute
of Medical Mycology (KRI MM)

ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ МИКОЛОГИИ

Том 17, № 1, 2015

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (СЗГМУ)
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. Климов — д.м.н., профессор (Россия)

Ответственный секретарь —

Т.С. Богомолова — к.б.н. (Россия)

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Н.А. Беляков — д.м.н., акад. РАМН, профессор (Россия),
Дж. Беннетт — доктор медицины (США), С.А. Бурова —
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),
З.О. Караев — д.м.н., профессор (Азербайджан),
К.П. Кашкин — д.м.н., академик РАМН, профессор
(Россия), В.Г. Кубас' — д.м.н., профессор (Россия),
А.В. Липницкий — д.м.н., профессор (Россия),
В.И. Мазуров — д.м.н., акад. РАМН, профессор
(Россия), Ю.А. Медведев — д.м.н., профессор (Россия),
А.К. Мирзабалаева — д.м.н., профессор (Россия),
С.М. Озерская — д.б.н. (Россия), И. Полачек —
доктор медицины (Израиль), Е.В. Пронина — д.м.н.,
профессор (Россия), 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),
А.А. Степанова — д.б.н. (Россия), Х.Й. Титц — доктор
медицины (Германия), Т.Н. Трофимова — д.м.н.,
профессор (Россия), О.Г. Хурцилава — д.м.н., проф.
(Россия), В.А. Цинзерлинг — д.м.н., профессор
(Россия), Н.В. Шабашова — д.м.н., профессор (Россия),
М.А. Шевяков — д.м.н., профессор (Россия)

Проблематика журнала: Фундаментальные и прикладные аспекты медицинской микробиологии — биология возбудителей, клиника, диагностика, эпидемиология, иммунитет, терапия и профилактика инфекций, микроорганизмы-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 infections, microorganisms — contaminants in laboratory, clinical and other conditions.

СОДЕРЖАНИЕ

ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ И ОБЗОРЫ

<i>Корнишева В.Г.</i> Фотодинамическая терапия при онихомикозе (обзор)	3
--	---

КЛИНИЧЕСКАЯ МИКОЛОГИЯ

<i>Данилова Е.Ю., Шабашова Н.В., Фролова Е.В., Учеваткина А.Е., Филиппова Л.В., Богомолова Т.С., Выборнова И.В.</i> Локальный синтез цитокинов и микробная нагрузка при орофарингеальном кандидозе у больных гемобластозами	8
<i>Шадринова О.В., Фролова Е.В., Учеваткина А.Е., Филиппова Л.В., Волкова А.Г., Попова М.О., Зубаровская Л.С., Богомолова Т.С., Васильева Н.В., Афанасьев Б.В., Клишко Н.Н.</i> Прогностическое значение иммунологических показателей у реципиентов трансплантатов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток с инвазивным аспергиллезом	14
<i>Мавлянова Ш.З., Хакимов Д.Р.</i> Клинико-иммунологическая характеристика микогенной сенсibilизации у больных acne vulgaris	21
<i>Зорин А.Н., Анисимова Е.Н., Савченко А.А., Борисов А.Г., Катцына Г.И.</i> Исследование клеточного иммунитета при онихомикозах с использованием метода Гематофлоу	24
<i>Мавлянова Ш.З., Тилавбердиев Ш.А., Азизова Н.Н.</i> Состояние цитокинового статуса у иммунокомпрометированных больных с кандидозом слизистой оболочки полости рта и цитокинового статуса кандидоза слизистой оболочки полости рта у иммунокомпрометированных больных	28
<i>Аак О.В., Соболев А.В., Ермолова С.О., Одинцова Т.С.</i> Микогенная сенсibilизация и степень тяжести бронхиальной астмы у жителей Ленинградской области	31

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МИКОЛОГИЯ

<i>Степанова А.А., Васильева Н.В., Ямагучи М., Шимицу К., Кавамото С.</i> Электронная микроскопия аутопсийного материала головного мозга пациента больного криптококкозом и СПИДом	35
<i>Садыкова В.С., Кураков А.В., Куварица А.Е., Тюрин А.П., Рогожин Е.А., Коршун В.А.</i> Образование штаммом <i>Trichoderma citrinoviride</i> TYVI 4/11 антибиотиков-пептаиболов	41
<i>Чарушина И.П.</i> Сравнительный анализ микобиоты стационаров различного профиля	47
<i>Рябинин И.А., Ершова А.И., Батаева К.Д.</i> Анализ процессов идентификации и группировки масс-спектров, получаемых при MALDI-TOF-масс-спектрометрии белковых экстрактов из культур <i>Aspergillus fumigatus</i> Fres.	52
<i>Тихомирова О.М., Иванова Е.А.</i> Метаболиты микроорганизмов природной ассоциации «Тибетский рис» с антигрибковой активностью	58

ХРОНИКА И ИНФОРМАЦИЯ

<i>Медведева Т.В., Лейна Л.М.</i> XXIII Конгресс европейской академии дерматологии и венерологии (EADV)	63
Алфавитный указатель авторов тома 16 (2014 год), №№ 1-4	64
Предметный указатель по ключевым словам том 16 (2014), №№ 1-4	83

CONTENTS

PROBLEM ARTICLES AND REVIEWS

<i>Kornisheva V.G.</i> Photodynamic treatment of the onychomycosis (review)	3
---	---

CLINICAL MYCOLOGY

<i>Danilova E.Y., Shabashova N.V., Frolova E.V., Uchevatkiva A. E., Filippova L.V., Bogomolova T.S., Vyborno IV.</i> Local synthesis of cytokines and microbial load in case of oropharyngeal candidosis in patients with hematological malignancies	8
<i>Shadrivova O.V., Frolova E.V., Uchevatkina A.E., Filippova L.V., Volkova A.G., Popova M.O., Zubarovskaya L.S., Bogomolova T.S., Vasilyeva N.V., Afanasyev B.V., Klimko N.N.</i> Prognostic meaning of immunological indexes in recipients of allo-hematopoietic stem cell transplantation with invasive aspergillosis	14
<i>Mavlanova Sh.Z., Khakimov D.R.</i> Clinical-immunological characteristics of mycogenic sensibilization in patients with acne vulgaris	21
<i>Zorin A.N., Anisimova E.N., Savchenko A.A., Borisov A.G., Kattsyna G.I.</i> The study of cellular immunity in onychomycosis with use of Hematoflow method	24
<i>Mavlyanova Sh.Z., Tilavberdiev Sh.A., Azizova N.N.</i> Cytokines' status in immuno-compromised patients with oral mucosa candidosis	28
<i>Aak O.V., Soboлев A.V., Ermolova S.O., Odintsova T.S.</i> Mycogenic sensitization and the degree of gravity of bronchial asthma in the Leningrad region inhabitants	31

EXPERIMENTAL MYCOLOGY

<i>Stepanova A.A., Vasilyeva N.V., Yamaguchi M., Shimizu K., Kawamoto S.</i> Electron microscopy of autopsy material from the human brain cryptococcosis and AIDS	35
<i>Sadykova V.S., Kurakov A.V., Kuvarina A.E., Tyurin A.P., Rogozhin E.A., Korshun V.A.</i> Production of antibiotics-peptaibols by <i>Trichoderma citrinoviride</i> TYVI 4/11 strain	41
<i>Charushina I.P.</i> Comparative analysis of the mycobiota of various profile hospitals	47
<i>Ryabinin I.A., Erschova A.I., Bataeva X.D.</i> Analysis of the identification and grouping of mass-spectra obtained by MALDI-TOF-mass-spectrometry of protein extracts from <i>Aspergillus fumigatus</i> Fres. cultures	52
<i>Tikhomirova O.M., Ivanova E.A.</i> Antifungal metabolites of microorganisms from natural association «Tibetan rice»	58

CHRONICLE AND INFORMATION

<i>Medvedeva T.V., Leina L.M.</i> The 23 th Congress of European Academy of Dermatology and Venerology	63
Authors index, vol. 16 (2014), №№ 1-4	64
Index of key words, Vol. 16 (2014), №№ 1-4	83

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОНИХОМИКОЗЕ (ОБЗОР)

Корнишева В.Г. (профессор кафедры)*

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (кафедра дерматовенерологии), Санкт-Петербург, Россия

© Корнишева В.Г., 2015

*Проблема лечения онихомикоза остается актуальной в связи с тем, что фармакотерапия может быть недостаточно успешной. Внедрение аппаратных методов лечения онихомикозов, в том числе и фотодинамической терапии, развивается быстрыми темпами и является перспективным. Фотодинамическая терапия (ФДТ) представляет собой химическую реакцию активации световой энергии, которая выборочно разрушает ткани. Различные виды грибов оказались чувствительными к ФДТ. Восприимчивость к ФДТ зависит от фазы роста грибов. Чувствительность зрелого мицелия *Trichophyton rubrum* понижена, в то же время восприимчивость у спор – высокая. Системные антимикотики наиболее эффективно действуют на мицелиальные формы, а воздействие на споры недостаточное, что является причиной рецидивов микоза. В статье представлен обзор литературы по применению фотодинамической терапии при онихомикозе.*

Ключевые слова: онихомикоз, *T. rubrum*, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизаторы

PHOTODYNAMIC TREATMENT OF THE ONYCHOMYCOSIS (REVIEW)

Kornisheva V.G. (professor of the chair)

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Chair of Dermatovenereology), St. Petersburg, Russia

© Kornisheva V.G., 2015

*The problem of the onychomycosis treatment remains relevant due to the fact that pharmacotherapy is not so successful. The hardware of the implementation methods of onychomycosis treatment, including photodynamic therapy, is developing rapidly and is promising. Photodynamic therapy (PDT) is a chemical reaction activated by light energy, which selectively destroys the tissue. Different species of fungi were sensitive to PDT. Susceptibility to PDT depends on the fungi growth phase. The sensitivity of the mature mycelium of *Trichophyton rubrum* is lowered, at the same time, the susceptibility of the spore is high. Systemic antimicrobics most effectively operate on mycelial forms, and the impact on spores insufficient, what is the cause of recurrent mycosis. A literature review on the use of photodynamic therapy in onychomycosis has been presents in the article.*

Key words: onychomycosis, photodynamic treatment, photosensitizers, *Trubrum*

Основная цель лечения онихомикоза – это удаление патогенного гриба из пораженных ногтей. Этиотропную терапию онихомикоза проводят как наружно (в виде нанесения антимикотика на пораженный ноготь), так и системно. Эти воздействия имеют свои преимущества и недостатки. Преимущество местной терапии – отсутствие побочных и токсических эффектов, наблюдаемых при применении системных препаратов [1, 2]. Для успешного лечения онихомикоза требуется, чтобы антимикотики проникали в ногтевую пластину и ногтевое ложе, а неполное распространение препарата является проблемой и для системной, и для наружной терапии. Даже тогда, когда фармакотерапия первоначально приводит к микологическому излечению, частота рецидивов и/или повторного инфицирования составляет 16-25% [3]. Антимикотические системные препараты иногда вызывают побочные действия, что приводит к прекращению терапии. При наличии сопутствующей патологии проводимое лечение может вызывать осложнения у больных. Из-за длительного курса терапии пациенты часто не соблюдают режим, что наносит значительный ущерб ее эффективности. Таким образом, эти факторы могут способствовать неэффективности традиционного лечения онихомикозов [4].

Внедрение аппаратного педикюра и аппаратных методов лечения развивается более быстрыми темпами, чем фармакотерапия, и является перспективным, так как помогает уменьшить роль факторов, снижающих эффективность проводимого лечения [5]. Есть четыре категории аппаратов для такого рода процедур: лазерные устройства, фотодинамическая терапия, электрофорез и ультразвук, которые применяют в комбинации с местными антимикотическими средствами, что позволяет избежать побочных эффектов, связанных с использованием системных антимикотиков [3-5].

Фотодинамическая терапия (ФДТ) представляет собой химическую реакцию активации световой энергии, которая выборочно разрушает ткани [6]. Действие света усиливается применением топических фотосенсибилизирующих средств, которые генерируют активные формы кислорода, инициирующие апоптоз. ФДТ применяют при лечении старческого кератоза, базально-клеточного рака, болезни Боуэна. Фотосенсибилизаторы могут поглощаться грибами, поэтому в течение последнего десятилетия изучали возможность применения этой терапии для лечения микозов. Различные виды грибов оказались к ней чувствительными [7]. Для ФДТ наиболее широко *in vitro* и *in vivo* изучены следующие фотосенсибилизирующие вещества: 5-аминолевулиновая кислота (ALA), метиламинолевулинат (MAL) и 5,10,15-трис (4-метилпиридиум)-20-фенил-[21Н,23Н]-порфин трихлорид (Sylsens В). В настоящее время для ФДТ онихомикозов активно разрабатывают новые многофункциональные фотосенсибилизаторы с быстрым и глубоким проникновением [8-10].

* Контактное лицо: Корнишева Вера Гавриловна, Тел.: (812) 303-51-47

Восприимчивость *T. rubrum* к ФДТ различна и зависит от фазы роста грибов. Чувствительность зрелого мицелия понижена, в то же время восприимчивость у спор – высокая. Системные антимикотики наиболее эффективно действуют на мицелиальные формы, а воздействие на споры недостаточное, что является причиной рецидивов микоза [11]. Изучена восприимчивость к ФДТ различных видов дерматомицетов. Четких различий не выявили. Немного ниже восприимчивость у *T. mentagrophytes*, что обусловлено неполным связыванием фотосенсибилизатора с клеточной стенкой гриба. Кроме того, существующие между штаммами дерматомицетов метаболические различия в выработке фермента кератиназы могут также оказывать влияние на восприимчивость к ФДТ [7]. ALA и MAL являются гидрофильными предшественниками порфирина, при участии которого формируется фотосенсибилизатор протопорфирин IX (эффективный ингибитор *T. rubrum*, воздействующий на гриб совместно с красным спектром света) [8]. T.G Smijs и соавт. (2004, 2007) инкубировали *T. rubrum in vitro* в течение одного часа с порфириновым соединением Sylsens B и подвергали облучению светом красной лампы. В результате этого произошло полное уничтожение гиф гриба и инактивация спор с отсутствием роста спустя 3 месяца после воздействия [11]. При изучении в сканирующем электронном микроскопе микроконидий и мицелия *T. rubrum*, выращенных на изолированном человеческом роговом слое и подвергшихся воздействию летальной дозы ФДТ, наблюдали последовательные тяжелые деформации как микроконидий, так и мицелия. Это в дальнейшем приводило к опорожнению грибных элементов. При воздействии нелетальной дозы ФДТ грибы вновь начинали рост на остатках обработанного мицелия [12].

В ряде работ ученые исследовали селективную гибель микроконидий *T. rubrum* в роговом слое под влиянием ФДТ с использованием в качестве фотосенсибилизатора Sylsens B и в сочетании с различными источниками освещения (UVA-1 излучение и красный свет) [8, 11, 13]. Для увеличения проницаемости ногтевой пластины и преодоления этого барьера для ФДТ были разработаны новые многофункциональные фотосенсибилизаторы, которые, с одной стороны, увеличивают проницаемость ногтевой пластины, с другой, обладают фунгицидными свойствами. Структура новых фотосенсибилизаторов: PORTH (5,10,15-tris(4-*N*-methylpyridinium)-20-(4-phenylthio)-[21*H*,23*H*]-porphine trichloride) и PORTHE (5,10,15-tris(4-*N*-methylpyridinium)-20-(4-(butyramido-methylcysteinyl)-hydroxyphenyl)-[21*H*,23*H*]-porphine trichloride). Она воздействует на ногтевую пластину за счет кератолитического действия, ослабляя SS- поперечные связи, обеспечивающие жесткость и твердость ногтей [8]. При сравнении свойств новых многофункциональных фотосенсибилизаторов (PORTH и PORTHE) установлено, что PORTHE более фотостабилен, сохраняет свою

эффективность в условиях низкой оксигенации и, таким образом, является реальным кандидатом для использования в ФДТ при лечении онихомикоза [8].

Н. Камр с соавторами изучали эффективность действия 5-аминолевулиновой кислоты (ALA) на грибы. При концентрации фотосенсибилизатора ниже 100 ммоль достаточного количества протопорфирина IX для подавления роста *T. rubrum* не образуется. С другой стороны, высокие концентрации ALA способствуют снижению pH, что приводит к уменьшению образования протопорфирина IX [14]. Одна из проблем ФДТ то, что лечение не является фунгицидным, а только задерживает прогрессирование инфекции. Формирование протопорфирина IX, вероятно, происходит в специфических, изолированных участках конидии гриба, независимо от условий эксперимента, и поэтому после воздействия ФДТ происходит начальное торможение роста гриба, но затем вновь начинается его разрастание [14]. Другие исследователи показали, что ФДТ не может полностью убить грибы, чтобы остановить клиническое течение инфекции [11].

L. Cronin и соавторы выявили фотодинамическое действие бенгальской розы на суспензию спор *T. rubrum* при использовании мощного зеленого лазера с плотностью энергии от 228 Дж/см² [15]. O.C. Morton и соавторы провели исследование комбинированного воздействия на *T. rubrum* фотодинамической активации бенгальской розы зеленым светодиодом в сочетании с антимикотиками (клотримазол, тербинафин). ФДТ, проведенная после воздействия на грибы сублетальной дозы антифунгального средства, усилила фунгицидное действие лекарственных препаратов [16].

Выполнили сравнительное исследование *in vitro* фотодинамического торможения *T. rubrum* (фотосенсибилизатор – толуидиновый синий, источник света – светоизлучающий диод (630 нм) с антимикотическим действием циклопироксоламина. Антифунгальное действие ФДТ оказалось более эффективным, чем антимикотические свойства циклопироксоламина [17].

В настоящее время продолжают поиски новых фотосенсибилизаторов. M.P. Paz-Cristobal и соавторы исследовали фунгицидное и фотодинамическое действия зверобоя на штаммы дерматомицетов *T. rubrum* и *T. mentagrophytes*. В течение различного времени грибы инкубировали с разными концентрациями гиперцицина и затем облучали светодиодным светом (602 ± 10 нм, 10,3 мВт/см², плотность энергии – 37 Дж/см²). С помощью конфокальной флуоресцентной микроскопии была показана локализация гиперцицина внутри дерматомицетов, который диффузно распределялся вне ядра в цитоплазме конидий и гиф. Авторы считают, что гиперцицин может быть одним из перспективных фотосенсибилизаторов при лечении как микоза стоп, так и онихомикоза [18].

Применение ФДТ при онихомикозах дало положительные предварительные результаты (табл.) [19-25].

Таблица

Применение фотодинамической терапии в лечении онихомикоза (по данным литературы)

Исследованные параметры	Watanabe et al., 2008 [19]	Piraccini, et al., 2008 [20]	Sotiriou, et al., 2010 [21]	Gilaberte, et al., 2011 [22]	Silva, 2013, [23]	Souza, et al., 2013 [24]	Souza, et al., 2014 [25]
Кол-во больных	2	1	30	2	1	4	22
Возраст б-ных	31 год, 80 лет	78 лет	41-81 год	44 года, 60 лет	59 лет	28-65 лет	48,8 + 8,4 лет
Диагностика инфекции	Микроскопия и посев ногтевых чешуек	Микроскопия и посев ногтевых чешуек	Микроскопия и посев ногтевых чешуек	Неизвестная техника	-	Микроскопия и посев ногтевых чешуек	Микроскопия и посев ногтевых чешуек
Выделенная культура гриба	-	<i>T. rubrum</i>	<i>T. rubrum</i>	<i>Fusarium oxysporum</i> , <i>Aspergillus terreus</i>	-	<i>T. rubrum</i>	<i>T. rubrum</i>
Предварительная обработка ногтей	20% мазь с мочевиной	40% мазь с мочевиной	20% мазь с мочевиной	40% мазь с мочевиной	+	Аппаратная подчистка	Аппаратная подчистка
Длительность предварительной обработки	10 часов	7 дней	10 ночей подряд	12 часов	-	-	-
Фотосенсибилизатор	20% MAL	16% MAL	20% ALA	16% MAL	-	2% р-р метиленового синего	2% р-р метиленового синего
Длительность лечения	5 часов	3 часа	3 часа	4 часа	1 час	6 мес	6 мес
Источник облучения	630 нм эксимер-лазер, 100 Дж/см ²	630 нм 36 Дж/см ²	570-670 нм 40 Дж/см ²	635 нм 37 Дж/см ²	630 нм, 54 Дж/см ²	630 нм 36 Дж/см ²	630 нм 36 Дж/см ²
Длительность излучения	-	7 мин. 24 сек.	-	-	-	-	-
Количество процедур	6-7	3	3	3	6	1 раз в 2 нед.	1 раз в 2 нед.
Интервал между процедурами	7 дней	15 дней	2 недели	2 недели	7 дней	2 недели	2 недели
Последующий период наблюдения	3 месяца	24 месяца	18 месяцев	6 месяцев	-	-	-
Микологическое излечение	100%	100%	43,3%	100%	-	99%	100%
Полный курс лечения	100%	0%	36,6%	100%	100%	99%	63,6%

D. Watanabe и соавторы использовали ФДТ для лечения двух больных с онихомикозом, который был подтвержден микроскопически [19]. Перед процедурой ФДТ, проводимой один раз в неделю, пациентам для размягчения ногтевых пластин на 10 часов наносили под окклюзию 20% мазь с мочевиной с последующим применением на пять часов 20% крема с метиловым эфиром ALA (MAL) под повязку. После снятия повязки, обработанные ногти облучали эксимерным лазером 630 нм. Лечение проводили 6-7 недель. Клиническое и микологическое выздоровления было подтверждено спустя 3 месяца после окончания терапии [19].

V. Piraccini и соавторы применили ФДТ больному с онихомикозом, вызванным *T. rubrum*. У пациента были противопоказания к назначению системных антимикотиков [20]. В течение семи дней перед использованием фотосенсибилизатора ногти размягчали под окклюзионной повязкой с 40 % мочевины с последующим удалением гиперкератотических масс. После подчистки под окклюзионную повязку на три часа наносили 16% крем с MAL. После снятия повязки ногти облучали широкополосным 630 нм красным светом длительностью 7,24 мин. Провели 3 процедуры, и спустя три месяца после последней обработки было установлено микологическое и клиническое выздоровление, которое сохранялось в течение последующих 24 месяцев наблюдения. Побочные эффекты не отмечены [20].

Аналогичный метод был применен в качестве наружной терапии у двух пациентов с онихомикозом, вызванным недерматомицетами (*F. oxysporum* и *A. terreus*) [22]. Каждый больной получил по три сеанса ФДТ. До проведения световой терапии на пора-

женные ногти наносили на четыре часа под окклюзионную повязку фотосенсибилизатор (16% MAL). Перерыв между сеансами – две недели (таб.). Значительное улучшение наблюдали уже после первой процедуры. У больных достигнуто клиническое и микологическое выздоровление при сроке последующего наблюдения 6 месяцев (Рис) [22].

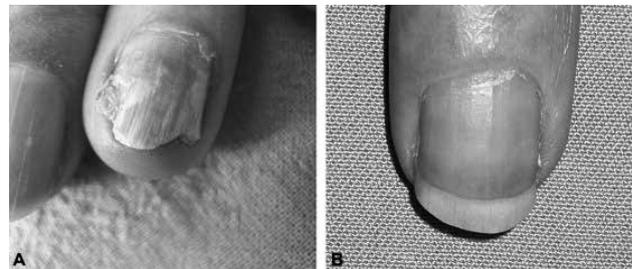


Рис. Онихомикоз четвертого пальца левой кисти, вызванный *F. oxysporum*. А - до лечения: на фоне ониходистрофии желтоватые пятна и подногтевой гиперкератоз. В - через 6 месяцев после 3-х сеансов ФДТ с 2-недельным перерывом: клиническое и микологическое выздоровление

Эти статьи вызвали интерес к ФДТ как методу возможного лечения онихомикоза. Однако анализ результатов лечения большей группы пациентов был не так успешен [21]. В исследовании E. Sotiriou и соавторов ФДТ получили 30 больных с онихомикозом стоп, которым было проведено по 3 процедуры с двухнедельным интервалом. Ногтевые пластины предварительно размягчали пластырем с содержанием мочевины в течение 10 дней. Затем на три часа на подчищенное ногтевое ложе под окклюзию наносили 20% крем с ALA, после чего облучали 570- 670 нм красным светом. При проведении ФДТ все пациенты испытывали боль. У некоторых из них боль была так

невыносима, что лечение было прекращено через несколько минут после начала. У 43,3% пациентов, получивших полный курс терапии, через год после ее окончания отмечали микологическое и клиническое выздоровление (табл.). У части больных сохранялись клинические признаки онихомикоза. Через 18 месяцев после окончания ФДТ количество больных, имевших клиническое и микологическое излечение, снизилось до 36,6% [21].

L.W.F. Souza и соавторы исследовали эффективность ФДТ с применением метиленового синего в лечении 4 больных онихомикозом (тип поражения – эндоникс) [24] и 22 пациентов с дистально-латеральным онихомикозом, обусловленным *T. rubrum* [25]. В зависимости от тяжести заболевания, больные с дистально-латеральным онихомикозом были подразделены на две группы: А – с тотальным онихомикозом (11 чел.) и В – с частичным или краевым поражением ногтей (11 чел.). У всех пациентов онихомикоз был обусловлен *T. rubrum*. ФДТ проводили каждые две недели с использованием 2% водного раствора метиленового синего и последующим облучением световым диодом с длиной волны 630 нм и 36 Дж / см² в течение 6 месяцев. У 4 больных с редким типом поражения ногтей (эндоникс) отмечали полное микологическое и клиническое выздоровление [24]. У пациентов с тотальным поражением ногтей, клиническое выздоровление наблюдали только у 63,6%. Эффективным лечение оказалось у больных, имевших частичное поражение ногтевых пластин (100%) [25]. Авторы считают, что ФДТ с применением метиленового синего – безопасно и эффективно в лечении дистально-латерального онихомикоза, обусловленного *T. rubrum*. Для улучшения терапевтического эффекта авторы планируют дальнейшие клинические исследования по поиску оптимальной плотности энергии и сочетания ФДТ с системным лечением.

Предварительные положительные результаты фотодинамической терапии при онихомикозе следу-

ет сопровождать рандомизированными контролируемые испытаниями, необходимыми для определения ее долгосрочного успеха [21, 26].

ФДТ может быть альтернативой для больных онихомикозом единичных ногтей, имеющих большое количество сопутствующих заболеваний и противопоказаний для приема системных антимикотиков. Этот метод минимально инвазивный, не имеет системных побочных эффектов и снижает неблагоприятные последствия приема антифунгальных препаратов. Такой вид терапии может быть удобным, так как его проводят в клинике при краткосрочном присутствии пациента.

Несмотря на успех в лечении онихомикоза, отметим, что эта терапия длительная из-за необходимости ее повторных сеансов. Эффективность ФДТ зависит от проницаемости ногтя. Для усиления действия ФДТ необходима предварительная обработка ногтей. С одной стороны, низкая проницаемость АЛА в ногтевую пластину может быть причиной недостаточного терапевтического эффекта, с другой стороны, дискомфорт, который появляется у пациентов во время освещения, а также последующая местная фототоксическая реакция (хотя эти реакции преходящие), не позволяют широко использовать этот метод.

Необходимы дальнейшие клинические исследования большего количества пациентов. В настоящее время ФДТ рассматривают как часть комбинированного лечения онихомикоза в сочетании с антимикотическими средствами. Для обоснования эффективности такой сочетанной терапии онихомикоза необходимо проведение рандомизированных контролируемых испытаний с микологической оценкой и длительным периодом наблюдения. Есть надежда, что данная терапевтическая область будет продолжать расширяться, и широкие клинические исследования откроют новые возможности для врачей-практиков [26].

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. – М.: ООО «Бином-пресс», 2008. – 440 с.
2. Кубасова Н.А., Пупкова М.А., Васильева Н.В., Клиценко О.А. Особенности диагностики и лечения онихомикоза стоп, обусловленного нитчатými недерматомицетами и дрожжами // Проблемы медицинской микологии. – 2010. – Т. 12, №3. – С. 25-28.
3. Gupta A.K., Simpson F.C. Device-based therapies for onychomycosis treatment // <http://www.skintherapyletter.com/2012/17.9/2.html>
4. Piraccini B.M., Gianni C. Update on the management of onychomycosis // Ital. Dermatol. Venereol. – 2013. – Vol. 148, №6. – P. 633-638.
5. Gupta A.K., Simpson F.C. New therapeutic options for onychomycosis // Expert Opin. Pharmacother. – 2012. – Vol. 13, №8. – P. 1131-1142.
6. Issa M.C., Manela-Azulay M. Photodynamic therapy: a review of the literature and image documentation // An. Bras. Dermatol. – 2010. – Vol. 85, №4. – P. 501-511.
7. Threes G., Smijs M., Pavel S. The susceptibility of dermatophytes to photodynamic treatment with special focus on *Trichophyton rubrum* // Photochem. and Photobiol. – 2011. – Vol. 87. – P. 2-13.
8. Smijs T., Dame Z., de Haas E., et al. Photodynamic and nail penetration enhancing effects of novel multifunctional photosensitizers designed for the treatment of onychomycosis // Photochem. and Photobiol. – 2014. – Vol. 90, №1. – P. 189-200.
9. Rodrigues G.B., Ferreira L.K., Wainwright M., Braga G.U. Susceptibilities of the dermatophytes *Trichophyton mentagrophytes* and *T. rubrum* microconidia to photodynamic antimicrobial chemotherapy with novel phenothiazinium photosensitizers

- and red light // Photochem. and Photobiol. – 2012. – Vol. 116, №5. – P. 89-94.
10. Lam M., Dimaano M.L., Baron E.D. Silicon phthalocyanine 4 phototoxicity in *Trichophyton rubrum* // Antimicrob. Agents Chemother. – 2014. – Vol. 58, №6. – P. 3029-3034.
 11. Smijs T.G., Bouwstra J.A., Talebi M. and Pavel S. Investigation of conditions involved in the susceptibility of the dermatophyte *Trichophyton rubrum* to photodynamic treatment // J. Antimicrob. Chemother. – 2007. – Vol. 60. – P. 750-759.
 12. Smijs T.G., Mulder A.A., Bouwstra J.A. Morphological changes of the dermatophyte *Trichophyton rubrum* after photodynamic treatment: a scanning electron microscopy study // Med. Mycol. – 2008. – Vol. 46, №4. – P. 315-325.
 13. Smijs T.G., Pavel S., Talebi M. and Bouwstra J.A. Preclinical studies with 5,10,15-Tris(4-methylpyridinium)-20-phenyl-[21H,23H]-porphine trichloride for the photodynamic treatment of superficial mycoses caused by *Trichophyton rubrum* // Photochem. Photobiol. – 2009. – Vol. 85. – P. 733-739.
 14. Kamp H., Tietz H.-J., Lutz M., et al. Antifungal effect of 5-aminolevulinic acid PDT in *Trichophyton rubrum* // Mycoses. – 2005. – Vol. 48. – P. 101-107.
 15. Cronin L., Moffitt M., Mawad D., et al. An in vitro study of the photodynamic effect of rose bengal on *Trichophyton rubrum* // J. Biophotonics. – 2014. – Vol. 7, №6. – P. 410-417.
 16. Morton O.C., Chau M., Stack C. In vitro combination therapy using low dose clotrimazole and photodynamic therapy leads to enhanced killing of the dermatophyte *Trichophyton rubrum* // Microbiology. – 2014. – Vol. 14. – P. 261.
 17. Baltazar L. de M., Soares B.M., Carneiro H.C., et al. Photodynamic inhibition of *Trichophyton rubrum*: in vitro activity and the role of oxidative and nitrosative bursts in fungal death // J. Antimicrob. Chemother. – 2013. – Vol. 68, №2. – P. 354-361.
 18. Paz-Cristobal M.P., Gilaberte Y., Alejandre C., et al. In vitro fungicidal photodynamic effect of hypericin on *Trichophyton* spp. // Mycopathologia. – 2014. – Vol. 178, №3-4. – P. 221-225.
 19. Watanabe D., Kawamura C., Masuda Y., et al. Successful treatment of toenail onychomycosis with photodynamic therapy // Arch. Dermatol. – 2008. – Vol. 144. – P. 19-21.
 20. Piraccini B., Rech G., Tosti A. Photodynamic therapy of onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum* // J. Am. Acad. Dermatol. – 2008. – Vol. 59. – P. 575-576.
 21. Sotiriou E., Kaussidou-Ermoni T., Chaidemenos G., et al. Photodynamic therapy for distal and lateral subungual toenail onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*: preliminary results of a single center open trial // Acta. Derm. Venereol. – 2010. – Vol. 90. – P. 216-227.
 22. Gilaberte Y., Aspiroz C., Martes P., et al. Treatment of refractory fingernail onychomycosis caused by nondermatophyte molds with methylaminolevulinic acid PDT // J. Am. Acad. Dermatol. – 2011. – Vol. 65, №3. – P. 669-671.
 23. Silva A.P., Kurachi C., Inada N.M. Fast elimination of onychomycosis by hematoporphyrin derivative-photodynamic therapy // Photodiagnosis Photodyn. Ther. – 2013. – Vol. 10, №3. – P. 328-330.
 24. Souza L.W., Souza S.V., Botelho A.C. Endonyx toenail onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*: treatment with photodynamic therapy based on methylene blue dye // An. Bras. Dermatol. – 2013. – Vol. 88, №6. – P. 1019-1021.
 25. Souza L.W., Souza S.V., Botelho A.C. Distal and lateral toenail onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*: treatment with photodynamic therapy based on methylene blue dye // An. Bras. Dermatol. – 2014. – Vol. 89, №1.
 26. Mordon S.R., Betrouni N., Trelles M.A., Leclère F.M. New treatment options for onychomycosis // J. Cosmet. Laser. Ther. – 2014. – Vol. 16, №6. – P. 306-310.

Поступила в редакцию журнала 22.01.2015

Рецензент: М.А. Шевяков



ЛОКАЛЬНЫЙ СИНТЕЗ ЦИТОКИНОВ И МИКРОБНАЯ НАГРУЗКА ПРИ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОМ КАНДИДОЗЕ У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

Данилова Е.Ю. (врач КДО)*, Шабашова Н.В. (проф. кафедры), Фролова Е.В. (зав. лаб.), Учеваткина А.Е. (с.н.с.), Филиппова Л.В. (н.с.), Богомолова Т.С. (зав. лаб.), Выборнова И.В. (н.с.)

НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

©Коллектив авторов, 2015

*Орофарингеальный кандидоз часто наблюдают как острую и хроническую инфекции при системных врожденных, первичных и приобретенных дефектах иммунитета, а также при местных нарушениях противогрибковой резистентности. Однако это осложнение возникает далеко не у каждого индивидуума с известными факторами риска. Существует недостаток знаний об изменениях локального гомеостаза у больных гемобластомами при инфицировании грибами и молекулярных механизмов, лежащих в основе превращения этих комменсалов в патогены и развития инфекции. Лучшее понимание этих процессов может обеспечить адекватную и своевременную диагностику и оптимизацию лечения пациентов. Исследованы уровни цитокинов в слюне и контаминация ротовой полости грибами *Candida spp.* у больных гемобластомами. Установлено, что при разных видах гемобластозов снижен местный синтез интерферона- γ (IFN γ) с одновременным усилением продукции хемоаттрактанта моноцитарного хемотаксического фактора (MCP-1), хотя уровень его выработки ниже при развитии орофарингеального кандидоза. Высокая контаминация *Candida spp.* (более 500 КОЕ/мл) ротовой полости больных гемобластомами совпала с увеличенным локальным синтезом ИЛ-6, ИЛ-8, G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor). После химиотерапевтического лечения возрастание контаминации ротовой полости *Candida spp.* сопровождалось ослаблением синтеза MCP-1 и ИЛ-6 и повышением продукции ИЛ-8. Избыточное компенсаторное привлечение нейтрофилов в условиях супрессированного ответа T-лимфоцитов может приводить к выраженному повреждению тканей и развитию орофарингеального кандидоза у больных гемобластомами.*

Ключевые слова: гемобластозы, *Candida spp.*, локальный иммунитет, орофарингеальный кандидоз

LOCAL SYNTHESIS OF CYTOKINES AND MICROBIAL LOAD IN CASE OF OROPHARYNGEAL CANDIDOSIS IN PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

Danilova E.Y. (physician), Shabashova N.V. (professor of the chair), Frolova E.V. (head of the laboratory), Uchevatkiva A. E. (senior scientific collaborator), Filippova L.V. (scientific collaborator), Bogomolova T.S. (head of the laboratory), Vybornova I.V. (scientific collaborator)

Kashkin Research Institute of Medical Mycology of North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

©Collective of authors, 2015

*Oropharyngeal candidosis often occurs as an acute and chronic infections with systemic congenital, primary and acquired immune defects, as well as violations of local antifungal resistance. However, this complication is not every individual with known risk factors. There is a lack of knowledge about the changes of local homeostasis in patients with hematological malignancies when infected with fungi and molecular mechanisms underlying the conversion of these pathogens and commensals in the development of infection. A better understanding of these processes can provide adequate and timely diagnosis and optimizing patient care. The levels of cytokines in oral fluid and mouth contamination by *Candida spp.* in patients with hematological malignancies have been investigated. It was found that the different types of leukemia reduced local IFN γ synthesis with simultaneous amplification products chemoattractant MCP-1, although lower level of its production was following the development of oropharyngeal candidosis. High contamination by *Candida spp.* (more 500 CFU/ml) of oral cavity from patient with haematological malignancies coincided with an increased local synthesis of IL-6, IL-8, G-CSF. After chemotherapy increase contamination of oral cavity by *Candida spp.* accompanied by a weakening of synthesis of MCP-1 and IL-6 and IL-8 increased production. Excessive compensatory involvement of neutrophils in a suppressed response of T-lymphocytes may lead pronounced tissue damage and the development of oropharyngeal candidosis in patients with hematological malignancies.*

Key words: *Candida spp.*, haematological malignancies, local immunity, oropharyngeal candidosis

ВВЕДЕНИЕ

Орофарингеальный кандидоз (ОФК) – неоднозначное заболевание, хотя причиной его всегда являются грибы *Candida spp.*, как правило, комменсалы, которые становятся агрессивными при условии нарушения физических или иммунологических механизмов резистентности [1]. Различают острый и хронический ОФК; тот и другой могут протекать в эритематозной, псевдомембранозной, гиперпластической формах, а также в виде ангулярного хейлита и срединного глоссита [2].

Как правило, ОФК является одним их характер-

* Контактное лицо: Данилова Евгения Юрьевна, тел.: (812) 303-51-41

ных признаков хронического кандидоза кожи и слизистых оболочек, или кожно-слизистого кандидоза (по международной номенклатуре – Chronic Mucocutaneous Candidiasis) [3]. Этот термин обобщает ряд синдромов с поверхностными персистирующими диффузными *Candida*-инфекциями кожи, ногтей и слизистых оболочек (СО), включая ротовую полость, причинами которых являются разнообразные врожденные дисфункции клеточно-опосредованного иммунитета [4]. С появлением и распространением ВИЧ-инфекции и СПИД, расширением иммуносупрессивной терапии у реципиентов трансплантатов и больных онкогематологическими заболеваниями стали часто выявлять хронические формы псевдомембранозного ОФК, несмотря на применение антифунгальных препаратов. Псевдомембранозный кандидоз считают наиболее значимым в патологии новорожденных детей, у которых он также ассоциирован с повреждениями иммунной системы (ИС). Но он бывает и у взрослых людей при сахарном диабете и локальной иммуносупрессии, например, при использовании ингаляционных кортикостероидов для лечения бронхиальной астмы [5]. Хронический эритематозный ОФК (часто – асимптоматический) наблюдают у носителей зубных протезов (до 65%), хотя считают, что этому способствует недостаточная гигиена полости рта [2, 6]. Хронический гиперпластический ОФК проявляется билатерально на слизистой оболочке полости рта (СОПР) и может быть особенно важной проблемой, если ассоциирован с опухолями в поврежденных местах, хотя роль грибов в этом процессе остается не ясной. Острый эритематозный кандидоз – инфекция, проявляющаяся болезненными красными повреждениями на языке и деснах, ассоциирована с размножением *C. albicans* вследствие приема антибиотиков широкого спектра действия. Такие повреждения имеют тенденцию к спонтанному исчезновению после окончания этого лечения [7].

Таким образом, ОФК часто протекает как острая и хроническая инфекции при системных врожденных дефектах иммунитета, а также при возможных местных нарушениях противогрибковой резистентности. Однако ОФК возникает далеко не у каждого индивидуума с названными факторами риска [1-7]. Несмотря на последние достижения в области изучения микозов слизистой оболочки и системных грибковых заболеваний, существует недостаток знаний об изменениях гомеостаза после воздействия грибов и молекулярных механизмов, лежащих в основе превращения этих комменсалов в патогены, особенно – на локальном уровне. Лучшее понимание этих процессов может обеспечить адекватную и своевременную диагностику и оптимизацию лечения поверхностных микозов, особенно, если учесть возрастание их частоты, согласно материалам многочисленных современных публикаций и конференций [8].

Наибольшее число исследований в настоящее время посвящено изучению реакций локального

иммунитета в период комменсализма *Candida* spp. или системных реакций при ОФК у больных ВИЧ и СПИД [9-11]. Проблема развития и предупреждения ОФК у онкогематологических больных, существующая, несмотря на современную антимикотическую терапию, остается практически не разработанной, включая качественную статистику у отдельных групп больных, влияние вида заболевания и применяемой терапии, а также тяжести микробной нагрузки и состояния локального иммунитета.

С нашей точки зрения, основными причинами повышенной восприимчивости к *Candida* spp. у больных гемобластозами, в большей степени, могут быть местные изменения иммунитета, которые, в конечном итоге, определяют активизацию условно-патогенной микробиоты полости рта и развитие защитного воспаления в барьерных тканях. Однако нельзя исключить влияние особенностей микробиоценоза ротовой полости, вирулентности возбудителя, характера фонового заболевания и схем химиотерапевтического лечения.

Цель работы – изучить ключевые иммунологические показатели в образцах слюны больных гемобластозами для оценки различий локальной защиты в отсутствие и при наличии осложнения в виде орофарингеального кандидоза, а также в зависимости от содержания *Candida* spp.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2011 по 2014 гг. наблюдали 430 пациентов 1-го (зав. отд. – Шнейдер Т.В.) и 2-го отделений (зав. отд. – Зюзгин И.С.) гематологии Ленинградской областной клинической больницы, среди которых были выделены группы: больные гемобластозами, осложненными орофарингеальным кандидозом (20 чел.), и такие же больные без ОФК (53 чел.). Группу сравнения составили 16 соматически здоровых людей с санированной ротовой полостью.

Критериями диагностики орофарингеального кандидоза были клинические симптомы в сочетании с положительными результатами микологических исследований [2]: наличие почкующихся дрожжевых клеток, псевдомицелия и/или мицелия *Candida* spp. в мазках со слизистых оболочек ротовой полости и языка, окрашенных по Граму. Также из патологического материала выделяли и определяли культуру грибов *Candida* spp. с видовой идентификацией. Материалом для исследования микробной нагрузки служила нативная слюна, стандартное количество которой высевали на чашки Петри с 4%-ным агаром Сабуро и инкубировали при 37 °С. Через 24 часа подсчитывали количество КОЕ. Высокой микробной нагрузкой считали содержание КОЕ свыше 500/мл. Материалом для исследования местного иммунитета также была выбрана слюна, собранная в утренние часы натощак до чистки зубов, с помощью специальных стандартных систем для забора «Salivette sarstedt». После центрифугирования материала при 1200 об./мин. в течение 10 минут отделяли надоса-

дочную жидкость. В собранных биосубстратах методом твердофазного иммуоферментного анализа определяли уровни провоспалительных цитокинов – IFN γ , ИЛ-17, ИЛ-8, ИЛ-6, TNF α , G-CSF и противовоспалительного цитокина ИЛ-10, а также моноцитарного хемоаттрактантного протеина MCP-1.

Для статистического анализа полученных результатов была создана контрольная база данных в пакете Microsoft Office Excel 2007. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ОФК выявили у больных острым миелоидным лейкозом (N=5), неходжкинской лимфомой (N=6), лимфогранулематозом (N=3), плазмноклеточной миеломой (N=5), хроническим лимфолейкозом (N=1). Чаще всего признаки кандидоза появлялись после применения химиотерапевтического комплекса на основе циклофосфана с винкристином (9 случаев ОФК из 20) при разной фоновой патологии. Но все больные острым миелоидным лейкозом, за исключением одного, имели осложнение в виде ОФК после 1 курса ПХТ на основе цитозара (5 из 6). Установлено, что в слюне больных гемобластозами как неосложненными, так и осложненными ОФК, имела место тенденция к снижению уровней спонтанно синтезируемых IFN γ и ИЛ-10. Не обнаружили также существенного изменения уровней ИЛ-17, основного цитокина раннего инициативного воспаления, которое могло бы препятствовать инвазивному действию грибов на слизистую оболочку ротовой полости (Рис.1). Полученные данные могут быть показателем общей иммуносупрессии в результате основного заболевания.

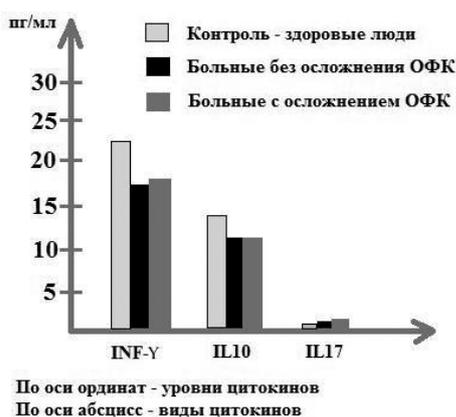


Рис.1. Содержание цитокинов в слюне

При этом не отмечали достоверных различий ($p > 0,05$) содержания цитокинов в зависимости от вида гемобластозов (Рис. 2, 3), а также от вида и длительности применяемой полихимиотерапии (Рис.4), хотя ОФК чаще возникал после 1-го и 2-го курсов ПХТ (у 13 человек из 20)

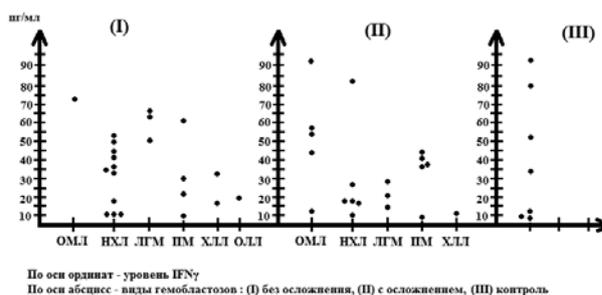


Рис.2. Концентрация IFN γ в зависимости от вида гемобластоза. ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; НХЛ – неходжкинская лимфома; ЛГМ – лимфогранулематоз; ПМ – плазмноклеточная миелома; ХЛЛ – хронический лимфолейкоз; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз

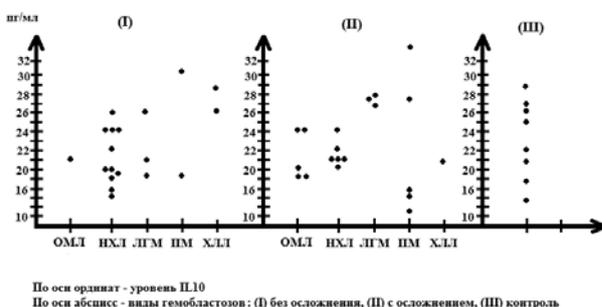


Рис.3. Концентрация ИЛ-10 в зависимости от вида гемобластоза



Рис.4. Концентрация IFN γ в зависимости от количества курсов ПХТ

Наряду с такими слабыми изменениями синтеза цитокинов, более синтезируемых Т-лимфоидными клетками, было обнаружено достоверное ($p < 0,01$) увеличение содержания MCP-1 в слюне у всех обследованных больных при более значительном увеличении показателя в случаях отсутствия осложнения (Рис. 5).

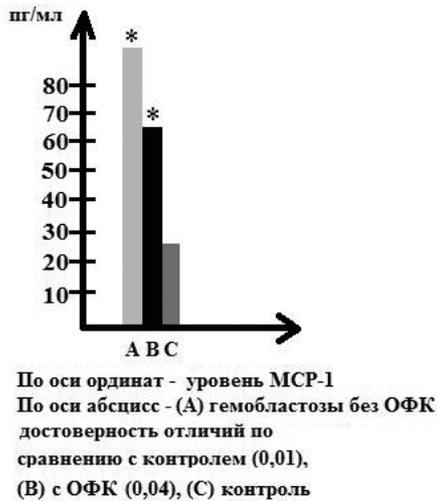


Рис.5. Концентрация МСР-1 в слюне

Возможно, менее выраженная продукция этого важного хемоаттрактанта и свидетеля воспалительной реакции могла быть причиной недостаточного поступления в СОПР клеток моноцитарно-макрофагального ряда, действующих в качестве фагоцитов, а также важнейших регуляторов Т-клеточных ответов в противодействии *Candida* spp. Не исключено, что снижение уровня $IFN\gamma$, ключевого цитокина для развития адекватной реакции как врожденного, так и адаптивного иммунитета (Рис.1) в противогрибковой защите, было вторичным из-за ослабления этой регуляторной функции моноцитарно-макрофагальных клеток. Эти отклонения, в целом, могли стать факторами, способствующими развитию ОФК на фоне снижения уровня противовоспалительного ИЛ-10. Последнее обстоятельство может быть свидетельством нарушения регуляторной функции на уровне взаимодействия $IFN\gamma$ / ИЛ-10 в СОПР через синтез кинуренинов, что также могло увеличить вероятность развития ОФК [12]. Не следует исключать фактор нарушения синтеза антимикробных пептидов эпителиальными клетками СОПР, поскольку слюна является субстратом, содержащим, по-видимому, цитокины, выделяемые как эпителиоцитами, так и внутриэпителиальными иммунокомпетентными клетками [12, 13].

Известно, что развитие ОФК может зависеть от вирулентных свойств грибов, например, от их способности к пролиферации и адгезии к эпителию, а также свойству проникать между клеток эпителия и резистентности к антифунгальной терапии [14]. Поэтому для более глубокого понимания механизмов развития этого осложнения было исследовано количественное содержание *Candida* spp. в слюне больных гемобластозами без орофарингеального кандидоза при первичном поступлении до проведения химиотерапевтического лечения, что не освещено в доступной научной литературе.

Установлено, что высокая контаминация грибами (более 500 КОЕ/мл) была характерна только для 1/3 больных (15 из 33), у остальных – количество гри-

бов в слюне было ниже этого уровня (Рис. 6), причем минимальным содержание *Candida* spp. было у всех больных, страдающих неходжкинской лимфомой низкой степени злокачественности, независимо от пола и возраста (Рис. 7).

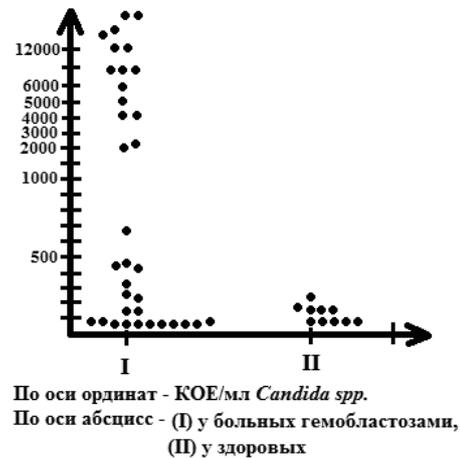


Рис. 6. Содержание *Candida* spp. в слюне

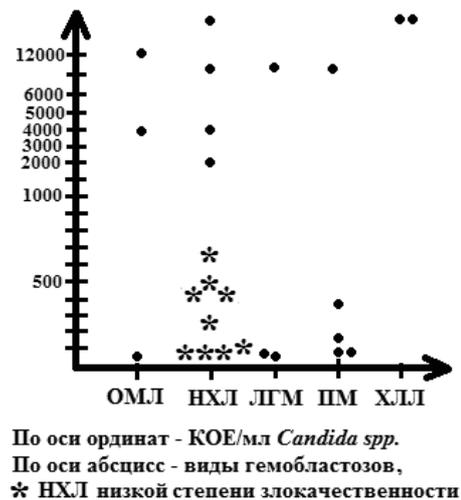


Рис.7. Контаминация ротовой полости *Candida* spp. в зависимости от вида гемобластоза

Поскольку не наблюдали существенного изменения уровней цитокина раннего ответа ИЛ-17 (Рис.1), изучили содержание в слюне ИЛ-6 – раннего участника защитного инициативного противогрибкового воспаления и ИЛ8 – известнейшего хемоаттрактанта, ответственного за привлечение нейтрофилов в участки инфекции [15; Baggiolini M., et al.// J. Clin. Invest. – 1989. – Vol. 84, №4], и сопоставили результаты с обсемененностью ротовой полости больных *Candida* spp. Выявили, что в слюне всех больных гемобластозами повышено содержание ИЛ-6 по сравнению со здоровыми лицами ($M=0$). В группе больных гемобластозами, имеющих в ротовой полости микробную нагрузку менее 500 КОЕ/мл, достоверность отличий была $<0,06$ при $M=8,2$, в группе больных при КОЕ более 500/мл – $<0,04$ при $M=22,4$ (Рис. 8). Следовательно, синтез ИЛ-6 был достаточно пропорционален контаминации ротовой полости

грибами.

При высокой микробной нагрузке грибами уровень ИЛ-8 – цитокина хронического воспаления и хемоаттрактанта в слюне также был достоверно выше, чем при низкой ($p < 0,05$). Кроме того, отмечали положительную корреляцию между уровнями ИЛ-8 и количеством КОЕ (0,30). У пациентов с высокой микробной нагрузкой достоверно выше было и содержание G-CSF по сравнению со здоровыми людьми ($< 0,05$). Как известно, G-CSF является естественным ростовым фактором для миелопоэза как на уровне кроветворных клеток предшественников, так и на уровне более дифференцированных потомков – нейтрофилов и моноцитов [12; Ziege S.U., et al. // Eur. J. Med. Res. – 2000. – Vol. 5]. У обследованных пациентов, имеющих высокую микробную нагрузку, были различные виды основного заболевания. По-видимому, увеличение выработки цитокинов, активирующих нейтрофилы и другие клетки врожденного иммунитета, может свидетельствовать о повышении противомикробной защиты в условиях дефицита других механизмов, но при этом быть причиной воспалительного повреждения СОПР, что, в свою очередь, может облегчать ее инвазию грибами [16].

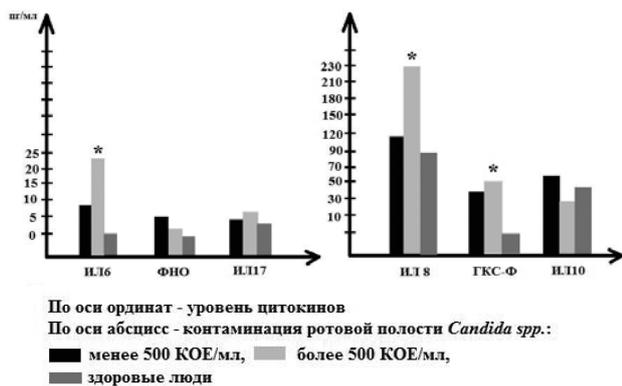


Рис.8. Содержание цитокинов в слюне, в зависимости от микробной нагрузки

При повторном поступлении пациентов после курсов химиотерапевтического лечения микробная нагрузка возросла (Рис. 9), но содержание ИЛ-6 уменьшалось (Рис.10).



Рис. 9. Микробная нагрузка до и после ПХТ

Возможно, этот факт может быть показателем снижения активности распознавания антигенов и инициативного воспаления. Но достаточно высокий уровень ИЛ-8 служит показателем реакции эпителиоцитов [15], которые могут таким путем дополнительно привлекать нейтрофильные гранулоциты. Чрезмерность воспаления иммунная система, возможно, сдерживает синтезом противовоспалительного ИЛ-10, что подтверждает наблюдаемая тенденция к повышению его продукции. Тем не менее, по результатам выявленных изменений показано, что контроль за ростом и размножением увеличивающегося количества *Candida spp.* на барьерных тканях может нарушаться, способствовать инвазии грибов через воспаленную слизистую с появлением клинических признаков *Candida*-инфекции.

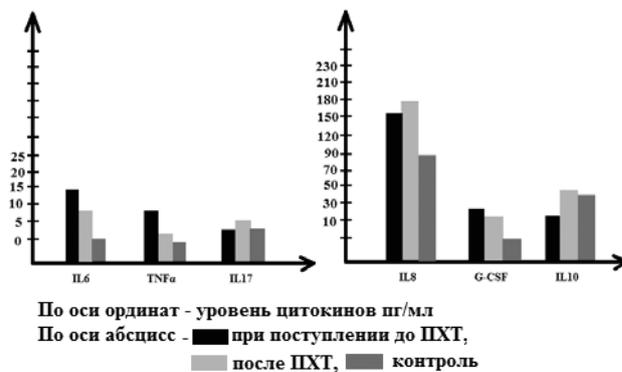


Рис.10. Концентрация цитокинов в слюне, в зависимости от проведения ПХТ

Однако отсутствие данного осложнения в группе обследованных онкогематологических больных свидетельствует о том, что, даже в условиях высокой контаминации ротовой полости *Candida spp.*, при изменении синтеза указанных цитокинов существует защитный барьер против ОФК, возможно, за счет увеличения синтеза антимикробных пептидов или других кандидацидных факторов [11-13; Edgerton M., et al. Antimicrob Agents Chemother. – 2000. – Vol. 44, №12], что составляет дальнейшую задачу в настоящем исследовании.

ВЫВОДЫ

У больных гемобластозами снижен местный синтез IFN γ – ключевого цитокина для развития адекватной реакции как врожденного, так и адаптивного иммунитета с одновременной активацией выработки одного из важнейших хемоаттрактантов и показателей функций моноцитарно-макрофагальных клеток МСР-1, но уровень выработки последнего ниже при развитии орофарингеального кандидоза.

Высокая контаминация *Candida* spp. (более 500 КОЕ/мл) в ротовой полости больных гемобластоза-

ми сопровождается увеличенным локальным синтезом ИЛ-6, ИЛ-8, G-CSF.

Возрастание контаминации ротовой полости грибами *Candida* spp. после курса химиотерапевтического лечения в условиях ослабления синтеза МСР-1 и ИЛ-6, участников раннего инициативного воспаления, при повышенном содержании ИЛ-8 как фактора, способствующего компенсаторному избыточному привлечению нейтрофилов, соответственно, повреждению тканей, на фоне ингибированного ответа Т-лимфоцитов, может приводить к развитию ОФК у больных гемобластозами.

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Шабашова Н.В. Особенности локального иммунного ответа и его дефекты при орофарингеальном кандидозе (обзор) // Проблемы медицинской микологии – 2010. – Т. 12, №4. – С. 3-9.
2. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение, руководство для врачей. – М., 2007. – С. 129-130.
3. Glocker EO, Hennigs A, Nabavi M, A homozygous CARD9 mutation in a family with susceptibility to fungal infections // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361, №18. – P. 1727-1735.
4. Шабашова Н.В. Грибы и иммунитет. Методическое пособие. – 2008. – С. 42-56.
5. Kauffman C.A., Marr K.A., Thorner A.R. Overview of *Candida* infections. – 2012 (UpToDate).
6. Михайлова Е.С., Шабашова Н.В., Фролова Е.В., Цимбалстов А.В. Роль *Candida albicans* в развитии непереносимости стоматологических конструкционных материалов // Проблемы медицинской микологии. – 2006. – Т. 8, №1. – С. 25-30.
7. Guobis Z., Kareiviene V., Baseviciene N. Microflora of the oral cavity in patients with xerostomia // Medicina (Kaunas). – 2011. – Vol. 47, №12. – P. 646-51.
8. Климко Н.Н., Козлова Я.И., Хостелиди С.Н. Распространенность тяжелых и хронических микотических заболеваний в Российской Федерации по модели Life Program // Проблемы медицинской микологии. – 2014. – Т.16, №1. – С. 3-8.
9. Fidel P.L. *Candida*-Host Interactions in HIV Disease: implications for oropharyngeal candidiasis // Advances in Dental Research. – 2011. – Vol. 23, №1. – P. 45-49.
10. Li X., Lei L., Tan D. Oropharyngeal *Candida* colonization in human immunodeficiency virus infected patients // APMIS. – 2013. – Vol. 121, №5. – P. 375-402.
11. Chattopadhyay A. Salivary secretory leukocyte protease inhibitor and oral candidiasis in human immunodeficiency virus type 1-infected persons // Infect. Immun. – 2004. – Vol. 72, №4. – P. 1956-63.
12. Villar C.C., Dongari-Bagtzoglou A. Immune defence mechanisms and immunoenhancement strategies in oropharyngeal candidiasis // Expert Rev. in Molecular Med. – 2008. – Vol. 10. – P. 29.
13. Conti H.R., Baker O., Freeman A.F. New mechanism of oral immunity to mucosal candidiasis in hyper-IgE syndrome // Mucosal Immunol. – 2011. – Vol. 4, №4. – P. 448-455.
14. Naglik J.R., Moyes D.L., Wächtler B. *Candida albicans* interactions with epithelial cells and mucosal immunity // Microbes and Infection. – 2011. – Vol. 13, №12-13. – P. 963-976.
15. Dongari-Bagtzoglou A., Villar C.C., Kashleva H. *Candida albicans*-infected oral epithelial cells augment the anti-fungal activity of human neutrophils in vitro // Med Mycol. – 2005. – Vol. 43. – P. 545-549.
16. Rotani L. Immunity to fungal infections // Nat. Rev. Immunol. – 2004. – Vol. 4, №1. – P. 1-23.

Поступила в редакцию журнала 03.02.2015

Рецензент: Е.В. Пронина



ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАСПЛАНТАТОВ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК С ИНВАЗИВНЫМ АСПЕРГИЛЛЕЗОМ

¹Шадривова О.В. (асс. кафедры)*,
²Фролова Е.В. (зав. лаб.), ²Учеваткина А.Е.
(с.н.с.), ²Филиппова Л.В. (н.с.), ³Волкова
А.Г. (пульмонолог), ³Попова М.О. (врач-
гематолог), ³Зубаровская Л.С. (зав. отд.),
²Богомолова Т.С. (зав. лаб.), ²Васильева
Н.В. (директор НИИ, зав. кафедрой),
³Афанасьев Б.В. (директор), ¹Климко Н.Н.
(зав. кафедрой)

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова: ¹кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологи и ²НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина; ³Институт детской гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачёвой СПбГМУ им. И.П.Павлова, Санкт-Петербург, Россия

©Коллектив авторов, 2015

Инвазивный аспергиллез возникает преимущественно у гематологических больных на фоне выраженного иммунодефицита. Впервые мы представляем результаты исследования динамики иммунологических показателей у реципиентов трансплантатов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в зависимости от исхода инвазивного аспергиллеза. Установлены особенности иммунного реагирования у больных с неблагоприятным исходом: снижение абсолютного числа Т-лимфоцитов, естественных киллеров и угнетение продукции провоспалительных цитокинов ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-17 и ИЛ-6. Прогностически значимыми маркерами благоприятного исхода инвазивного аспергиллеза являются абсолютное количество Т-хелперов CD4+ > 0,170·10⁹/л и способность клеток крови к продукции ФНО- α > 204 пг/мл.

Ключевые слова: алло-ТГСК, иммунный ответ, инвазивный аспергиллез

* Контактное лицо: Шадривова Ольга Витальевна, тел. (812) 303-51-46

PROGNOSTIC MEANING OF IMMUNOLOGICAL INDEXES IN RECIPIENTS OF ALLO-HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION WITH INVASIVE ASPERGILLOSIS

¹Shadrivova O.V. (assistant of the chair), ²Frolova E.V. (head of the laboratory), ²Uchevatkina A.E. (senior scientific collaborator), ²Filippova L.V. (scientific collaborator), ³Volkova A.G. (pulmonologist), ³Popova M.O. (hematologist), ³Zubarovskaya L.S. (head of the department), ²Bogomolova T.S. (head of the laboratory), ²Vasilyeva N.V. (director of the institute, head of the chair), ³Afanasyev B.V. (director), ¹Klimko N.N. (head of the chair)

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov: ¹Chair of Clinical Mycology, Allergology and Immunologists and ²P.N. Kashkin Research Institute of Medical Mycology; ³R.M. Gorbacheva Institute of Hematology and Transplantology of State Medical University named after I. P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

©Collective of authors, 2015

Invasive aspergillosis occurs mainly in hematological patients with previous immunodeficiency. For the first time we present the study results of immunological parameters dynamic, depending on the outcome of invasive aspergillosis in allo-HSCT recipients. The immune response features in patients with poor outcome were: reduction in the absolute number of T-lymphocytes, natural killer cells and inhibition of proinflammatory cytokines IFN- γ , TNF- α , IL-17 and IL-6 production. The absolute number of T-helper CD4+ cells > 0,170·10⁹/l and the ability of cells blood to the TNF- α production > 204 pg/ml are diagnostically significant markers allowing a high probability to predict favorable outcome of invasive aspergillosis.

Key words: allo-HSCT, hematological malignancies, immune response, invasive aspergillosis

ВВЕДЕНИЕ

Инвазивные микозы (ИМ), в том числе вызванные *Aspergillus* spp., остаются актуальной клинической проблемой. В настоящее время возрастает число иммунокомпрометированных пациентов с высоким риском развития оппортунистических инфекций. Это обусловлено не только совершенствованием методов диагностики и успехами в лечении инфекционных осложнений, но и широким применением при онкогематологических заболеваниях трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), иммуносупрессивной и

цитостатической терапии. Инвазивный аспергиллез (ИА) – один из наиболее распространенных вариантов ИМ; ежегодно в мире различными формами аспергиллеза заболевает более 200 тысяч человек. Тем не менее, с учетом возможной гиподиагностики, эти цифры могут представлять собой лишь 50-65% от фактически происходящих случаев [1, 2].

Известно, что у онкогематологических больных ИА возникает на фоне иммунологических нарушений, которые обусловлены, с одной стороны, спецификой фонового заболевания, с другой – ятрогенной иммуносупрессией [3]. Общеизвестными факторами риска развития ИА являются трансплантация органов и тканей и последующая терапия с использованием циклоспорина, такролимуса и глюкокортикостероидных препаратов (ГКС) [4]. По данным созданного в Санкт-Петербурге регистра, среди больных ИА преобладают пациенты с гемобластомами, которые составляют 88%, из них более трети – реципиенты алло-ТГСК [5]. Риск возникновения ИА у реципиентов алло-ТГСК варьирует от 3% до 23% и зависит от типа донора и выраженности проявлений реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [6, 7]. ИА – тяжелое осложнение, несмотря на раннюю диагностику и адекватную антимикотическую терапию, летальность остается чрезвычайно высокой и достигает при различных клинических вариантах 20-95% [1].

Установлено, что тяжесть клинических проявлений и прогноз ИА у гематологических больных зависят не только от локализации и распространенности инфекционного процесса, но и от степени выраженности предшествующего иммунодефицита, обусловленного цитостатической или иммуносупрессивной терапией [8, 9]. Однако на сегодняшний день описаны лишь единичные исследования, основанные преимущественно на экспериментальных данных, посвященные изучению особенностей иммунного реагирования при аспергиллезной инфекции [10, 11]. Не исследовано влияние иммунологических нарушений на течение и прогноз ИА у гематологических больных, нет надежных критериев прогнозирования течения заболевания и определения сроков окончания антифунгальной терапии при сохраняющейся иммуносупрессии.

Цель исследования – определить прогностическое значение иммунологических показателей при инвазивном аспергиллезе у реципиентов алло-ТГСК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 35 реципиентов алло-ТГСК в возрасте от 18 до 59 лет (медиана – 26), мужчин – 18 (51%), женщин – 17 (49%), у которых в ходе исследования проследили динамику иммунологических показателей. С учетом исхода заболевания, пациенты были отнесены к двум группам: в группу I включили больных, у которых в течение 12-месячного периода наблюдения была достигнута ремиссия и отменена антимикотическая терапия (n=15); группу II состави-

ли больные с неблагоприятным исходом (n=20).

Основанием для включения пациентов в исследование была постановка диагноза «вероятного» или «доказанного» ИА на основании критериев EORTC/MSG, 2008 [12]. При обследовании больных использовали клинические, лабораторные (серологические, микробиологические, патоморфологические) и инструментальные методы диагностики. Для выявления очагов поражения проводили компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки в режиме высокого разрешения, по показаниям – КТ придаточных пазух носа и брюшной полости, магнитную резонансную томографию головного мозга. Для получения материала для лабораторных исследований выполняли фибробронхоскопию с взятием бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), по показаниям – плевральную и люмбальную пункции, пункцию придаточных пазух носа (ППН) и биопсию тканей.

Микологическое исследование включало микроскопию и посев патологического материала из очагов поражения. Из образцов биосубстратов готовили препараты, которые просматривали в люминесцентном микроскопе, отмечая наличие септированного мицелия, ветвящегося под углом 45°. Посев патологического материала осуществляли на специализированные среды и инкубировали при +37 °С и +28 °С в течение 10 дней. Идентификацию культур *Aspergillus* spp. проводили по морфологическим и физиологическим свойствам в соответствии с определителями грибов (De Hoog G.S. et al., 2000). Из операционного и биопсийного материала готовили гистологические препараты, окрашивая срезы гематоксилином-эозином, выполняли PAS-реакцию и окраску по методу Гомори-Грокотта для выявления элементов гриба. Галактоманнан (ГМ) определяли в сыворотке крови и БАЛ иммуноферментным методом с использованием специфической диагностической тест-системы PLATELIA® *Aspergillus* (BIO-RAD Laboratories, США). Наличие ГМ оценивали путем сравнения оптической плотности исследуемого материала и контрольного образца, содержащего 1 нг/мл ГМ. Диагностически значимым считали индекс выше «0,5» в сыворотке крови и выше «1,0» – в БАЛ [13].

Базовое иммунологическое исследование проводили гематологическим больным на ранней стадии заболевания (через 1-4 недели от постановки диагноза ИА, медиана – 14 дней), динамику показателей оценивали через 2-3 месяца и на момент ремиссии ИА (перед отменой антимикотической терапии).

Состояние иммунореактивности оценивали по показателям клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа, а также факторов врожденной резистентности организма. Субпопуляционный состав лимфоцитов определяли иммуноцитохимическим методом с использованием моноклональных антител «ДАКО». Киллерную активность нейтрофилов устанавливали с применением референтного штамма *S. albicans*. Продукцию ИФН-γ, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17, ФНО-α, Г-КСФ выявляли с помощью коммерче-

Факторы риска пациентов с инвазивным аспергиллезом

Факторы риска	Группа I	Группа II	P-уровень значимости различий
нейтропения <0,5·10 ⁹ /л	86%	100%	
медiana (дни)	14 (11÷15)	21 (16÷30)	0,001
лимфоцитопения < 1,0·10 ⁹ /л	80%	100%	
медiana (дни)	12 (10÷14)	21 (15÷29)	0,003
реакция «трансплантат против хозяина»	85%	86%	
медiana (дни)	34 (20÷216)	87 (25÷270)	0,04
предшествующее применение глюкокортико-стероидов	65%	65%	

У реципиентов алло-ТГСК ИА развивался на фоне выраженной иммуносупрессии, однако у пациентов с неблагоприятным исходом в 100% случаев выявляли агранулоцитоз и лимфоцитопению, отличающиеся большей продолжительностью (табл.2).

Сопутствующую или недавно перенесенную лабораторно подтвержденную бактериальную и/или вирусную инфекцию наблюдали у 73% и 80% пациентов соответственно. Наиболее частыми осложнениями были бактериальный сепсис и цитомегаловирусная инфекция.

На основании критериев (EORTC/MSG 2008) «вероятный» ИА был диагностирован у 100 и 75%, «доказанный» ИА установлен при аутопсии у 25% больных с неблагоприятным исходом (табл. 3).

Таблица 3

Серологическое и микологическое исследование биосубстратов (%)

Исследование	Группа I	Группа II
Положительный тест на галактоманнан:		
Сыворотка крови	27	30
БАЛ	33	55
СМЖ	-	5
Обнаружение мицелия при микроскопии	27	30
Высев возбудителя	33	20
Гистологическое подтверждение / аутопсия	-	25

Положительный результат теста на галактоманнан был получен в сыворотке крови у 27 и 30% больных, БАЛ – у 33 и 55%. Примерно в трети случаев при прямой микроскопии биосубстратов отмечали наличие характерных нитей септированного мицелия, делящегося под острым углом (табл.3). При посеве *Aspergillus* spp. обнаружили у 33 и 22% пациентов; основными возбудителями были *A. fumigatus* – у 33 и 43% и *A. flavus* – у 50 и 14% соответственно; *A. niger* выделен у 35% больных II группы, в единичных случаях возбудителями были *A. ustus* и *A. nidulans*.

Среди клинических вариантов ИА преимущественно развивалось поражение легких – 100 и 95%, однако у 15% пациентов с неблагоприятным исходом диагностировали диссеминированный ИА с поражением центральной нервной системы.

Клинические проявления ИА у гематологических больных обеих групп были неспецифичными. Основные симптомы: рефрактерная к антибиотикам широ-

ских иммуноферментных тест-систем («Цитокин», «Вектор-Бест», Россия) в супернатантах клеток крови после 24-часовой индукции фитогемагглютинином. Уровни иммуноглобулинов в сыворотке крови оценивали нефелометрическим методом на анализаторе белков «Turbox plus».

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывали с помощью программной системы STATISTICA 6.0. Для оценки диагностической значимости иммунологических показателей в прогнозировании течения ИА использовали ROC-анализ (receiver-operator characteristic) с расчетом площади под кривой (Area Under Curve, AUC). В соответствии с классификацией площадь под ROC-кривой от 0,5 до 0,7 служит показателем невысокой точности теста; при значениях от 0,7 до 0,9 тест может быть применен в практике; при AUC выше 0,9 тест обладает высокой точностью.

Анализ выживаемости проводили по методу Каплана-Мейера, для оценки достоверности использовали логарифмический ранговый тест – «log-rank test».

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе фоновых состояний не выявили значительных отличий между группами. Основными фоновыми заболеваниями были острый миелоидный (ОМЛ) – 34 и 35% и острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – 34 и 30% соответственно (табл.1).

Таблица 1

Фоновые состояния гематологических больных инвазивным аспергиллезом(%)

Нозологическая форма	Группа I	Группа II
Острый миелоидный лейкоз	34	35
Острый лимфобластный лейкоз	34	30
Неходжкинская лимфома	-	10
Лимфома Ходжкина	20	-
Хронический миелоидный лейкоз	-	10
Хронический лимфоцитарный лейкоз	6	-
Миелодиспластический синдром	6	10
Апластическая анемия	-	5

Другими фоновыми состояниями были лимфомы (20 и 10%), хронический лейкоз (6 и 10%), миелодиспластический синдром (6 и 10%), в единичных случаях – апластическая анемия.

Пациентам проводили алло-ТГСК: неродственную – 53 и 45%, родственную – 20 и 30%, гаплоидентичную – 27 и 25% соответственно. У большинства пациентов ИА развивался в раннем посттрансплантационном периоде (до 100-го дня), интервал варьировал от 4 до 300 суток, однако для пациентов с неблагоприятным исходом было характерно развитие заболевания в более ранние сроки (медiana – 34 vs 87).

Частота развития РТПХ не отличалась в исследуемых группах и составила 85 и 86%, глюкокортико-стероиды для профилактики или лечения РТПХ применяли у 65% больных (табл.2).

кого спектра действия лихорадка – у 77%, кашель – у 71% и одышка – у 26%, реже – бронхообструктивный синдром – у 17%. Всего 11% пациентов предъявляли жалобы на кровохарканье, в редких случаях клиническими проявлениями были боли в грудной клетке (5%). При проведении КТ органов грудной клетки в большинстве случаев также определяли неспецифические признаки: инфильтративные или очаговые процессы в одном или обоих легких (82%). Из характерных признаков грибкового поражения легких чаще всего выявляли симптом «матового стекла» – 26%, реже отмечали симптом «серпа» – 11% и симптом «ореола» – 9%.

Все пациенты с момента постановки диагноза ИА получали антимикотическую терапию. Основным препаратом, применяемым в качестве стартовой терапии ИА, был вориконазол (80 и 90%), каспофунгин использовали у 20 и 10% пациентов, позаконазол – у 33% больных I группы. Комбинированную терапию (вориконазол + каспофунгин и пр.) назначали 20 и 13%, обычно при прогрессировании ИА на фоне РТПХ. Длительность применения антимикотиков составила 50÷260 дней (медиана – 120,5) и зависела от локализации, распространенности инфекционного процесса, а также от особенностей течения фонового заболевания и выраженности РТПХ. Общая 12-недельная выживаемость больных составила 71%, 12-месячная – 43%.

Несмотря на схожие демографические характеристики, локализацию инфекционного процесса и антифунгальную терапию, у пациентов с неблагоприятным исходом чаще отмечали нейтропению и лимфоцитопению в период, предшествующий возникновению ИА. Для уточнения механизмов нарушений иммунного реагирования мы сравнили иммунологические показатели в исследуемых группах через 1-4 недели от постановки диагноза ИА (табл. 4).

Таблица 4

Иммунологические показатели у реципиентов алло-ТГСК с благоприятным и неблагоприятным исходом инвазивного аспергиллеза (Медиана - 25%÷75%)

Показатели	Группа I	Группа II
Лимфоциты абс. $\times 10^9/\text{л}$	1,58 (0,3÷2,2)	0,25 (0,1÷0,66)*
CD3+ абс. ($\times 10^9/\text{л}$)	1,2 (0,2÷1,8)	0,19 (0,06÷0,6)*
CD4+ абс. ($\times 10^9/\text{л}$)	0,42 (0,11÷0,73)	0,08 (0,03÷0,27)*
CD8+ абс. ($\times 10^9/\text{л}$)	0,42 (0,11÷0,73)	0,08 (0,03÷0,27)*
CD20+ абс. ($\times 10^9/\text{л}$)	0,10 (0,01÷0,2)	0,02 (0,008÷0,11)*
CD16+ абс. ($\times 10^9/\text{л}$)	0,17 (0,07÷0,28)	0,03 (0,01÷0,1)*
IgA (г/л)	0,31 (0,22÷0,62)	0,54 (0,33÷0,76)
IgM (г/л)	0,57 (0,31÷0,88)	0,56 (0,35÷0,96)
IgG (г/л)	5,4 (3,5÷11,9)	5,5 (3,8÷9,6)
НСТ спонтанный (%)	32 (17,0÷42,0)	64,6 (52,5÷77,0)*
НСТ активированный (%)	62,0 (46,0÷79,0)	85,0 (77,5÷93,5)*
Коэфф. киллинга (%)	10,0 (7,0÷12,0)	12,0 (10,0÷14,0)
ИФН- γ (пг/мл)	470,0 (151,0÷1801,0)	44,5 (24,0÷127,0)*
ФНО- α (пг/мл)	315,0 (92,0÷469,0)	69,5 (4,5÷195,5)*
ИЛ-17 (пг/мл)	17,0 (3,0÷52,0)	3,0 (1,5÷8,0)*
Г-КСФ (пг/мл)	69,0 (32,0÷102,0)	27,0 (5,0÷116,0)
ИЛ-6 (пг/мл)	224,0 (33,0÷554,0)	87,5 (10,5÷525,0)
ИЛ-10 (пг/мл)	63,0 (23,0÷138,0)	13,5 (2,5÷43,0)*

Примечание: представлены медианные значения с интерквартильным размахом (25% ÷75%); * - достоверность различий показателей в исследуемых группах зависимости от исхода ИА ($p < 0,05$).

В результате исследования показано, что у реципиентов алло-ТГСК с неблагоприятным исходом развитие ИА сопровождалось более выраженными иммунологическими нарушениями. При анализе иммунофенотипического спектра лимфоцитов у больных с неблагоприятным течением инфекционного процесса, по сравнению с данными пациентов с благоприятным исходом, установлено достоверное снижение абсолютного числа лимфоцитов за счет всех исследуемых субпопуляций: Т-хелперов CD4+ ($p=0,01$), цитотоксических Т-лимфоцитов CD8+ ($p=0,03$), естественных киллеров CD16+ ($p=0,04$), а также В-лимфоцитов CD20+ ($p=0,03$). Несмотря на различия в количестве В-лимфоцитов, уровни иммуноглобулинов достоверно не отличались. Процентное содержание цитотоксических лимфоцитов (CD8+) было повышено у большинства пациентов. Выявленное усиление дифференцировки Т-лимфоцитов в цитотоксическую субпопуляцию является одним из иммунологических признаков развития РТПХ, которая по клиническим данным установлена у 86% реципиентов алло-ТГСК, включенных в исследование.

Не выявили отличий между группами по показателям, характеризующим количественное содержание нейтрофилов и их киллерную способность. Однако у реципиентов алло-ТГСК с неблагоприятным исходом ИА кислород-зависимые механизмы бактерицидной активности фагоцитирующих клеток были активированы в большей степени, что подтверждено в нашем исследовании повышением показателей НСТ-теста как спонтанного, так и активированного ($p=0,001$ и $p=0,002$ соответственно). Возможно, кислород-независимые пути киллерной активности нейтрофилов, обусловленные ферментами, в большей степени, страдают при иммуносупрессии, с чем и связано снижение коэффициента киллинга у гематологических больных ИА. Компоненты кислород-зависимого пути действуют неспецифично (супероксидный анион радикал, пероксид водорода, продукты азотного метаболизма) и, поскольку не являются белковыми структурами, менее подвержены действию иммуносупрессивных препаратов. Таким образом, при дефиците кислород-независимых механизмов, компенсаторно усиливается микробицидная активность фагоцитирующих клеток за счет кислород-зависимых механизмов, что и подтверждено в нашем исследовании повышением показателей НСТ-теста. Повышение данных показателей характерно также для хронического воспалительного процесса.

При исследовании цитокин-продуцирующей способности лейкоцитов установлено, что для реципиентов алло-ТГСК с неблагоприятным исходом ИА было характерно достоверное снижение выработки следующих провоспалительных цитокинов: ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-17 и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 (табл. 1). Продукция Г-КСФ и ИЛ-6 также была снижена в данной группе, однако достоверных различий для данных цитокинов не отмечали.

Следовательно, исследованные группы больных различались как по количественным показателям лимфоцитов, так и по функциональной активности, что подтверждено данными корреляционного анализа. Выявили положительную корреляционную связь абсолютного числа Т-хелперов CD4+, цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров с их способностью к продукции ИФН- γ ($r=0,71$, $r=0,70$ и $r=0,68$, $r=0,58$ при $p < 0,05$ соответственно) и абсолютного числа лимфоцитов с ФНО- α ($r=0,66$; $p < 0,05$).

При мониторинге иммунологических показателей на разных стадиях инфекционного процесса наблюдали отчетливую тенденцию к повышению абсолютного количества лимфоцитов и продукции цитокинов у пациентов с благоприятным исходом. Тем не менее, достоверные различия установили только при сравнении базовых показателей больных с данными, полученными на момент ремиссии ИА перед отменой антифунгальной терапии. У реципиентов аллотГСК с благоприятным исходом аспергиллезной инфекции в динамике отмечали достоверное повышение абсолютного числа всех субпопуляций лимфоцитов, включая Т-хелперы CD4+ ($p=0,03$), (Рис.1).

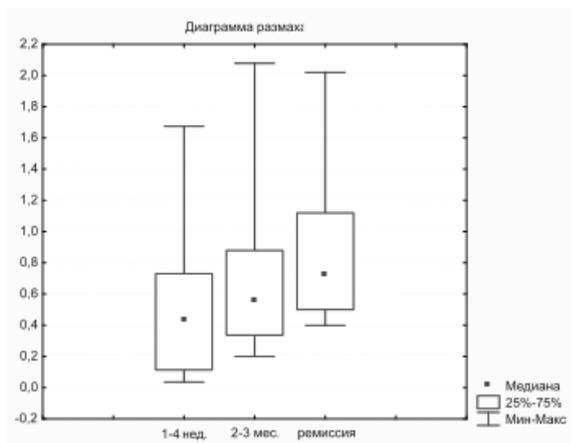


Рис. 1. Динамика абсолютного количества Т-хелперов CD4+ ($\times 10^9/l$) у пациентов с благоприятным исходом ИА

Установлено повышение способности лейкоцитов к продукции ФНО- α ($p=0,04$) (Рис. 2).

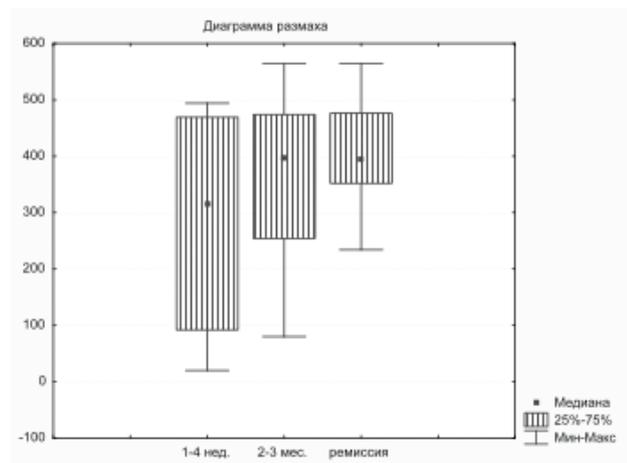


Рис. 2. Динамика ФНО- α (пг/мл) у пациентов с благоприятным исходом

Также наблюдали положительную динамику выработки Г-КСФ ($69,0 (32,0 \div 102,0)$ vs $176 (87 \div 245)$ пг/мл; $p=0,02$), ИЛ-6 ($224,0 (33,0 \div 554,0)$ vs $437 (403 \div 660)$ пг/мл; $p=0,04$) и ИЛ-10 ($63,0 (23,0 \div 138,0)$ vs $171 (86 \div 195)$ пг/мл; $p=0,03$). Не обнаружили достоверных различий между уровнями ИФН- γ и ИЛ-17 при повторных исследованиях.

У больных с неблагоприятным исходом абсолютное количество исследуемых субпопуляций лимфоцитов и способность клеток крови к продукции цитокинов оставались на низком уровне в течение всего периода наблюдения. Полученными данными подтверждена важность мониторинга цитокинового статуса для выявления пациентов, имеющих риск прогрессии ИА.

При построении ROC-кривых отмечали высокую информативность определения абсолютного значения Т-хелперов CD4+ и способности клеток крови к продукции ФНО- α для прогнозирования ИА: при оценке прогностического значения данных показателей площадь под ROC-кривой составила 0,744 ($p = 0,002$) и 0,730 ($p = 0,006$) соответственно (Рис. 3, 4).

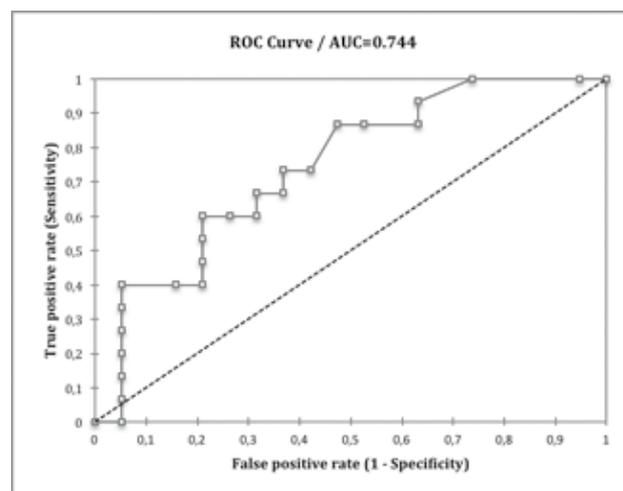


Рис. 3. ROC-анализ прогностического значения абсолютного числа Т-хелперов (CD4+)

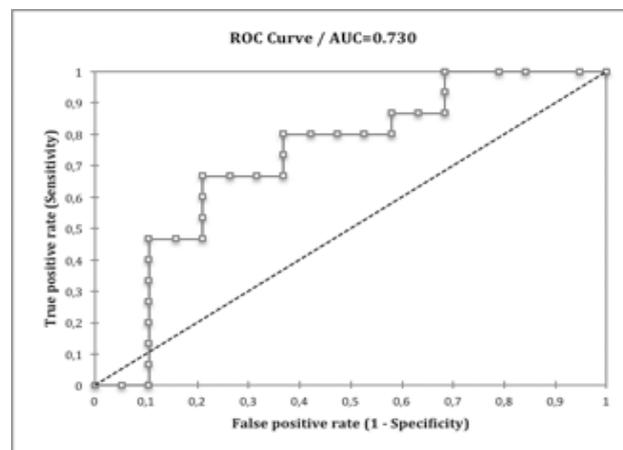


Рис. 4. ROC-анализ прогностического значения способности клеток крови к продукции ФНО- α

Полученные результаты служат подтверждением высокой точности теста в соответствии с классификацией площади под ROC-кривой. На основании

ROC-кривых для показателей абсолютного значения Т-хелперов CD4+ и уровня ФНО- α определили точки разделения, соответствующие максимальным значениям чувствительности и специфичности. Для абсолютного значения Т-хелперов CD4+ точка разделения соответствовала абсолютному количеству – $0,170 \cdot 10^9/\text{л}$ при специфичности 66,7% и чувствительности 68,4%; для уровня продукции ФНО- α – 204 пг/мл при специфичности 78,9% и чувствительности 66,7%. Анализом влияния этих показателей на выживаемость больных ИА методом Каплана-Мейера доказано, что абсолютное количество Т-хелперов CD4+ $> 0,170 \cdot 10^9/\text{л}$ и уровень ФНО- $\alpha > 204$ пг/мл являются положительными прогностическими факторами общей 12-недельной выживаемости реципиентов алло-ТГСК ($p=0,002$ и $p=0,003$ соответственно).

Следовательно, нашими результатами подтверждено, что у реципиентов алло-ТГСК определение абсолютного количества Т-хелперов CD4+ и способности клеток крови к продукции ФНО- α на ранней стадии ИА можно эффективно использовать для оценки прогноза заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Особенность включенных в исследование больных ИА состояла в том, что при лечении фонового гематологического заболевания у них применяли алло-ТГСК и иммуносупрессивную терапию различной продолжительности. Однако в научной литературе отсутствуют данные о совокупном влиянии этих факторов на иммунологические параметры, течение и прогноз ИА.

Клинические и КТ-признаки ИА у обследованных пациентов были неспецифичными. Немногочисленность проявлений инфекционного синдрома у реципиентов алло-ТГСК, вероятно, обусловлена иммуносупрессивной терапией, в том числе – ГКС, так как при этом значительно угнетается продукция провоспалительных цитокинов [15].

Основными возбудителями были *A. fumigatus*, *A. niger* и *A. flavus*, что коррелирует с данными других многоцентровых исследований [7, 15].

Для лечения ИА наиболее часто применяли вориконазол (87%), комбинированную терапию использовали у 20% реципиентов алло-ТГСК. Эффективность применения вориконазола доказана в более ранних исследованиях [16]. Полученными нами результатами подтверждено, что использование данного препарата достоверно улучшает выживаемость больных ИА.

Впервые мы представляем результаты исследования динамики иммунологических параметров гематологических больных в зависимости от течения ИА. У большинства пациентов ИА развился в раннем посттрансплантационном периоде (до 100-го дня) – 67%. Известно, что возникновение микотической инфекции у реципиентов алло-ТГСК, как правило, связано с развитием острой РТПХ или нейтропенией, индуцированной интенсивной химиотерапией в

предтрансплантационном периоде. В нашем исследовании у большинства больных выявили длительную (более 10 дней) нейтропению и лимфоцитопению в период, предшествующий возникновению ИА. Следовательно, инвазивный микоз развивался у этих пациентов на фоне значительных нарушений иммунного реагирования, что подтверждено также наличием частых инфекционных (бактериальных или вирусных) осложнений, сопутствующих ИА.

Тем не менее, количество клинических исследований, изучающих диагностическое значение иммунологических показателей в прогнозировании течения ИА у гематологических пациентов, немногочисленно. Показано, что повышенное содержание ИЛ-10 в сыворотке крови коррелировало с плохим прогнозом у гематологических больных без нейтропении. Кроме того, было высказано предположение, что ИЛ-10 может выступать в качестве маркера для выявления пациентов с высоким риском развития ИА [10]. Другие исследователи установили, что высокие уровни в сыворотке крови таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-6 и ИЛ-8, могли быть ранними предикторами неблагоприятного исхода ИА, и, наоборот, высокое содержание ИЛ-10, сохраняющееся в течение недели терапии антифунгальными препаратами, коррелировало с благоприятным исходом [11].

В нашем исследовании при сравнении иммунологических показателей у гематологических больных в зависимости от исхода ИА не выявили отличий между группами по абсолютному числу, киллерной активности нейтрофилов и уровням иммуноглобулинов. Наиболее выраженные изменения обнаружили в лимфоидном звене иммунного ответа. У пациентов с благоприятным течением инфекционного процесса достоверно выше абсолютное число всех субпопуляций лимфоцитов и их способность к продукции ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-17 и ИЛ-10, по сравнению с данными пациентов с неблагоприятным исходом. При изучении иммунологических показателей на разных этапах ИА подтвердили приоритетное значение в благоприятном течении ИА увеличение абсолютного количества всех субпопуляций лимфоцитов, включая Т-хелперы и повышение уровня продукции ФНО- α , а также Г-КСФ, ИЛ-10 и ИЛ-6.

Однако диагностически значимыми являются абсолютное число Т-хелперов CD4+ и способность клеток крови к продукции ФНО- α , для которых были определены пороговые значения. Анализом влияния этих параметров на выживаемость подтверждено их значение как положительных прогностических факторов общей 12-недельной выживаемости реципиентов алло-ТГСК с ИА.

Полученные данные согласуются с результатами экспериментальных исследований, в которых показано, что ФНО- α способствует поглощению конидий грибов легочными альвеолярными макрофагами зараженных мышей и усиливает разрушение гиф *Aspergillus* spp. нейтрофилами *in vitro*, а недостаточная продукция ФНО- α у мышей коррелировала с вы-

сокой летальностью [17].

В результате нашего исследования показано, что на выживаемость реципиентов алло-ТГСК с ИА влияют выраженность иммунологических дефектов и особенности индивидуального иммунного реагирования. Восстановление иммунологических показателей и, как следствие, эффективного иммунного ответа на грибковую инфекцию позволяют с высокой вероятностью прогнозировать благоприятный исход ИА.

ВЫВОДЫ

1. Установлены особенности иммунного реагирования у больных с неблагоприятным исходом ИА: снижение абсолютного числа Т-лимфоцитов, есте-

ственных киллеров и угнетение продукции провоспалительных цитокинов ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-17 и ИЛ-6.

2. Для эффективного лечения инвазивного аспергиллеза у реципиентов алло-ТГСК необходимо уменьшение иммуносупрессии и восстановление иммунологических показателей: субпопуляции Т-хелперов CD4+ ($p=0,03$); повышение способности лейкоцитов к продукции цитокинов ИЛ-10 ($p=0,03$), ИЛ-6 ($p=0,04$), ФНО- α ($p=0,04$) и Г-КСФ ($p=0,02$).

3. Прогностически значимыми маркерами благоприятного исхода инвазивного аспергиллеза являются абсолютное количество Т-хелперов CD4+ $> 0,170 \cdot 10^9/\lambda$ и способность клеток крови к продукции ФНО- $\alpha > 204$ пг/мл.

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Brown G.D., Denning D.W., Gow N.A. R., Levitz S.M. Hidden Killers: Human Fungal Infections // *Sci. Translat. Med.* – 2012. – Vol. 4, Issue 165. – P. 1-9.
2. Kleinkauf N., Verweij P., Maiken Arendrup C., et al. Risk assessment on the impact of environmental usage of triazoles on the development and spread of resistance to medical triazoles in *Aspergillus* species // Technical report of the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). – 2013. – 17 p.
3. Girmenia C., Micozzi A., Piciocchi A., et al. Invasive fungal diseases during first induction chemotherapy affect complete remission achievement and long-term survival of patients with acute myeloid leukemia // *Leukemia Research.* – 2014. – Vol. 38. – P. 469-474.
4. Herbrecht R., Bories P., Moulin J. C., Ledoux M. P. Risk stratification for invasive aspergillosis in immunocompromised patients // *Annals of the New York Academy of Sciences.* – 2012. – Vol. 1272. – P. 23-30.
5. Клишко Н.Н., Шадривова О.В., Хостелиди С.Н. и др. Инвазивный аспергиллез: результаты многоцентрового исследования // *Онкогематология.* – 2014. – № 2. – С. 13-19.
6. Попова М.О., Зубаровская Л.С., Клишко Н.Н., Афанасьев Б.В. Инвазивные микозы при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // *Терапевтический архив.* – 2012. – № 7. – С. 50-57.
7. Pagano L., Caira M., Candoni A., et al. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study // *Haematologica.* – 2010. – Vol. 95, № 4. – P. 644-650.
8. Hebart H., Bollinger C., Fisch P., et al. Analysis of T-cell responses to *Aspergillus fumigatus* antigens in healthy individuals and patients with hematologic malignancies // *Blood.* – 2002. – Vol. 100, № 13. – P. 4521-4528.
9. Carvalho A., Cunha C., Bistoni F., Romani L. Immunotherapy of aspergillosis // *Microbiol. and Infect.* – 2012. – Vol. 18, № 2. – P. 120-125.
10. Roilides E., Sein T., Roden M., et al. Elevated serum concentrations of interleukin-10 in nonneutropenic patients with invasive aspergillosis // *J. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 183 – P. 518-520.
11. Chai L.Y.A., Netea M.G., Teerenstra S., et al. Early proinflammatory cytokines and C-reactive protein trends as predictors of outcome in invasive aspergillosis // *J. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 202, № 9. – P. 1454-1462.
12. De Pauw B., Walsh T. J., Donnelly J. P., et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer / Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 46, № 12. – P. 1813-21.
13. Maertens J., Marchetti O., Herbrecht R., et al. European guidelines for antifungal ECIL 3–2009 Update management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the // *Bone Marrow Transplantation.* – 2011. – Vol. 46. – P. 709-718.
14. Drgona L., Colita A., Klimko N., et al. Triggers for driving treatment of at-risk patients with invasive fungal disease // *J. of Antimicrob. Chemoth.* – 2013. – Vol. 68, № 3. – P. 17-24.
15. Nosari A.M., Caira M., Pioltelli M.L., et al. Hema e-Chart Registry of invasive fungal infections in haematological patients: improved outcome in recent years in mould infections // *Clin. Microbiol. and Infec.* – 2013. – Vol. 19, Issue 8. – P. 757-762.
16. Herbrecht R., Denning D.W., Patterson T.F., et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis // *The New England J. of Medicine.* – 2002. – Vol. 347, № 6. – P. 408-415.
17. Segal H. Role of macrophages in host defense against aspergillosis and strategies for immune augmentation // *The Oncologist.* – 2007. – Vol. 12, № 2. – P. 7-13.

Поступила в редакцию журнала 27.02.2015

Рецензент: Р.М. Черноятова



ВВЕДЕНИЕ

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИКОГЕННОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ ACNE VULGARIS

Мавлянова Ш.З. (зав. отделом)*, Хакимов Д.Р. (докторант)

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии МЗ рУЗ, Ташкент, Узбекистан

© Мавлянова Ш.З., Хакимов Д.Р., 2015

В статье приведена клинико-иммунологическая характеристика acne vulgaris. Обследовано 94 больных acne vulgaris в возрасте от 14 до 31 года (женского пола – 37, мужского – 57). При клинических, микологических иммунологических исследованиях у пациентов выявили микогенную сенсibilизацию, характеризующуюся высокой обсемененностью кишечника грибами рода Candida на фоне гиперпродукции общего IgE и повышения фактора некроза опухоли (ФНО-α), имеющего декомпенсаторный характер, что обуславливает развитие инвазивно-аллергической формы кандидоза кишечника в организме.

Ключевые слова: acne vulgaris, IgE, инвазивный кандидоз кишечника, Candida spp., микогенная сенсibilизация, ФНО-α

CLINICAL - IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MYCOGENIC SENSIBILIZATION IN PATIENTS WITH ACNE VULGARIS

Mavlanova Sh.Z. (head of the department), Khakimov D.R. (doctoral candidate)

Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Dermatology and Venereology of MH of RUZ, Tashkent, Uzbekistan

© Mavlanova Sh.Z., Khakimov D.R., 2015

Clinical and immunological characteristics of acne vulgaris have been described in the article. The study involved 94 patients with acne vulgaris in age between 14 to 31 years (female - 37, male - 57). During clinical, mycological immunological studies in patients was found mycogenic sensitization, characterized by a high contamination of the intestine by Candida spp. on the basis of hyperproduction of the total IgE and increase in TNF-α having decompensatory character that contributed the development of the invasive-allergic form of intestinal candidosis in the patient's body.

Key words: acne vulgaris, Candida spp., IgE, intestinal invasive candidosis, mycogenic sensitization, TNF-α

* Контактное лицо: Мавлянова Шахноза Закировна, e-mail: shahnoza.mavlyanova@yandex.ru

В последнее время особую актуальность в дерматологии представляет лечение тяжелых форм acne vulgaris (AV) в связи с хронизацией кожно-патологического процесса, тяжелым течением, резистентностью к проводимой длительной антибактериальной терапии системного и местного действия.

По данным Караева З.О., Лебедевой Т.Н. [1], Соболева А.В. (2000) и др., условно-патогенные грибы играют ведущую роль в клиническом течении хронических дерматозов. У больных с кожными заболеваниями высокую грибковую сенсibilизацию, обусловленную *Candida* spp. (32,1%), по сравнению с другими грибковыми аллергенами, можно объяснить повышенной колонизацией кишечника грибами рода *Candida* [1-4].

Микозы и микогенная сенсibilизация, возникающие на фоне затяжной и хронической патологии, осложняют основные заболевания кожи, способствуют их длительному течению, рецидивированию, порой – инвалидизации. В возникновении микотических осложнений важную роль играют ятрогенные факторы: применение инвазивных методов диагностики и лечения, а также назначение препаратов, снижающих функцию иммунной системы, таких как антибиотики широкого спектра действия, глюкокортикостероиды, цитостатики [3-5; Jansen I., et al., // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2001. – Vol. 15].

Цель исследования – дать клинико-иммунологическую характеристику грибковой сенсibilизации, обусловленной *Candida* spp., у больных acne vulgaris.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 107 больных acne vulgaris в возрасте от 14 до 35 лет (женского пола – 37, мужского – 70). Всем пациентам проводили клинические и микологические методы исследования. Клинические исследования заключались в установлении степени тяжести заболевания с применением классификации, предложенной Plewig G. & Kligman A.M. в 1994 г. Определение количественных содержаний IgG к антигену *Candida albicans*, общего IgE, ФНО-α в сыворотке крови проводили с помощью иммуноферментных тест-систем «Вектор-Бест» (Новосибирск). Контрольную группу составили 25 человек соответствующего возраста.

Микологические исследования осуществляли микроскопированием биосубстратов (слизистой оболочки полости рта, кожных чешуек, кала) и культурально – с использованием среды Сабуро, на которую засеивали патологический материал. Посевы инкубировали в термостате при +37 °С в течение 48 часов, затем выполняли учет количества дрожжевой биоты (Караев З.О. и др., 1984).

Фекалии в количестве 1 г переносили в пробирку с 9 мл физиологического раствора NaCl, эмульгировали, отстаивали в течение 5-10 минут для осаждения крупных частиц. Из полученного разведения 1:10

готовили разведения 1:100, высевая в них по 0,1 мл на чашку Петри. Учет количества дрожжевой биоты производили на 1 г фекалий.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistika V.55A с использованием критерия Шапиро-Уилка.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно классификации, предложенной Plewig G. & Kligman A.M. (1994), из 107 больных *acne vulgaris* I легкую степень тяжести диагностировали у 29, II среднюю степень – у 49 и III – тяжелую степень – у 29. Давность заболевания: до 1 года – у 16 (14,1%) пациентов, 1-5 лет – у 52 (48,6%) и более 5 лет – у 33 (30,8%). Из анамнеза известно, что из 107 больных *acne vulgaris* 74 (69,2%) пациента для лечения основного заболевания применяли комплексную терапию – антибиотики системного действия (тетрациклинового ряда), топические ретиноиды в сочетании с топическими антибиотиками (эритромицин, клиндамицин) в течение 21-45 дней; 16 (14,9%) человек с тяжелыми формами AV – системные ретиноиды (раккутан) в течение 2-3 месяцев, 11 (10,3%) – монотерапию с топическими ретиноидами и 6 (5,6%) (при тяжелых формах AV) – системные глюкокортикостероиды. Из перенесенных заболеваний почти все из 107 пациентов болели ОРВИ, 19 – вирусным гепатитом А и у 9 – была аппендэктомия. Диагностировали следующие сопутствующие заболевания: ЖКТ – у 73 человек, щитовидной железы – у 59, гипохромную анемию – у 46, мочеполовой системы – у 11, аллергические (ринит, конъюнктивит, бронхит) – у 17.

При микологических исследованиях биосубстратов организма 107 больных AV у 94 выявили *Candida* spp., что составило 87,8%; в наибольшем количестве в кишечнике – у 51 больного (54,3%), на слизистой оболочке полости рта – у 43 (45,7%). На коже туловища микромицеты не обнаруживали.

По результатам ИФА-исследования, в сыворотке крови у 94 больных AV отмечали повышенную чувствительность организма к *Candida* spp. у 72, что составило 76,6% (табл. 1).

Таблица 1.

Показатели уровней IgG к *Candida* и общего IgE в сыворотке крови у больных *acne vulgaris*

Показатели	IgG к <i>Candida</i> (Пг/мл)	IgE (МЕ/мл)	Обсемененность кишечника (КОЕ/г)
Здоровые, N=25	0,2±0,03	72,1±1,1	179,3±17,04
Больные AV с микогенной сенсиб., N=72	0,5±0,02*	155,9±3,7*	34282,54±2774,014*
Больные AV без микоген. сенсиб., N=22	0,17±0,01	105,6±3,3*	1722,5±312,5*

* - показатель достоверности по отношению к здоровым лицам (P<0,05)

Как видно из таблицы, у больных AV с повышенной чувствительностью к *Candida* уровень общего IgE находился в 2,2 раза выше, по сравнению с показателями у здоровых лиц, и составлял 155,9±3,7 МЕ/мл (P<0,05), что свидетельствовало о развитии микоген-

ной сенсibilизации в организме.

Отметим, что у 22 из 94 больных IgG к *Candida* был в пределах показателей здоровых лиц – 0,17±0,01 пг/мл (P>0,05), а уровень общего IgE составлял 105,6±3,3 МЕ/мл, что в 1,5 раза превышало показатели у здоровых лиц и имело достоверный статистический характер (P<0,05).

По данным из научной литературы, гиперпродукция общего IgE, возможно, связана с воздействием белковой фракции цитоплазмы клетки *Candida* spp., которые способны индуцировать и выявлять реактивные IgE- и IgG-антитела, а кислые гликопротеины – IgG-антитела, индуцированные *C. albicans* [1; Елинов Н.П.//Проблемы медицинской микологии. – 2002. – №4]. Отметим, что в группе больных с микогенной сенсibilизацией из 72 пациентов у 13 (13,8%) отмечали сопутствующую аллергическую патологию органов дыхания (ринит, конъюнктивит), тогда как в группе больных без микогенной сенсibilизации атопию наблюдали у 4 (4,3%) человек в стадии клинической ремиссии.

Сенсibilизация к антигенам *Candida* spp. и продуктам их метаболизма развивается как на фоне инвазивного процесса, так и самостоятельно в результате колонизации и персистенции этих грибов в желудочно-кишечном тракте, а также многократного попадания в организм частиц и продуктов их метаболизма при вдыхании в условиях производства [Соболев, 2002].

Так, при микологическом исследовании биосубстратов кишечника у больных *acne vulgaris* выявили высокую обсемененность кишечника *Candida* spp., что составило, в среднем, 36005 ±3086,5 КОЕ/г (P<0,05) и в 200,8 раз превышало показатели обсемененности кишечника у здоровых лиц. Однако в группе пациентов с микогенной сенсibilизацией обсемененность кишечника *Candida* spp. была 34282,54±2774,014 КОЕ/г и в 19,9 раз превышала показатели больных AV без микогенной сенсibilизации.

В группе пациентов с AV без микогенной сенсibilизации колонизация *Candida* spp. превышала в 9,6 раз показатели здоровых лиц, что подтверждало *Candida*-носительство в кишечнике организма.

По данным [1], в регуляции антифунгальной резистентности важную роль играют провоспалительные цитокины и, в первую очередь, медиаторы, влияющие на функциональную активность нейтрофилов. При этом большое значение имеет фактор некроза опухоли, который принимает участие в локализации возбудителей в барьерных тканях.

Так, при исследовании показателей ФНО-α у больных *acne vulgaris* выявили его достоверное повышение – в 7,8 раз, по сравнению с показателями у здоровых лиц, что составило, в среднем, 31,3±0,4 пг/мл (P<0,05) (табл. 2).

Таблица 2.

Состояние показателя ФНО-α у больных аспе vulgaris с учетом степени тяжести заболевания

Показатели	Здоровые	Общая группа больных AV	Легкая степень тяжести	Средняя степень тяжести	Тяжелая степень тяжести
	N=26	N=45	N=15	N=17	N=13
ФНО-α, пг/мл	4,01±0,31	31,3±0,4*	35,1±0,3*	27,5±0,6*	31,2±0,3*
Обсемененность кишечника <i>Candida</i> spp., КОЕ/г	179,3±17,04	34282,54±2774,014*	14668,3±2919,6*	42763,9±2830,7*	45415,4±2571,7*

* - показатель достоверности по отношению к здоровым лицам (P<0,05).

Согласно Talluri G., Marella V.K. et al. (1999), иммунный ответ к *Candida* с преобладанием синтеза противовоспалительных цитокинов, в частности ФНО-α, может способствовать персистенции гриба в организме.

Отметим, что концентрация ФНО-α возрастала при всех степенях тяжести заболевания (табл. 2), однако наиболее высокий уровень ФНО-α (35,1±0,3 пг/мл) наблюдали при легкой степени тяжести, а при средней и тяжелой степенях он имел тенденцию к снижению, но находился на высоких уровнях и имел статистически достоверный характер.

Сопоставляя полученные данные с показателями колонизации *Candida* spp. в кишечнике у больных аспе vulgaris, установили, что при легкой степени тяжести заболевания обсемененность кишечника грибами составляла 14668,3±2919,6 КОЕ/г, что 8,2 раза превышало показатели у здоровых лиц.

Тогда как у больных со средней и тяжелой степенями уровень колонизации *Candida* spp. возрастал в более 40·10³ КОЕ/г (P<0,05) при высокой концентрации ФНО-α – 27,5±0,6 пг/мл и 31,2±0,3 пг/мл соответственно (P<0,05), что способствовало размножению и увеличению патогенных свойств этих грибов.

Установили, что у больных аспе vulgaris имеют место высокая обсемененность *Candida* spp. на фоне повышения уровня ФНО-α, обуславливающие нарушение стимуляции функциональной активности нейтрофилов и снижение фагоцитоза *Candida* spp.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных аспе vulgaris отмечена микогенная сенсibilизация, характеризующаяся высокой обсемененностью кишечника грибами рода *Candida* на фоне гиперпродукции общего IgE и повышения ФНО-α, имеющего декомпенсаторный характер.

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Караев З.О., Лебедева Т.Н. Патогенез кандидоза и аллергии к грибам рода *Candida*. – Баку, 2007. – 215 с.
2. Исанбаева Р.И. Разработка комплексного метода лечения угревой болезни с учетом состояния вегетативной нервной системы, эндокринного статуса и микробиоценоза кишечника: Автореф. дис... канд. мед. наук. – Ташкент, 2008. – 24 с.
3. Мавлянова Ш.З. Клинико-иммунологическая характеристика микотических поражений кожи и слизистых оболочек. – Ташкент., 2004. – 34 с.
4. Молочков В.А., Шишкова М.В., Корнева Л.В. Комплексное лечение вульгарных угрей // Рос. журн. кож. и вен. болезней. – 2004. – №2. – С. 61-63.
5. Мавлянова Ш.З., Хакимов Д.Р. Роль *Candida* spp. в клиническом течении аспе vulgaris // Проблемы медицинской микологии. – СПб. – 2013. – Т.15, №2. – С. 37-39.

Поступила в редакцию журнала 23.01.2015

Рецензент: В.Г. Корнишева

ИССЛЕДОВАНИЕ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ОНИХОМИКОЗАХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ГЕМАТОФЛОУ

¹ Зорин А.Н. (клинический миколог)*, ² Анисимова Е.Н. (зав. кафедрой), ² Савченко А.А. (зав. кафедрой), ³ Борисов А.Г. (в.н.с.), ¹ Катцына Г.И. (главный врач)

¹ Красноярский краевой кожно-венерологический диспансер №1; ² Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (кафедра клинико-лабораторной диагностики ИПО и нормальной физиологии); ³ НИИ медицинских проблем Севера (лаборатория клеточно-молекулярной физиологии и патологии), Красноярск, Россия

©Коллектив авторов, 2015

В статье представлены данные комплексного клинико-иммунологического исследования больных микозами и онихомикозами. Показан спектр патогенных грибов, являющихся причиной заболевания. Выявлены направленные изменения концентрации иммунологических клеток, принимающих непосредственное участие в процессе борьбы организма с микотической инфекцией. Отмечено достоверное снижение концентрации Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, а также изменение соотношения субпопуляций моноцитов в пользу классических. Уровень снижения концентрации иммунологических клеток в крови зависит от локализации очагов поражения.

Ключевые слова: иммунитет, онихомикоз, Cytodiff, Hematoflow

THE STUDY OF CELLULAR IMMUNITY IN ONYCHOMYCOSIS WITH USE OF HEMATOFLOW METHOD

¹ Zorin A.N. (clinical mycologist), ² Anisimova E.N. (head of the chair), ² Savchenko A.A. (head of the chair), ³ Borisov A.G. (leading scientific collaborator), ¹ Kattsyna G.I. (chief physician)

¹ Krasnoyarsk Regional Skin-Venereal Dispensary №1; ² Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voyno-Yasenetsky (Chair of clinical-laboratory diagnostics and normal physiology);

* Контактное лицо: Зорин Александр Николаевич, e-mail: Zorina.o.a@mail.ru

³Research Institute of Medical Problems of the North (laboratory of cellular and molecular physiology and pathology), Krasnoyarsk, Russia

©Collective of authors, 2015

Results of comprehensive clinical and immunological studies of patients with mycotic infections and onychomycosis have been presented in the article. It was shown a range of pathogenic fungi, which is the etiological cause of the disease. Identified directional changes in the concentration of immunological cells, participating directly in the process of the body's fight against mycotic infection. Significant decrease in the concentration of T- and B-lymphocytes, monocytes, as well as the change in the ratio of subpopulations of monocytes in favor of a classic has been shown. The reduction in the concentration of immune cells in the blood depended on the localization of lesions.

Key words: Cytodiff, Hematoflow, immunity, onychomycosis

ВВЕДЕНИЕ

Грибковые инфекции являются важной проблемой клинической медицины. В работе Климов Н.Н. и соавторов показано, что возбудители микозов многочисленны, и вызываемые ими заболевания весьма разнообразны [1]. Особого внимания заслуживает проблема микозов стоп с поражением ногтевых пластинок, выявляемая у 20-55% больных микозами, особенно – среди жителей городов. Но если эпидемиологические исследования, в той или иной мере, достаточно освещены в специализированных изданиях, то публикаций, касающихся иммунологических исследований поверхностных микозов, недостаточно [2].

В исследованиях [3, 4] приведены данные о состоянии местного иммунитета при хроническом кандидозе. В публикациях [5, 6] отражены изменения клеточного и гуморального иммунитета при микозах и онихомикозах стоп, микроспории.

Салимов Б.М. [7] отмечает подавление активности клеточного звена иммунитета при микозах стоп, стоп и кистей, что выражается в уменьшении количества CD3-лимфоцитов (Т-общих) и их субпопуляций – CD8 (Т-супрессоров) и CD4 (Т-хелперов), иммунорегуляторного индекса, абсолютного и относительного количества лимфоцитов. Нарушения неспецифических факторов защиты проявлялись выраженным снижением функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов. Иммунологические нарушения зависели от длительности и клинической формы микозов стоп. На роль иммунной системы в прогрессировании микотической инфекции указывают и другие авторы [8].

Исследование иммунного статуса традиционно включает в себя ряд тестов, направленных на изучение отдельных звеньев иммунной системы. В последние годы иммунофенотипирование клеток периферической крови, оценку клеточного звена иммунитета (установление субпопуляций лимфоцитов и их функционального состояния), фагоцитарную активность выявляют с помощью метода лазерной проточной цитометрии. Одно из основных преимуществ данного метода – определение новых типов

клеток, которые не могли быть идентифицированы с помощью стандартных морфологических методов [9]. Использование моноклональных антител, конъюгированных с различными флуорохромами, привело к развитию многопараметрового анализа и значительно упростило работу специалистов в диагностике различных нарушений иммунной системы.

Появление новых направлений в проточной цитометрии, например, таких как недавно представленный американской компанией Beckman Coulter метод Nematoflow, открывает широкие перспективы для дальнейшей идентификации клеток и дает возможность принимать адекватные решения по лечению выявленных патологических изменений [10].

Цель нашего исследования – оценка скрининговых показателей клеточного иммунитета у больных с микозами, онихомикозами стоп и кистей/стоп с помощью метода Nematoflow (по-греч. *haima* – кровь, по-англ. *flow* – течение).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

1. Пациенты и образцы

В КГБУЗ «Красноярский краевой кожно-венерологический диспансер №1» обследовали 42 больных с микозами, онихомикозами стоп и кистей/стоп до назначения им системной антифунгальной терапии. Основанием для включения пациентов в исследование была постановка диагноза на основании клинической картины заболевания и лабораторных данных – положительной микроскопии с 10% КОН и ростом культур гриба на специальных питательных средах. Критерий исключения – наличие у пациентов сопутствующих хронических заболеваний.

Группу контроля составили 24 здоровых донора, прошедших обследование в Красноярском краевом центре крови №1.

Материалом для проведения иммунологического исследования служили образцы гепаринизированной крови. Забор крови проводили из локтевой вены в утренние часы (с 8 до 10), через 12 часов после последнего приема пищи, в условиях физического и психического покоя. Материал забирали с помощью вакуумных пробирок (BD Vacutainer с литий гепарином, фирмы BD Diagnostics, США). Исследование проводили не позднее 4 часов после взятия крови.

Все обследованные лица были проинформированы о проведении исследования и подтвердили свое желание участвовать, подписав информированное согласие установленного образца.

2. Методика Nematoflow

Для определения дифференцировки лейкоцитов образцы крови проанализировали с помощью автоматического гематологического анализатора (Sysmex: XE-5000), а также проточного цитометра (Beckman Coulter: FC500) с использованием предварительно смешанного красителя (Cytodiff). Краситель (Cytodiff) включает в себя следующие антитела: CD36-FITC, CD2-PE, CD294-PE, CD19-ECD, CD16-

PC5 и CD45-PC7. На данной панели лейкоциты подразделены на 16 популяций (Рис 1).

(F1) [NOT (CD45-) OR (CD19+)] 00000094 008.LMD : Legend	% Gated	Number
Color		
Lymph.B	1,03	426
Lymph.T.CD16-	29,8	12295
Lymph.T&NK.CD16+	4,24	1751
Lymph.T&NK	34,05	14046
Lymph.Total	34,08	14472
Mono.CD16-	6,14	2534
Mono.CD16+	0,26	108
Mono.Total	6,4	2642
Imm.Gran	0,13	54
Eosino.Total	3,15	1301
Neutro.Mature	53,96	22261
Neutro.Total	54,09	22315
Blast.B	0,02	8
Blast.T	0	0
Blast.M	0,01	5
Blast.N	0,11	47
Baso.Total	1,12	464
Total WBC	100	41254

Рис. 1. В-лимфоциты, CD16-Т-лимфоциты, CD16 + Т-лимфоциты, Т- и NK-лимфоциты, все лимфоциты, классические моноциты (CD16- моноциты), не классические моноциты (CD16 + моноциты), все моноциты, незрелые гранулоциты, все эозинофилы, зрелые нейтрофилы, все нейтрофилы, бластные В-клетки, бластные Т-клетки, бластные нейтрофилы, бластные моноциты, все бластные клетки, все базофилы

Анализ проводили в соответствии с инструкцией изготовителя: 100 мкл цельной крови окрашивали 10 мкл красителя (Cytodiff) и инкубировали в течение 20 мин при комнатной температуре. Эритроциты разрушались при помощи лизирующего раствора (VersaLyse; Beckman Coulter) в ходе повторной инкубации в течение 15 мин. Оценка результатов анализа происходила автоматически благодаря специальному программному обеспечению (Beckman Coulter), а также автоматически настраиваемому протоколу, специально предназначенному для работы с красителем (Cytodiff).

3. Статистический анализ

Полученные данные обрабатывали с помощью специальной программной системы STATISTICA 8.0. Оценку различий между независимыми выборками осуществляли непараметрическим критерием Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Больные микозом, онихомикозом, в зависимости от локализации поражения, были разделены на две группы: 1 группа – пациенты с микозами, онихомикозом стоп (n=32), 2 группа – с онихомикозом кистей/стоп (n=10).

Поражение ногтевых пластин при микозе, онихомикозе стоп: 1/2 – у 62% больных, 10 – у 21%, кистей/стоп 9/20 – у 75%. Наличие онихомикоза в прошлом отмечали 33% пациентов: стоп – 24%, кистей/стоп – 75%. Сроки заболевания, о которых сообщали больные, были субъективными и не всегда соответствовали объективному клиническому поражению: при онихомикозе стоп – от 1 до 20 лет, онихомикозе кистей/стоп – от 5 до 16 лет.

Диагноз микоза, онихомикоза был подтвержден микроскопическим исследованием фрагментов по-

врежденной ногтевой пластинки в нативном препарате с 10% раствором КОН в 100% случаев. Рост культуры гриба на специальных средах, содержащих углеводы (среда Сабуро, картофельный агар с глюкозой, картофельно-морковный агар, среда ДТМ, среда Чапека-Докса, хромогенные среды), отмечали только у 64% обследованных лиц.

Спектр выявленных микромицетов: дерматомицеты – *Triphophyton* spp. (2), *T. rubrum* (2), *T. interdigitale* (2), *Microsporium canis*; нитчатые недерматомицеты – *Aspergillus niger*, *Alternaria* spp., *A. alternata*, *Penicillium* spp. (3); дрожжи – *Candida albicans* (7), *C. glabrata* (5), *C. parapsilosis* (2), *Exophiala dermatitidis*, *Geotrihum* spp., *Rhodotorula* spp. (2), *Trichosporon* spp. (2). Сочетанную микотическую инфекцию (два возбудителя) установили у 6 больных онихомикозом стоп.

На основании проведенного исследования по методике Nematoflow у пациентов с онихомикозами (1 и 2 группы), по сравнению с третьей контрольной группой (здоровые доноры) выявили количественные и качественные изменения в составе иммунокомпетентных клеток.

У больных онихомикозами в обеих группах отмечали абсолютное снижение общего количества лимфоцитов, Т-лимфоцитов ($p=0,0001$) и В-лимфоцитов ($p=0,002$), что может быть показателем недостаточности функционирования иммунной системы в целом (табл.).

Таблица

Количественные и качественные изменения в составе иммунокомпетентных клеток у пациентов трех групп

	Контроль (n=24)	Группа 1 (n=32)	Группа 2 (n=10)
Лимфоциты, %	37,9	33,79 *	38,93 *
Лимфоциты, абс.	2,22	1,64 *	1,95 *
Т-лимф, %	74,07	75,39 ***	79,21 ***
Т-лимф, абс.	1,72	1,19 *	1,48 *
В-лимф, %	11,49	9,57 *	6,9 *
В-лимф, абс.	0,26	0,12 *	0,16 *
Пред. В-лимф, %	0,05	0,02 *	0,02 *
Моноциты, %	8,82	7,32 *	6,81 **
Моноциты, абс.	0,52	0,35 *	0,39 *
Моноциты классические, %	93,46	96,50 *	97,35 *
Моноциты неклассические, %	6,54	3,49 *	2,65 *
Соотношение моноциты классич./ моноциты неклассич.	14,3	27,64 *	36,73 *

Группа 1 – пациенты с микозами, онихомикозами стоп; группа 2 – пациенты с онихомикозом кистей/стоп; * - сравнение групп с контролем ($p < 0,05$); ** - сравнение групп между собой ($p < 0,05$).

Статистически достоверное снижение абсолютного количества Т-лимфоцитов в крови является признаком недостаточности клеточного иммунитета у пациентов с онихомикозами.

Со стороны В-клеточного звена иммунитета отмечали снижение не только абсолютного, но и относительного количества В-лимфоцитов ($p=0,04$), а также уменьшение количества предшественников В-лимфоцитов ($p=0,0004$). Выявленные изменения можно расценить как нарушение образования антителопродуцирующих клеток и снижение выработки специфических антител у пациентов с онихомикоза-

ми.

Иммунодефицитное состояние, обусловленное снижением количества Т- и В-лимфоцитов в периферической крови, может быть одной из причин развития и прогрессирования микотической инфекции.

Основной компонент первого барьера защиты организма от инфекционных агентов – клетки моноцитарного происхождения. Большинство моноцитов крови (90-95%) оставляют классические моноциты, и именно им свойственны высокие фагоцитарная и бактерицидная активности. Классические моноциты рассматривают как предшественников воспалительных макрофагов [10]. Мы зафиксировали достоверное снижение относительного ($p=0,008$) и абсолютного ($p=0,00007$) количества моноцитов у пациентов с микозами, онихомикозами. Важным фактором было изменение соотношения классических и неклассических моноцитов ($p=0,0001$). В течение воспаления и системной инфекции у человека количество «неклассических» моноцитов эффективно возрастает. Помимо специфических, для моноцитов на их мембране также находятся рецепторы, специфичные для каждого класса иммуноглобулинов (Fc) и для фракций активированного комплемента (CR1, CR3, CR4). При этом Fc-рецепторы опосредуют антителозависимую клеточную цитотоксичность, имеющую определенное значение при микотических инфекциях. Роль резкого снижения количества неклассических моноцитов у пациентов с микозами, онихомикозами (по сравнению с контрольной группой) и изменения соотношения между популяциями моноцитов в патогенезе этих заболеваний требует дальнейшего изучения.

При сравнении групп пациентов с микозами, онихомикозами стоп и онихомикозами кистей/стоп наблюдали определенные отличия в концентрации иммунокомпетентных клеток в зависимости от локализации зоны поражения (табл.).

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования у всех пациентов с онихомикозами отмечали снижение концентрации лимфоцитов и моноцитов в периферической крови больных, что может быть показателем недостаточности функционирования иммунной системы при данном виде патологии. Возникновение и развитие клинических проявлений микозов стоп, онихомикозов зависят не только от вирулентности возбудителя, но и от состояния иммунной системы макроорганизма.

ВЫВОДЫ

1. В ходе исследования нами были выявлены и описаны изменения, связанные с общим состоянием иммунной системы организма больных онихомикозами различной локализации. Показано, что снижение количества активно задействованных в процессе борьбы с данной инфекцией иммунокомпетентных клеток достоверно как для микозов, онихомикозов стоп, так и для онихомикозов кистей/стоп.

2. В связи с наличием изменений в иммунной системе у пациентов с онихомикозами необходимо рассмотреть вопрос о возможной целесообразности введения в комплекс лечения иммунокорректирующих средств.

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Климко Н.Н., Козлова Я.И., Хостелиди С.Н. и др. Распространенность тяжелых и хронических микотических заболеваний в Российской Федерации по модели life program// Проблемы медицинской микологии. – 2014. – Т.16,№1. – С. 3-8.
2. Васильева Н.В., Разнатовский К.И., Котрехова А.Л. и др. Этиология онихомикоза стоп в г. Санкт-Петербурге и г. Москве. Результаты проспективного открытого многоцентрового исследования // Проблемы медицинской микологии. – 2009. – Т.11,№2. – С. 14-18.
3. Шабашова Е.В. Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек и иммуногенетические механизмы врожденной чувствительности макроорганизма к *Candida* spp. //Проблемы медицинской микологии. – 2012. – Т.14,№4. – С. 20-28.
4. Шабашова Е.В., Учеваткина А.Е., Фролова Е.В. и др. Иммуногенетические и клинические варианты хронического кандидоза кожи и слизистых оболочек //Проблемы медицинской микологии. – 2013. –Т.15,№2. – С. 137-138.
5. Абидова З.М., Икрамова Н.Д. Иммунокорректирующая терапия больным микозом стоп с применением Вобензима//Проблемы медицинской микологии. – 2010. – Т.12,№1. – С.15-19.
6. Абидова З.М., Карабаева И.Т., Извекова О.В. Состояние иммунной реактивности у больных микроспорией. //Проблемы медицинской микологии. – 2012. – Т.14,№4. – С. 20-23.
7. Салимов Б.М. Эпидемиология, некоторые вопросы патогенеза и совершенствования терапии онихомикоза: Автореф. дис...к.м.н. – Душанбе, 2009. – 24 с.
8. Rotani L. Immunity to fungal infections// Nat. Rev. Immunol. – 2011. – Vol.11. – P. 275-288.
9. Хайдуков С.В., Зурочка А.В. Проточная цитометрия как современный метод анализа в биологии и медицине// Мед. Иммунология. – 2007. – Т. 9, №4-5. – С. 373-378.
10. Jo Y, Kim S.H., Koh K, et al. Reliable, accurate determination of the leukocyte differential of leukopenic samples by using Hematoflow method /// Korean. J. Lab. Med. – 2011. – Vol. 31. – P. 131-137.

Поступила в редакцию журнала 29.01.2015

Рецензент: Т.В. Медведева



СОСТОЯНИЕ ЦИТОКИ- НОВОГО СТАТУСА У ИММУНОКОМПРОМЕТИ- РОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С КАНДИДОЗОМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

**Мавлянова Ш.З. (руководитель отдела)*,
Тилавбердиев Ш.А. (руководитель
научного гранта), Азизова Н.Н. (н.с.)**

Республиканский специализированный научно-
практический медицинский центр дерматологии и
венерологии МЗ РУз, г. Ташкент, Узбекистан

© Коллектив авторов, 2015

В статье приведены результаты клинико-микологических и иммунологических исследований кандидоза слизистой оболочки полости рта у 36 иммунокомпрометированных больных. Показано, что при изученных нозологических формах заболевания у пациентов с иммунодефицитным состоянием в сыворотке крови имеет место нарушение показателей цитокинового статуса. При акантолитической пузырчатке и лимфоме кожи наблюдали снижение количества провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α , а при гемобластозах – провоспалительного (ФНО- α) и противовоспалительного цитокина (ИЛ-4).

Ключевые слова: гемобластозы, иммунология, кандидоз слизистой оболочки полости рта, лимфома кожи, пузырчатка, цитокины

CYTOKINES' STATUS IN IMMUNO-COMPROMISED PATIENTS WITH ORAL MUCOSA CANDIDOSIS

**Mavlyanova Sh.Z. (head of the department),
Tilavberdiev Sh.A. (head of research grant),
Azizova N.N. (scientific collaborator)**

Republican Specialized Scientific-Practical Medical
Center of Dermatology and Venereology of MH of RUz,
Tashkent, Uzbekistan

© Collective of authors, 2015

Results of clinical mycologic and immunologic investigations of oral mucosa candidosis in 36 immuno-compromised patients have been presented in the article. It has been shown, that in the studied nosological forms of the disease in patients with immunodeficiency state in the serum has been a violation of cytokine status indicators. Reduction of number of pro-inflammatory cytokines such as IL-1 β (interleukin) and TNF- α , (tumor necrosis factor), and in hemoblastosis - both pro-inflammatory TNF- α , and anti-inflammatory cytokin (IL-4) were observed in dermatologic diseases – in pemphigus acantholytic and skin lymphoma.

Key words: candidosis of oral mucosa, cytokines, immunology, hemoblastosis, lymphoma of the skin, pemphigus acantholytic

* Контактное лицо: Мавлянова Шахноза Закировна, e-mail: shahnoza.mavlyanova@yandex.ru

Известно, что состояние иммунной системы организма в определенной степени определяет клиническую картину заболевания. Дисбаланс в системе иммунитета может возникать вследствие заболеваний, при которых накапливаются продукты, подавляющие иммунный ответ [1-4]. Эффективная защита макроорганизма на всех этапах микотического процесса обеспечивается факторами клеточного и гуморального иммунитета. Взаимосвязь между иммунитетом и кандидозом носит весьма сложный характер: кандидоз может быть как следствием, так и причиной иммунологической недостаточности, которая способствует генерализации инфекции [5, 6].

Большое значение в регуляции противогрибковой резистентности принадлежит провоспалительным и противовоспалительным цитокинам, в первую очередь, медиаторам, оказывающим влияние на функцию нейтрофилов и макрофагов. Немаловажную роль при этом играют интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкин-4 (ИЛ-4) и фактор некроза опухоли (ФНО- α).

Цель исследования – изучение состояния цитокинового статуса у иммунокомпрометированных больных с кандидозом слизистой оболочки полости рта.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовали 36 больных с кандидозом слизистой оболочки полости рта в возрасте от 27 до 53 лет. По нозологии основного заболевания: 20 пациентов – с гемобластозами, 9 – с акантолитической пузырчаткой и 7 – с лимфомой кожи. У всех больных проводили клинические, микологические и иммунологические исследования. В микологические исследования включали микроскопирование патологического материала и культуральное исследование биосубстратов слизистой оболочки полости рта. Отделяемое слизистой оболочки полости рта предварительно обрабатывали в 20% растворе КОН. Покрывали покровным стеклом, затем слегка подогревали над пламенем горелки. Через 20-30 минут просветленный препарат микроскопировали. Для культурального исследования отделяемое слизистой оболочки полости рта собирали тампоном, который вносили в сухую стерильную пробирку с 2 мл жидкой питательной среды. Использовали среду Сабуро, на которую засеивали патологический материал. Посевы инкубировали в термостате при +37 °С в течение 48 часов, затем проводили учет количества дрожжевой биоты (Караев З.О. и др., 1984).

Цитокины в сыворотке крови выявляли методом иммуноферментного анализа (ИФА) в лаборатории иммуноцитокринов Института иммунологии АН РУз. Для определения цитокинов использовали тест-системы, разработанные в ГосНИИ ОЧБ (СПб).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У больных с гемобластозами в 15 (75,0%) случаях клиническая картина кандидоза слизистой оболочки

полости рта имела острое и в 5 (25%) – хроническое течение; с акантолитической пузырчаткой: в 7 (77,7%) случаях отмечали острое и в 2 (22,2%) – хроническое течение; с лимфомой кожи: в 2 (28,6%) – острое и в 5 (71,4%) – хроническое течение.

При микологическом исследовании в биосубстратах слизистой оболочки полости рта выявили почкующиеся формы *Candida* spp. и сплошной рост колонии *Candida* на чашке Петри. Полученные результаты микологических исследований были показателем развития кандидоза слизистой оболочки полости рта.

При исследовании установили (табл. 1), что в сыворотке крови у больных гемобластозами до начала лечения имело место достоверное снижение уровня ИЛ-4 ($p < 0,01$) и ФНО- α ($p < 0,05$), по сравнению с показателями в контрольной группе, которые, в среднем, равнялись $0,83 \pm 0,09$ пг/мл и $2,17 \pm 0,17$ пг/мл соответственно, в контроле – $1,90 \pm 0,28$ пг/мл и $14,50 \pm 5,54$ пг/мл. У больных данной группы содержание ИЛ-1 β в сыворотке крови было значительно повышено, по сравнению с таковыми у лиц в контрольной группе ($p < 0,01$), что подтверждало развитие общего воспалительного процесса, связанного с основным заболеванием.

У больных гемобластозами, осложненными кандидозом слизистой оболочки полости рта, в крови наблюдали дисбаланс цитокинового статуса, выражающегося дефицитом ИЛ-4 и ФНО- α (табл.1), а содержание ИЛ-1 β в сыворотке крови было значительно повышено, по сравнению с показателями в контрольной группе ($p < 0,01$), что являлось показателем развития общего воспалительного процесса, связанного с основным заболеванием.

Таблица 1

Показатели цитокинового статуса в крови у больных гемобластозами (M \pm m)

Цитокины (пг/мл)	Контрольная группа n=24	Больные гемобластозами n=20	
		До лечения	В процессе полихимиотерапии
ИЛ-1 β ,	$1,60 \pm 0,07$	$3,56 \pm 0,64^{**}$	$1,06 \pm 0,18^{***}$
ИЛ-4	$1,90 \pm 0,28$	$0,83 \pm 0,09^{**}$	$0,60 \pm 0,07^{***}$
ФНО- α	$14,50 \pm 5,54$	$2,17 \pm 0,17^*$	$1,46 \pm 0,15^*$

Примечание: p – достоверность данных по отношению к контролю; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

Известно, что интерлейкин-1 β продуцируется, в основном, макрофагами после антигенной стимуляции, индуцирующей острофазное воспаление. Тенденция повышения уровня ИЛ-1 β характеризует развитие общего или местного проявления воспалительного процесса. Снижение уровня в крови ИЛ-4 и ФНО- α отражает развитие несостоятельности системы защиты организма.

В зависимости от применения полихимиотерапии клеточная реакция имела своеобразный характер.

Как следует из таблицы 1, содержание ИЛ-1 β в процессе проведения полихимиотерапии статистически достоверно снижалось по сравнению с показателями в контрольной группе ($p < 0,01$). Уровни

ИЛ-4 и ФНО- α значительно снизились. Это служит показателем того, что полихимиотерапия у больных данной группы оказывает подавляющее действие на выработку цитокинов.

При изучении уровня цитокинов у больных с кожными заболеваниями – акантолитической пузырчаткой и лимфомой кожи, осложненных кандидозом слизистой оболочки полости рта, показано (табл.2), что в данной группе пациентов (при поступлении) в сыворотке крови концентрация ФНО- α , по сравнению с контролем, статистически достоверно снижалась ($p < 0,01$) и, в среднем, равнялась $3,65 \pm 0,36$ пг/мл против $14,50 \pm 5,54$ пг/мл в норме. Содержание ИЛ-1 β было снижено, а уровень ИЛ-4 повышен, однако полученные данные были недостоверными.

Таблица 2

Показатели цитокинового статуса в крови у больных пузырчаткой и лимфомой кожи (M \pm m)

Цитокины (пг/мл)	Контрольная группа, n=24	Больные акантолитической пузырчаткой, n=9	Больные лимфомой кожи, n=7
ИЛ-1 β	$1,60 \pm 0,07$	$1,38 \pm 0,07$	$1,33 \pm 0,09^*$
ИЛ-4	$1,90 \pm 0,28$	$2,31 \pm 0,16$	$2,18 \pm 0,14$
ФНО- α	$14,50 \pm 5,54$	$3,65 \pm 0,36^*$	$3,36 \pm 0,31^{**}$

Примечание: p – достоверность данных по отношению к контролю; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

Нами установлено, что при кандидозе слизистой оболочки полости рта у больных акантолитической пузырчаткой заболевание протекает на фоне нарушения цитокинового статуса организма, которое выражается снижением уровня цитокина ФНО- α и ИЛ-1 β и повышением содержания ИЛ-4.

Как следует из таблицы 2, у больных лимфомой кожи, осложненной кандидозом слизистой оболочки полости рта, до начала лечения в сыворотке крови имело место достоверное снижение концентрации ИЛ-1 β ($1,33 \pm 0,09$ пг/мл) и ФНО- α ($3,36 \pm 0,31$ пг/мл) по отношению к показателям здоровых лиц ($1,60 \pm 0,07$ пг/мл и $14,50 \pm 5,54$ пг/мл соответственно), а содержание ИЛ-4 было склонно к повышению ($p > 0,05$).

Таким образом, при изученных нозологических формах заболеваний у пациентов с иммунодефицитным состоянием, в сыворотке крови имеет место нарушение показателей цитокинового статуса. При дерматологических заболеваниях, в частности, акантолитической пузырчатке и лимфоме кожи, происходило снижение количества уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ФНО- α), а при гемобластозах – провоспалительного (ФНО- α) и противовоспалительного цитокина (ИЛ-4).

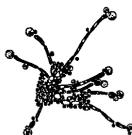
Изученные цитокины (ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-4) участвуют в стимуляции клеточных и гуморальных иммунных реакций. При данных заболеваниях установлено изменение цитокинового статуса, что указывает на нарушение функциональной активности иммунокомпетентных клеток, в результате чего создаются благоприятные условия для развития кандидозной инфекции.

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. *Гасанова Ф.М., Караев З.О.* Естественная резистентность слизистых оболочек полости рта у больных оральным кандидозом и кандиданосителей //Проблемы медицинской микологии. –2008. – Т.10, №2. – С.11-13.
2. *Караев З.О., Лебедева Т.Н.* Патогенез кандидоза и аллергии к грибам рода *Candida*. –Баку: Тэбиб, –2007. –215 с.
3. *Караев З.О., Гасанова Ф.М.* Местный гуморальный иммунитет у больных кандидозом слизистых оболочек полости рта и кандиданосителей //Проблемы медицинской микологии. – 2008. – Т.10, №3. – С.9-11.
4. *Мавлянова Ш.З.* Клинико-иммунологическая характеристика микотических поражений кожи и слизистых оболочек: Дисс. ...докт. мед. наук. – Ташкент, 2004. – 246 с.
5. *Бурова С.А.* Лечение диссеминированного кандидоза с поражением слизистых оболочек //Современная микология в России. Тезисы докладов второго съезда микологов России. – М., 2008. –С. 483-484.
6. *Мавлянова Ш.З., Исмаилов А.И., Убайдуллаев А.А.* Опыт лечения кандидоза слизистой оболочки полости рта у больных с пузырчаткой «Румикозом» – генериком итраконазола //Проблемы медицинской микологии. – 2008. – Т.10, №2. – С. 61-63.

Поступила в редакцию журнала 05.03.2015

Рецензент: А.Е. Учеваткина



ВВЕДЕНИЕ

МИКОГЕННАЯ СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ И СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ЖИТЕЛЕЙ ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

**¹Аак О.В. (в.н.с.)*, ²Соболев А.В.
(профессор кафедры), ³Ермолова С.О.
(зав. отд.), ²Одинцова Т.С. (клинический
ординатор)**

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова: ¹НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина и ²кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии;

³Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия

©Коллектив авторов, 2015

В статье представлены результаты аллергологического обследования 218 больных с установленными диагнозом «бронхиальная астма». Было показано, что при смешанной сенсibilизации с микогенным компонентом достоверно выше степень бронхиальной обструкции и степень тяжести бронхиальной астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, микогенная аллергия, сенсibilизация

MYCOGENIC SENSITIZATION AND THE DEGREE OF GRAVITY OF BRONCHIAL ASTHMA IN THE LENINGRAD REGION INHABITANTS

**¹Aak O.V. (leading scientific collaborator),
²Sobolev A.V. (professor of the chair),
³Ermolova S.O. (head of the department),
²Odintsova T.S. (clinical intern)**

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov: ¹Kashkin Research Institute of Medical Mycology and ²Chair of Clinical Mycology, Allergology and Immunology; ³Leningrad Regional Hospital, St. Petersburg, Russia

©Collective of authors, 2015

The results of specific IgE determination in 218 patients with established diagnosis of bronchial asthma have been presented in the article. The comparison between fungal sensitized patients and common atopics revealed significant greater degree of bronchial obstruction and severity of asthma.

Key words: asthma, fungal allergy, sensibilization

* Контактное лицо: Аак Олег Владимирович,
тел.: (812) 303-51-40

50-е годы 20 века в индустриально-развитых странах были ознаменованы началом эпидемического роста заболеваемости бронхиальной астмой (БА), в том числе – возрастанием числа госпитализаций в 7 раз с пиком в 80-х годах, ростом смертности в 3 раза с пиком в 70-х годах [1]. В 90-х годах встревоженное научное сообщество организовало массовые эпидемиологические обследования взрослого населения (20-44 лет), в основном, в странах Европы – «Обследование респираторного здоровья Европейского Сообщества» (European Community Respiratory Health Survey – «ECRHS»), в котором в ходе первой фазы приняло участие 140 тыс. человек из 25 стран. Также под эгидой ВОЗ было предпринято самое массовое эпидемиологическое обследование детского населения (зарегистрированное весной 2005 г. в книге рекордов Гиннеса) – «Международное исследование астмы и аллергии у детей («ISAAC»)). В обследовании приняло участие 1,96 млн. детей из 105 стран по всему миру [2]. Оба исследования были проспективными, что помогло не только выявить глобальную распространенность астмы и атопии, но и определить изменения в распространенности астмы подобной симптоматики за примерно пятилетний период. В России также было проведено обследование детского населения в Москве и Новосибирске. В Новосибирске были проведены 2 фазы обследования по программе «ISAAC», которое продолжают и в настоящее время. Астма в детстве является фактором риска взрослой астмы, поэтому не удивительно, что при сравнении данных по распространенности симптомов заболевания у детей и взрослых в странах, где проходили оба обследования, выявили их тесную корреляцию [Pearce N., et al. // Eur. Respir. J. – 2000. – Vol.16].

В результате проведенных исследований было установлено снижение темпов роста заболеваемости, уменьшение клинической симптоматики в отдельных странах и даже регионах, например, в Европе [3]. В США, по данным официальной статистики, заболеваемость БА возросла с 7,3% в 2001 г. до 8,4% – в 2010 г. (25, 7 млн. чел) [4]. В РФ ситуация по заболеваемости менее определенная – с 2008 по 2012 г.г. в официальной статистике зарегистрировано около 1% больных БА [5, 6]. В то же время, в исследованиях в рамках программы «ISAAC» или по ее протоколу приведены величины, сравнимые со среднеевропейскими. Также была показана различная степень гиподиагностики для отдельных городов РФ [7, 8]. По мнению экспертов группы GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по бронхиальной астме), в настоящее время в мире БА страдают около 300 млн. человек, и следует в ближайшем будущем ожидать увеличение их числа в связи с продолжающейся урбанизацией [9].

Также во время выполнения глобальных эпидемиологических обследований большое внимание

уделяли факторам риска, из которых важнейшим является атопия (аллергия) [10]. По данным «ECRHS», доля атопиков среди пациентов с БА варьировала от 62,7% – для стран южной Европы до 80,6% – для региона Австралия/Южная Зеландия [Zureik M., et al. // Brit.Med.J. – 2002. – Vol.325]. Согласно американским исследованиям, в США влиянию атопии следует приписать 56,3% случаев заболевания [11]. При заболеваемости БА детей атопия широко варьировала от 0% в Анкаре (Турция) до 93,8% – в Гуаньчжоу (КНР). По результатам обработки данных был сделан вывод, что доля атопиков среди больных БА зависит от величины национального дохода на душу населения [12].

При исследовании экспозиции или сенсибилизации к отдельным аллергенам, по данным обследования взрослых и детей, отмечали значимую связь аллергенов грибов как с симптоматикой, так и с тяжестью БА [13; Zureik M., et al. // Brit.Med.J. – 2002. – Vol. 325].

Санкт-Петербург и Ленинградская область до сих пор остаются в стороне от эпидемиологических исследований БА, факторов риска заболевания и их роли в его патогенезе. Поэтому необходимо приветствовать все исследования, проводимые научными коллективами в этом направлении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 218 больных с установленным диагнозом БА обоего пола в возрасте 18-88 лет (средний – 44,8 лет), которые проходили лечение в стационаре Ленинградской областной клинической больницы на отделении пульмонологии и были направлены на аллергообследование в микологическую клинику НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина в связи с подозрением на атопию. Им проводили аллергообследование с определением общего IgE и специфических IgE антител.

Уровни общего IgE определяли иммуноферментным методом с помощью наборов ООО «Полигност» (Санкт-Петербург).

Уровни иммуноглобулинов E, специфических к 10 распространенным аллергенам, включая 2 грибковых, устанавливали иммуноферментным анализом с применением панели биотинилированных аллергенов (*Aspergillus fumigatus*, *Alternaria alternata*, береза, тимофеевка, полынь, кошка, собака, пыль домашняя, *Dermatophagoides pteronissinus*, *D. farinae*) производства Алкор Био (Санкт-Петербург).

Для анализа результатов использовали данные спирометрии (объем форсированного выдоха за 1 с – ОФВ1) и клинической оценки степени тяжести заболевания, отраженные в историях болезни.

Полученные данные обрабатывали статистически с помощью параметрических и непараметрических методов сравнения выборок, используя программу Statistica for Windows 6.0 (StatSoft).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При аллергообследовании больных БА выявили 108 случаев атопического варианта течения заболевания, при которых обнаружили значимый уровень (более 0,35 ед/мл) sIgE к одному или более из аллергенов использованной панели. В группе атопиков сенсибилизацию к аллергенам микромицетов (*A. fumigatus* и/или *A. alternata*) отмечали у 28 (26%) пациентов.

По результатам аллергообследования больные атопическим вариантом БА были разделены на 2 группы – с микогенной сенсибилизацией (28 чел.) и с сенсибилизацией к пыльцевым, бытовым и эпидермальным аллергенам (контрольная группа – 80 чел.).

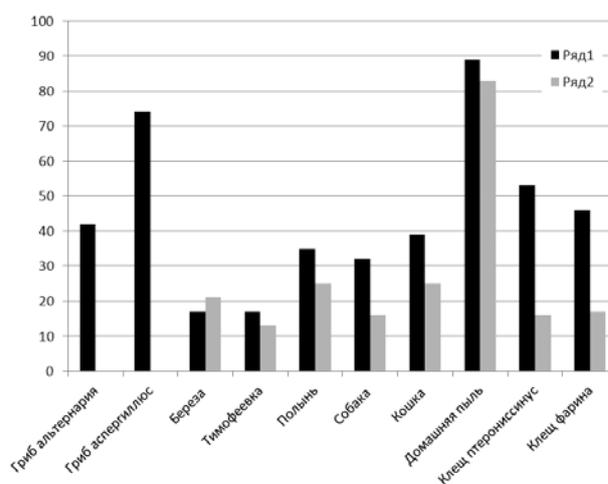


Рис.1. Спектры частот сенсибилизации (%); ряд 1 – микогенная сенсибилизация; ряд 2 – контрольная группа

При сравнении частот сенсибилизации (Рис.1) показано, что и в опытной и в контрольных группах наиболее высока и в пределах погрешности опыта одинакова (83 и 89 %) сенсибилизация к аллергенам домашней пыли. В группе с микогенной сенсибилизацией для всех аллергенов, за исключением пыльцы деревьев, сенсибилизацию наблюдали чаще. В 74% случаев выявляли sIgE к аспергиллам, при этом также имело место повышение частоты сенсибилизации от 1,5 раз (кошка) до 3,7 раз (*D. pteronissinus*) к инсектным и эпидермальным аллергенам. В группе с микогенной сенсибилизацией частота обнаружения sIgE к аспергиллам в 1,4 раза превосходила этот показатель для *D. pteronissinus*.

При сравнении групп по уровню общего IgE не установили достоверного различия. Среднее арифметическое составило в группе с микогенной сенсибилизацией 510±130 МЕ/мл, медиальное значение – 227 (Q₁=138, Q₃=575) МЕ/мл. В контрольной группе среднее было 472±108 МЕ/мл, медиальное значение – 230 (Q₁=89, Q₃=581) МЕ/мл. Значительное расхождение среднего значения и медианы является показателем несоблюдения нормального закона распределения в рассматриваемых группах. Нулевая гипотеза не могла быть отвергнута при помощи непараметрических тестов – Вальда-Вольфовица, Колмогорова-

Смирнова и Манн-Уитни.

Объём форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) является важным и при этом количественным показателем, используемым при оценке степени тяжести БА. Среднеарифметическое значение ОФВ1 составило в группе с микогенной сенсibilизацией $63 \pm 3\%$, в контрольной группе – $72 \pm 2\%$. Нормальность распределения значений ОФВ1 была подтверждена (Рис. 2, 3) в тесте Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорса ($p > 0,2$), что помогло с использованием критерия Стьюдента показать достоверное различие выборок ОФВ1 для пациентов опытной и контрольной групп ($p = 0,0125$).

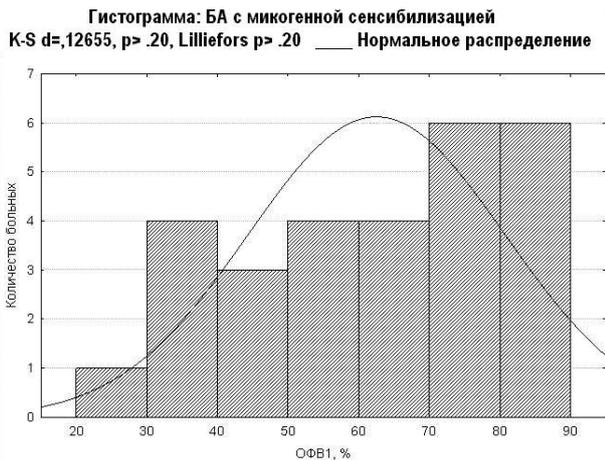


Рис. 2. Распределение величины ОФВ1 в контрольной группе пациентов

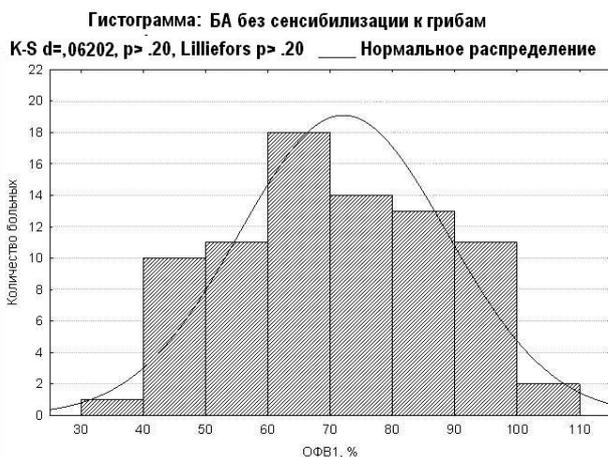


Рис. 3. Распределение величины ОФВ1 в опытной группе пациентов

Более высокие значения ОФВ1 в группе с микогенной сенсibilизацией означает более высокую степень бронхиальной обструкции и, как следствие, более тяжелое течение болезни.

При рассмотрении распределения больных в исследованных группах по степени тяжести БА (табл. 1) видно, что в группе с микогенной сенсibilизацией имеет место большая доля больных с тяжелым течением болезни в сравнении с контрольной. Количество пациентов на этой стадии анализа стало несколько меньше после исключения больных с впервые диагностированной БА.

Таблица 1.

Степень тяжести БА у больных, сенсibilизированных к грибам

Степень тяжести БА	Микогенная сенсibilизация, n=25		Контроль, n=65	
	чел.	%	чел.	%
легкая	5	20	17	26
средняя	16	64	44	68
тяжелая	4	16	4	6

Для определения достоверности различий выборок по степени тяжести заболевания из исследуемых групп применили пригодный для работы с категориальными переменными непараметрический тест Вальда-Волфовица.

Полученный уровень значимости ($p = 0,000062$) служит подтверждением, что исследуемые группы достоверно отличаются по степени тяжести БА.

ВЫВОДЫ

1. Среди 218 больных с установленным диагнозом «бронхиальная астма», проходящих лечение в Ленинградской областной клинической больнице, было выявлено 50% пациентов с атопией.
2. Установлено, что 26% атопиков были сенсibilизированы к аллергенам микромицетов.
3. Показано, что при микогенной сенсibilизации достоверно выше степень бронхиальной обструкции и степень тяжести БА.

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Chawla J., Seear M., Zhang T., et al. Fifty years of pediatric asthma in developed countries: How reliable are the basic data sources? // *Pediatr Pulmonol.* – 2012. – Vol. 47, №3. – P. 211–219.
2. *The ISAAC story: the international study of asthma and allergies in childhood* / Eds. Asher M.I., Strachan D.P., Pearce N., Garcia-Marcos L. -Auckland: New Zealand: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood, 2011. – 420 p.
3. Pearce N., AiEt-Khaled N., Beasley R., et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) // *Thorax.* – 2007. – Vol. 62. – P.758-766.
4. Moorman J.E., Akinbami L.J., Bailey C.M., et al. National surveillance of asthma: United States, 2001–2010. *National Center for Health Statistics// Vital Health Stat.* – 2012. – №35, Ser. 3.
5. *Общая заболеваемость взрослого населения России в 2012 году. Статистические материалы.* Департамент анализа, прогноза и инновационного развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава. – М.: МЗ РФ, 2013.

6. *Заболеваемость населения России в 2009 году*. Статистические материалы. Департамент развития медицинской помощи и курортного дела. ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Росздрава. – М.: МЗ РФ, 2010.
7. *Тиминская Н.Г.* Анализ распространенности эпидемиологических показателей бронхиальной астмы у первоклассников // *Медицина и образование в Сибири*. – 2013. – №4. – 11 с.
8. *Камалтынова Е.М., Деев И.А., Белоногова Е.Г.* Сравнительная эпидемиологическая характеристика бронхиальной астмы по данным программы «Международное исследование астмы и аллергии у детей» (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) // *Бюлл. сибирской медицины*. – 2009. – №4. – С. 92-98.
9. *Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R.* The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report // *Allergy*. – 2004 – Vol. 59. – P. 469-478.
10. *Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика»*. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Оригинал-макет, 2012. – 184 с.
11. *Arbes S.J., Gergen P.J., Vaughn B., Zeldin D.C.* Asthma cases attributable to atopy: results from the third national health and nutrition examination survey// *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 120, №5. – P.1139-1145.
12. *Weinmayr G., Weiland S.K., Bjorksten B., et al.* Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children// *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. –Vol. 176. – P.565-574.
13. *Weinmayr G., Gehring U., Genuneit J, et al.* Dampness and moulds in relation to respiratory and allergic symptoms in children: results from phase two of the international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC Phase Two)// *Clin. Exp. Allergy*. – 2013. – Vol.43, №7. – P.762-774.

Поступила в редакцию журнала 12.03.2015

Рецензент: В.С. Митрофанов

ELECTRON MICROSCOPY OF AUTOPSY MATERIAL FROM THE HUMAN BRAIN CRYPTOCOCCOSIS AND AIDS

¹Stepanova A.A. (head of the laboratory)*, ¹Vasilyeva N.V. (director of the institute, head of the chair), ²Yamaguchi M. (associate professor), ²Shimizu K. (assistant professor), ²Kawamoto S. (professor)

¹ North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov: Kashkin Research Institute of Medical Mycology and Chair of Medical Microbiology, St. Petersburg, Russia; ² Medical Mycology Research Center, Chiba University, Chiba, Japan

© Collective of authors, 2015

The cells of Cryptococcus neoformans var. neoformans and human brain macrophages in autopsy material of cryptococcosis AIDS patient has been studied by light and transmission electron microscopy. Use of paraffin blocks for electron microscopic investigation of human brain cryptococcosis was proposed.

Key words: autopsy archives material, brain, cryptococcus, cryptococcosis, light and electron microscopy, macrophages, polysaccharide capsule

ЭЛЕКТРОННАЯ МИКРОСКОПИЯ АУТОПСИЙНОГО МАТЕРИАЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА ПАЦИЕНТА БОЛЬНОГО КРИПТОКОККОЗОМ И СПИДОМ

¹ Степанова А.А. (зав. лаб.), ¹ Васильева Н.В. (директор института, зав. кафедрой), ² Ямагучи М. (адъюнкт-профессор), ² Шимицу К. (ассистент профессора), ² Кавамото С. (профессор)

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова: НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина и кафедра медицинской микробиологии, Санкт-Петербург, Россия; ² Центр исследований по медицинской микологии, Университет, Чiba, Япония

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

© Коллектив авторов, 2015

С помощью методов световой и электронной микроскопии клетки Cryptococcus neoformans var. neoformans и макрофаги были изучены в головном мозге ВИЧ-инфицированного пациента на примере аутопсийного материала. Предложен метод использования парафиновых блоков для электронно-микроскопического исследования криптококкоза головного мозга человека.

Ключевые слова: аутопсийный архивный материал, головной мозг, криптококк, криптококкоз, макрофаги, полисахаридная капсула, световая и электронная микроскопия

INTRODUCTION

The ultrastructure of *C. neoformans* var. *neoformans* cells were in general investigated in vitro [1-2 and etc.] and in host tissues of experimental cryptococcosis in murine [3, 4; Feldmesser M., et al. // Infect. Immun. – 2000. – Vol. 68; Feldmesser M., et al.// Microbiology. – 2001. – Vol. 147]. There is little information in scientific literature about the ultrastructure of cells of cryptococcus in human tissues with cryptococcosis. However, many issues of their pathogenesis remain unclear. Until now, the authors of the special publications tried to explore the relationships in the complex the cells of immune system of the host→the cell pathogenic fungus, whereas ultrastructural «portrait» of pathogenic *C. neoformans* var. *neoformans* has not been the subject of special study.

The primary fixation of human tissues for electron microscopy through the very small sizes of sample often complicate the detection of small and a few in numbers of the required objects. In this regard, in the present work attempt was made to use the paraffin blocks of autopsy material for subsequent purposeful electron microscopic study.

MATERIALS AND METHODS

The dead women, which long time suffered from mixed infection: HIV, cryptococcosis and tuberculosis, during the mycological study of cerebrospinal fluid were sown cultures of *C. neoformans* var. *neoformans*. The patient has been medical treated with amphotericin B and fluconazole. During the posthumous histological research was also confirmed diagnosis of generalized cryptococcosis with a primary affection of the brain.

We present in this article only one of the most successful example from the large number of approved variants of possible use of paraffin blocks for subsequent electron microscopic studies. The pieces of brain tissue were fixed for the light microscopy in 10% formalin solution. The paraffin sections were stained with hematoxylin-eosin. After studying of section in the light microscope, from the part of paraffin block, in which we observed the greatest concentration of cells of *C. neoformans* var. *neoformans*, we cut out pieces (2x2x10 mm) and treated according to the following scheme: dewaxing in xylol (3 hours in the thermostat at 60 °C for softening and partial mechanical removal of paraffin, twice for 6 hours at room temperature), conducting through a series of ethanol solution (96 °C – 60 minutes, 70 °C – 30 minutes, 50 °C – 30 minutes, 30 °C – 30 minutes), washed twice for 15 minutes in cacodylate buffer (pH 7,2), then fixed

for 3 hours at room temperature in a mixture of 3% solution of glutaraldehyde and paraformaldehyde, then it was post-fixed in 1% osmium tetroxide, prepared on the same buffer. Then the samples were treated with increasing ethanol concentration from 30% to 90% (in 70%-hydrated ethanol was added 2% uranylacetate), absolute ethanol for 30 minutes, a mixture of absolute ethanol and acetone (1:1), absolute acetone for 30 minutes and fractional mixtures of absolute acetone and epoxy resin «epon-araldite» (9:1 – 30 minutes; 8:2 – 30 minutes; 7:3 – 45 minutes; 6:4 – 45 minutes; 5:5 – during night at room temperature).

Then the samples of tissue were placed in a plastic capsule and embedded in the epoxy resin. For better impregnation of the epoxy resin in the pieces of brain, we put the epoxy resin with samples for 3 days in a desiccator with exsiccant, after which they were placed in the thermostat for three days at 60° C for polymerization.

Then we prepared semi-thin sections (2-5 μm) from the epoxy blocks on the Pyramitome 11800 (LKB) after what, then they glue with 50% acetone on glass slides, stained with a toluidine blue and then examined in a light microscope. The blocks on Pyramitome were trimmed for subsequent obtaining the ultrathin sections on Ultratome V (2088, LKB) with glass knives. Ultrathin sections were collected on a grid without film then were stained for 10 minutes with 2% solution of uranyl acetate and 5 minutes by lead citrate according to standard methods. Light-microscopic research and shooting of the sections was performed on a microscope Leica DMR and electron microscopy - transmission electron microscope Jem-100SX (Tokyo, Japan).

RESULTS AND DISCUSSION

In the semi-thin epoxy sections of the zone of brain pia mater, which we stained with toluidine blue (Fig. 1 a), we revealed the fungal yeast cells lying free in brain tissue and inside of the macrophages (Fig. 1c). In the brain tissue occasionally we observed a single (Fig. 1 b, arrows) or a few yeast cells of cryptococcus.

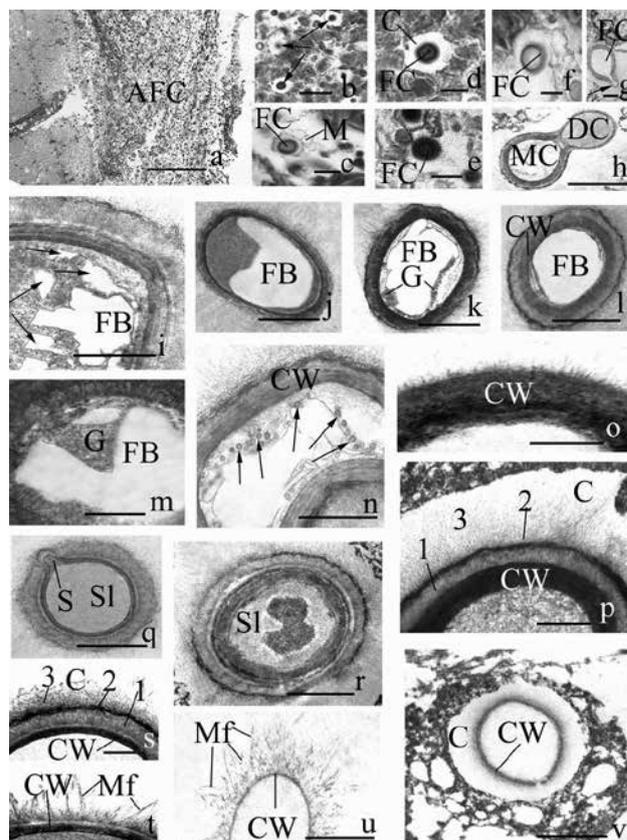


Fig. 1. General view (a) of the human brain tissue and the cells of cryptococcus (b-v) in light (a-e) and transmission electron microscope (h-v). Explanation for this and another figures: AFC – aggregation of fungal cells; C – capsule; CW – cell wall, DC – daughter cell, DCW – debris of the cell wall, DPC – debris of the capsule, FB – fibrous bodies; FC – fungal cell, M – macrophage, Ma – macrovacuole, MC – mother cell, Mc – microvacuole, Mf – microfibrils, N – nucleus, Nu – nucleolus, S – scar, Sl – slime. Numeration on Fig. 1 demonstrated the layers in composition of the capsule. Scale: a = 1 mm; b = 10 μm; c – f = 0.5 μm; g, r = 2 μm; h = 7 μm; i, m = 1 μm; j-n, q, u, v = 3 μm; o, p = 0.8 μm; s = 1.5 μm

The cells of C. neoformans var. neoformans

We identified fungal cells inside (Fig. 1 c) and outside of macrophages (Fig. 1 b, d, f) during the investigation of the semi-thin sections. All investigated under electron microscope free localized cells of cryptococcus were in different stages of dying. We can distinguish among them four main 6 types of cells. Cells of cryptococcus of 1st type (≈ 25%) had no nucleus and organelles, they were rich with storage substances, contain moderate electron density cytosol, at least – fragments of membranes of different lengths and clusters of particles with similar morphology with human immune-deficiency virus (Fig. 1 n, arrows). On semi-thin sections its content and the lower layer of the capsules were stained in light blue color, while the cell walls – in dark blue (Fig. 1d).

The final stages of death were typical for the fungal cells of 2nd type (≈ 28%), they had also no nucleus and organelles. In the yeast cells between the plasmalemma and the cell wall was observed varying degrees of deposition of fine-fibrillar material, apparently, slime.

The yeast cells of 3rd type (≈ 35%) were completely dead; they usually retain the form of the once-living

yeast cells and contain material whose morphology was similar with slime. Contents and cell walls of the fungi of the 2nd and 3rd types after staining with toluidine blue differ with its dark blue color, whereas the polysaccharide capsule was colorless (Fig. 1 e) or pale blue.

The 4th type of cryptococcus cells ($\approx 5\%$) were distinguished by its light content and absence of the polysaccharide capsule. They are characterized by thin, friable, light, often deformed cell walls, which had caused a large variety of their forms. Toluidine blue staining was clearly revealed only the cell walls which had the light blue color, while the contents of the fungal cells and polysaccharide capsule were not stained (Fig. 1 f).

The 5th types of fungal cells (2%) were in early stages of monocaryotic hypha formation (1 g, arrow). And finally, the 6th type of fungal cells (5%) was in different stages of budding (Fig. 1 h). As a rule, budding yeast cells were dead and contained the fine-fibrillar material, which was similar with slime.

The sizes of the cryptococcus cells, on average was about $7.20 \mu\text{m}$. Specific ultrastructural features of the fungal cells of 1st type were the presence of storage substances in the form of fibrosinous bodies (from 0.05×0.11 to $6.0 \mu\text{m}$) and small ($0.20 \mu\text{m}$) rosettes (Fig. 1 k, m) of moderate electron density glycogen. Mostly in the cytosol we observed only one type of storage substances – fibrosinous bodies. Only in small number of cells we note presence of fibrous bodies with rosettes of glycogen, the number of last one varied from one cell to another (Fig. 1 k, m). It should be noted, that in small number of yeast cells the number of fibrous bodies varied from 3 to 7 (Fig. 1 i), whereas in the dominant its number we observed only one large fibrosinous body, which occupied the all the cell (Fig. 1 j-m). Sometimes in the cytosol of this cells possible revealed the profiles of «incipient» conceived fibrosinous bodies (Fig. 1 i, arrows). The deposition of matrix of this bodies occur between the two (on the section) dark thin (5-6 nm) lamella with high electron density. There are astonished the morphological variety of the fibrosinous bodies, among which possible recognized rod-shaped, lenticular, conical, polygonal (Fig. 1 i), bowl-shaped (Fig. 1 k), irregular (Fig. 1 k), rounded (Fig. 1 l) or V-shaped (Fig. 1 m). Fibrosinous bodies had a homogeneous matrix with the moderate electron density. The outside they delimited with thin (5-6 nm), dark, often discontinuous thin lamella, what was described for fibrosinous bodies of *Melampsora lini* [Hassan Z.M., Littlefield L.J., 1979]. Previously fibrous bodies were described in the conidia of *Podosphaera oxyacanthae* (= *Erysiphe clandestina*) [Zopf W., 1887], in conidia of the species from genus *Blumeria* and *Microsphaera* [Niger F.W., 1901; Yarwood C.E., 1973], paraphysis-like cells of *Puccinia coronata* f. sp. *avenae* [Harder D.S., 1976], mature teliospores of *Gymnosporium juniper-verginianae* [Mims C.W., 1977], in the pedicel cells of the uredium of *Melampsora lini* [1979], in the cell of the uredospore stipes of *Physopella zaeae* [Hearth M.C., Bonde M.R., 1983], in the conidia and sometimes in the conidiogenous cells of 5 species of the powdery mildew from 3

genus – *Erysiphe communis*, *Microsphaera alphitoides*, *Sphaerotheca pannosa*, *S. fulgineae*, *S. mors-uvae* [Vasilyev A.E., Kamaletdinova F.I., Jitnikova I.P., 1988]. Note, that the fibrosinous bodies were the rare type of storage substances of the fungal cell. This is the first report about the presence of fibrosinous bodies in the cells of cryptococcus, which infected the human brain. Recently this type of reserve substances has been described in cells of one of the 16 studied in culture conditions strains of *C. neoformans* var. *neoformans* [2] and the vegetative mycelium of *Aspergillus versicolor* [5] also growing in vitro. It is interesting to note, that this type of storage substances we detected in mature cells of strong virulent strain 1175, growing in vitro.

The cytosol of the described type cells of *C. neoformans* var. *neoformans* was characterized by moderate electron density with rarely distributed free ribosomes. Sometimes it was possible to observe the aggregations (from 20 to 25 on the cell section) of particles, in which size (30-40 nm) and morphology (three-layer membrane vesicles, surrounded by a crown of ribosome-like structures sitting on a short stalk), were similar with the human immunodeficiency virus (Fig. 1 n). It may be possible to suggest the two scenarios for interpretation of this observation: 1) the virus-like particles may penetrate in fungal cell content from the human brain tissue; 2) the virus-like particles may immigrate from content of fungal cell in human brain tissue. In first case, cells of cryptococcus may participate in distribution of HIV. In second case, cells of cryptococcus may be source of HIV and distribute its in human body. But it may be possible to suggest the presence of two this scenario.

The all investigated cells of cryptococcus outside were surrounded by a cell wall, the integral part of which was the so-called «scar» (Fig. 1 q), formed after the separation of the daughter cell from the mother one. The wall thickness of the fungal cells, which were not ingested by macrophages, in average was about $0.80 \mu\text{m}$. We have revealed in the cell wall with varied thickness (from 0.3 to $0.7 \mu\text{m}$) microfibriles with moderate electron density, forming several layers of different electron density (Fig. 1 p, s). Some yeast cells had a wall with thickness more than $0.7 \mu\text{m}$, for which was typical high electron density and the presence of poorly distinguishable microfibrils (Fig. 1 i, k, l, n, o). The reason for the increase of electron density in the cell walls could be the deposition of melanin in them, as it was shown in several works [Nosanchuk J. D., Casadevall A. // Microbiology. – 2003. – Vol. 149; Luchnikof A.V., Abrosimov A.Y. – Moscow, 2001, etc.].

Outside the walls in all studied fungal cells were covered with a well-formed polysaccharide capsule, which was easy to identify under light (Fig. 1 d) and electron microscope (Fig. 1 p, s, t, v) considering its large thickness and low electron density. The thickness of the capsule in free lying yeast cells, on average was $9.50 \mu\text{m}$, which was in 11.8 times higher than the cell wall and 1.3 times - the average diameter of mature cells.

In general, the analyzed cells developed on its surface a well-formed polysaccharide capsule. The

best preservation of morphological elements of the polysaccharide capsules could be observed in cells of fungal cells of the 1st type. In the composition of the capsules of this cells visible the three distinct layers (Fig. 1 p, s). In light matrix of the first layer revealed a clear network of radially oriented dark microfibrils. The upper boundary of the layer had a slightly wavy contour and the lower contour of the cell wall. The thickness of this layer was on average of $0.30 \pm 0.02 \mu\text{m}$. The second layer of capsules was dark and homogeneous, its average thickness was about $0.07 \mu\text{m}$. In light matrix of 3rd layer, the final layer of polysaccharide capsules, were observed to moderately developed network of microfibrils, which have in the lower one third part – the large vesicular morphology and in the rest one – of the radial. Microfibrils of this layer had rather the large extent: they penetrated the all thickness of the last layer of the capsule. Its thickness from one cell to another varied within wide limits from 0.2 to $0.9 \mu\text{m}$.

In the work of Vasilyeva N.V. with co-author [4] on the example of mature cells 16 strains of *C. neoformans* var. *neoformans* were revealed the changes in the ultrastructure of polysaccharide capsules during in vitro→in vivo transition. Thus, typical for the mature cells of the cultures of the 4 types of polysaccharide capsules in vivo was changed in also 4, but principally different pattern of structure. Moreover, the authors did not find relationship between the structural type of the capsule and virulence of investigated strains.

Described in this paper the structural type of the polysaccharide capsules can be determinates as a variant of the 5th type (Fig. 2 a, b, see text) according to the classification of Vasilyeva N.V. with co-author [64], which was typical for cells of some strains of the fungus, which infects the lungs and brain of murine. A distinctive feature of its structure was the absence in the composition of the polysaccharide capsule of large cells of cryptococcus tapered macrofibrils adjacent with the electron-dense homogeneous second layer (Fig. 2 a, arrow).

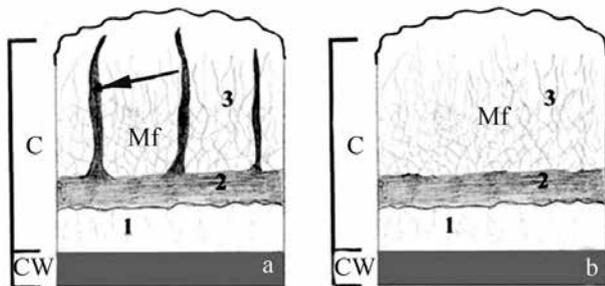


Fig. 2. Diagram, illustrating the ultrastructure of the polysaccharide capsule of *C. neoformans* var. *neoformans*: a – the structure of the polysaccharide capsule of the 5th type in brain of murine (according the Vasilyeva N. V. et al., 2006); b - subtype of capsules of 5-th, which was described in the present work for the cells of *C. neoformans* var. *neoformans* infecting the human brain tissue

We revealed the consistent stages of deposition of slime-like material in the periplasmic space – between the cell wall and the plasmalemma in the 2nd type of

yeast cells (Fig. 1 r), resulting that the plasmalemma force out in the center, and later completely undergo lysis. In our case, slime, which perhaps, synthesize and secreted by the plasmalemma of fungal cells, consisted of densely packed and strongly sinuous fibrils, which gave them a «vesicular» appearance.

The 3rd, most common type of yeast cells, represented the dead cells, the content of which was filled with fine-fibrillar material like slime (Fig. 1 q), which, in our opinion, allowed them to retain the rounded shape typical for the once-living cells. The cell walls and the contents of the fungal cells of this type after staining with toluidine blue had a dark blue color, whereas the polysaccharide capsule was colorless, which was associated with the lysis of the lower part of its layers. In our opinion, for the cells of this type typical the presence of slime-like material in its content, what in our opinion increased the adsorption of them toluidine blue.

In the fungal cells of the 2nd and 3rd types we observed at successive stages of degeneration of polysaccharide capsules, which occur in the following way. Initially, the note changes in the orientation of microfibrils of the 3rd layer with the changes of radial orientation on irregular (Fig. 1 s). Simultaneously occur the thinning of the second dark layer of capsule (Fig. 1 t) until to complete disappearance (Fig. 1 u). Then we noted the decrease of the density of microfibrils distribution in the first layer of the capsule, and a small part of which were extended. At the end we note a complete lysis of microfibrils. Simultaneously with lysis of polysaccharide capsules we reported a decrease of thickness and reduction of the electron density and the gradual lysis and microfibril of the cell wall.

The cells of 4th type were the rarest, as noted above; they did not contain fine-fibrillar material and posses light content and often deformed cell walls. The last peculiarity was caused a large variety of their morphological forms. The cells of this type were usually lose a polysaccharide capsule or have only its small remnants (Fig. 1 v).

Intact cells of cryptococcus in autopsy material of the brain in HIV-infected patient was absent, about what argue the absence in their cytosol of nuclei and often – plasmalemma. Besides, the presence of pictures of budding with involving of the fungal cells without live content, both outside and inside macrophages and the formation of fibrous bodies, was indicate that the population of fungal cells in the moment of antimycotics action was active. Absence in the fungal cells nuclei, mitochondria and often plasmalemma, as well, as other components of the cells, indicate that these processes occurred much earlier than the death of the patient.

Macrophages had dimensions – $5.0-12.0 \times 15.2-25.7 \mu\text{m}$, were rounded, ellipsoidal or irregular; with smooth, slightly sinuous or incorrectly folded part of cell periphery. They contained, as a rule, one nucleus (Fig. 3 a, f), which was characterized by variable topography. The most frequently occur macrophages with ellipsoidal nucleus ($2.5 \times 9.8 \mu\text{m}$, Fig. 3 a), more rare pear shaped,

dumbbell or slightly irregular in shape (Fig. 3 f, h). Macrophages with 2 or more nucleous were also rarely observed (Fig. 3 c).

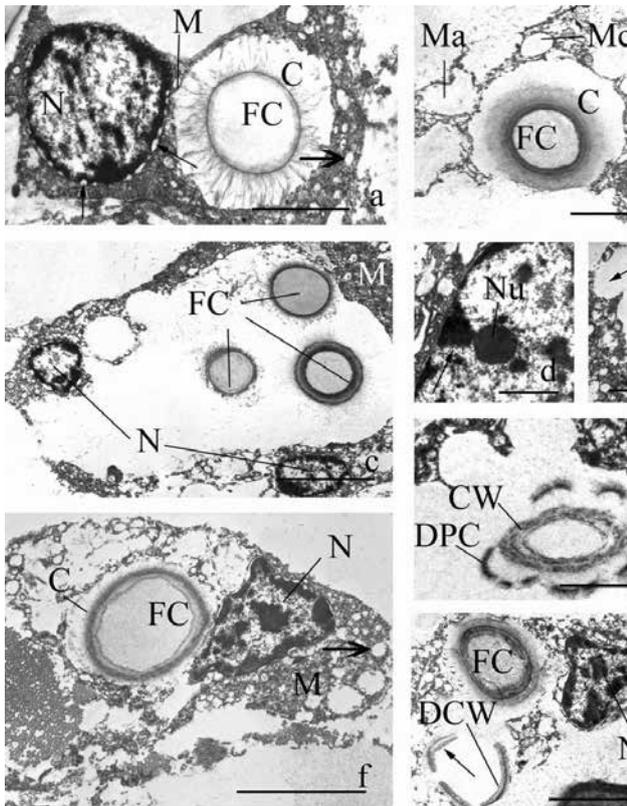


Fig. 3. Ultrastructure of macrophages (a, c, f) and its fragments (b, d, e, g, h) in the human brain. Scale: a = 3 μ m; b, c, f = 6 μ m; d = 4 μ m; g, h = 5 μ m

The degree of nucleus chromatinization is rather high. Condensed chromatin dominated, had the appearance of large electron-dense homogeneous blocks of various shapes, mainly localized near the inner membrane of the nucleus envelope. The described chromatin structures, as a rule, developed during apoptosis [Luchnikof A.V., Abrosimov A.Y. – Moscow, 2001]. The nucleolus was one, excentric, spherical (0.60 μ m), with high-density, associated with the nuclear envelope through a block of condensed chromatin (Fig. 3 d). Nucleoplasm was electron-light. The envelope of the nucleus consists of two high contrast membranes. In small number of the macrophages, which were in different stages of apoptosis, the inner membrane of the nucleus envelope was formed the hemispherical shape (Fig. 3 a, arrows) invagination.

Inside the macrophages, as a rule, were present from 1 to 8 cells of yeast (Fig. 3 a, c, f, h). From the 52 analyzed macrophages, 31% contained one, 15% – two or three fungal cells, 10% – four or five, 6% – six and seven. And, finally, 7% of the macrophages contained from 7 to 9 cells of cryptococcus. The diameter ingested with macrophages fungal cells varied from 3.5 to 10.0 μ m (average 6.7 μ m). According to our observations, macrophages ingest only dead fungal cells (Fig. 3 b), about what demonstrated the absence of content, or intact organelles. This fact can be explained by the absence of living cells and among the same, but which

free lying in the pia mater. As exception, we observed the budding cells of cryptococcus, which mainly occur on sections of macrophages with greater its number (up to 7-9 on the median section). However, as in the case of budding free lying cells, they were not intact.

According to our observations, the destructive processes, which we rare observed in the fungal cells inside macrophages, at the first type, mainly concerned the lysis of the reserve substances (with the possible utilization of their decay products by macrophages), as well as free ribosomes, cytosole and residues of membranes of the once intact organelles. We also observe the successive stages lysis of the polysaccharide capsules and destructive changes in the fungal cell wall (Fig. 3 a, g, f). For polysaccharide capsules it were: the reduction of thickness, density and length and localization of microfibrils, the disappearance of layers, fragmentation (Fig. 3 g) and complete they lysis. For the cell wall it was progressive reduction of thickness and the electron density, demelanization (for cells with dark cell walls), the appearance of local gaps (Fig. 3 h) and strong deformation (Fig. 3 g). Sometimes we observed the extrusion of «debris» of once ingested by macrophages of cryptococcal cells of in the form of fragmented walls with lower contrast (Fig. 3 h, arrow). This last fact also was described during light-microscopic investigation of the cells of *C. neoformans*, ingested by murine macrophages in vitro condition [6; Tucker S.C., Casadevall A. // Proc. Natl. Acad. Sci. (USA). – 2002. – Vol. 99. and etc].

The cytosol of macrophages with high electron density, rich with macro- (in the average of 1.20 μ m) and microvacuoles (in the average of 0.50 μ m), which probably may be analogues of primary and secondary lysosomes, as well as numerous, small (0.20 μ m), light secretory vesicles (Fig. 3 a, f, arrow), a large part of which could be the result of fragmentation of the cisterns of the endoplasmic reticulum and dictyosome of the Golgi apparatus. In the content of macro- and microvacuoles was observed the accumulations of fine-fibrillar material, the density of localization of which was non-uniform. We often observed the pictures of the contact (Fig. 3 e, arrow) fusion of microvacuoles with a polysaccharide capsule of ingested cells of *C. neoformans* var. *neoformans*. In all investigated macrophages we note the absence of limiting their plasmalemma, that according to our opinion, as the fact of clarification of nucleoplasm in interphase nuclei, mitochondrial swelling and disappearance of their cristis, fragmentation of elements of the endoplasmic reticulum and dictyosome of the Golgi apparatus, as well as the plasmalemmal lysis may be associated with the beginning of the destructive processes [Luchnikof A.V., Abrosimov A.Y. – Moscow, 2001].

RESUME

1. The use of paraffin blocks of the autopsy material for subsequent electron microscopic studies were acceptable, in particular, to study the pathogenesis of cryptococcosis of the human brain and revealing the structural peculiarity of fungal cells. They can be used

also for studies of virus-like particles in human tissues of the dynamics of their distribution in human body.

2. We detected only dead cells of the *C. neoformans* var. *neoformans* both, as outside and, just inside of the

macrophages in the brain tissue of dead patient. We described the 6 types of dead yeast cells in the human brain tissue investigated.

REFERENCES

1. Yamaguchi M., Biswas S.K., Ohkusu M., Takeo K. Dynamics of the spindle pole body of the pathogenic yeast *Cryptococcus neoformans* examined by freeze-substitution electron microscopy // FEMS Microbiol. Lett. – 2009. – Vol. 296. – P. 257-265.
2. Vasilyeva N.V., Stepanova A.A., Sinitskaya I.A., Semenov V.V. Comparative ultrastructural investigations of *Cryptococcus neoformans* strains with different virulence // Problems of Medical Mycology. – 2005. – Vol. 7, №2. – P. 99.
3. Vasilyeva N.V., Stepanova A.A., Sinitskaya I.A. Electron-microscopic investigations of developmental biology in the cells of lower and higher virulent strains of the *Cryptococcus neoformans* in vitro and in vivo // Problems of Medical Mycology. – 2007. – Vol. 9, №2. – P. 47-48.
4. Vasilyeva N.V., Stepanova A.A., Sinitskaya I.A. Ultrastructure of capsules of the mature cells of the *Cryptococcus neoformans* in vitro and in vivo // Problems of Medical Mycology. – 2006. – Vol. 8, №2. – P. 25.
5. Stepanova A.A., Sinitskaya I.A. Cytology of the cells of vegetative mycelium of the *Aspergillus versicolor*, growing in vitro // Problems of Medical Mycology. – 2006. – Vol. 8, №3. – P. 22-28.
6. Alvarez M., Casadevall A. Phagosome extrusion and host-cell survival after *Cryptococcus neoformans* phagocytosis by macrophages // Curr. Biol. – 2006. – Vol. 16, №2. – P. 2161-2165.

Поступила в редакцию журнала

Рецензент: С.М. Игнатьева



ОБРАЗОВАНИЕ ШТАММОМ *TRICHODERMA* *CITRINOVIRIDE* TYVI 4/11 АНТИБИОТИКОВ- ПЕПТАИБОЛОВ

¹ Садыкова В.С. (с.н.с.)*, ² Кураков А.В. (зав. кафедрой), ^{1,2} Куварица А.Е. (аспирант), ¹ Тюрин А.П. (н.с.), ^{1,3} Рогожин Е.А. (н.с.), ^{1,3} Коршун В.А. (зав. лаб.)

¹ Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе; ² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова; ³ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия

© Коллектив авторов, 2015

В статье рассмотрены фунгицидные и антибактериальные свойства штамма *Trichoderma citrinoviride* TYVI 4/11 – продуцента новых мембраноактивных пептидных антибиотиков. Изучены условия его культивирования и подобраны среды, обеспечивающие высокий выход антибиотических веществ. При выделении активных индивидуальных соединений из экстракта культуральной жидкости выявили, что они представляют комплекс из нескольких биологически активных соединений (предположительно пептаибольной природы), обладающий антибактериальным и антимикотическим действиями в отношении патогенных грибов и некоторых бактерий.

Ключевые слова: активность антибактериальная, активность антимикотическая, антибиотики, пептаиболы, *T. citrinoviride*

PRODUCTION OF ANTIBIOTICS-PEPTAIBOLS BY *TRICHODERMA* *CITRINOVIRIDE* TYVI 4/11 STRAIN

¹ Sadykova V.S. (senior scientific collaborator), ² Kurakov A.V. (head of the chair), ^{1,2} Kuvarina A.E. (postgraduate student), ¹ Tyurin A.P. (scientific collaborator), ^{1,3} Rogozhin E.A. (scientific collaborator), ^{1,3} Korshun V.A. (head of the laboratory)

¹ G.F. Gauze Scientific-Research Institute of new antibiotics; ² M.V. Lomonosov Moscow State University; ³ Institute of Bioorganic Chemistry named after

* Контактное лицо: Садыкова Вера Сергеевна, e-mail: sadykova_09@mail.ru

academicians M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov of RAS, Moscow, Russia

© Collective of authors, 2015

Fungicidal and antibacterial properties of a strain Trichoderma citrinoviride TYVI 4/11 – producer of new active membrane peptide antibiotics have been described in the article. Conditions of its cultivation and matched environments, providing a high yield of antibiotic substances have been studied. At the selection is active individual compounds from an extract of the culture fluid revealed that they represent a complex of several biologically active compounds (presumably of peptaibols nature), which has antibacterial and antifungal activities against pathogenic fungi and methicillin-resistant bacteria.

Key words: antibacterial activity, antibiotics, antimycotic activity, peptaibol, *T. citrinoviride*

ВВЕДЕНИЕ

Актуальной проблемой здравоохранения остаются инфекционные заболевания. Ухудшение экологической обстановки, широкое и часто необоснованное использование антибиотиков приводит к появлению заболеваний, с трудом поддающихся лечению существующими лекарственными препаратами. На фоне общего снижения иммунной защиты организма имеет место рост заболеваемости глубокими (инвазивными) микозами, характеризующимися высокой смертностью и тяжестью течения, а также инфекциями, вызываемыми резистентными формами патогенных и условно-патогенных бактерий. Для изменения сложившейся ситуации необходимо введение в клиническую практику представителей принципиально новых классов антимикробных агентов, кардинально отличающихся по способу своего действия. Одним из перспективных путей преодоления антибиотикорезистентности является поиск новых продуцентов среди ранее не исследованных видов грибов и синтезируемых ими антимикробных соединений.

В последние годы во всем мире активно изучают новую группу природных пептидных антибиотиков – пептаиболов. Это мембрано-активные линейные пептиды без дисульфидных связей, имеющие преимущественно альфа-спиральную конформацию (при интеграции в мембрану) и содержащие диалкиламинокислоты и аминокислоты [1, 2]. Они обладают антимикробным действием в отношении условно-патогенных и патогенных бактерий, фитопатогенных и патогенных грибов, опухолевых клеток, характеризуются низкой токсичностью, к ним практически не возникает резистентность у клеток-мишеней [3-5]. Пептаиболы с различной биологической активностью синтезируют грибы рода *Trichoderma* [4, 6]. Так, пептаиболы – трихоконины, образуемые штаммом *Trichoderma pseudokoningii* SMF2, индуцируют обширный апоптоз у *Fusarium oxysporum*. Трихоспорины В-VIIa и В-VIIb, продуцируемые *T. polysporum*, проявляют антитрипаносомазную активность в отношении *Trypanosoma brucei brucei*. Активно изучают применение в фармации трихозеанина (продуцент *T. artroviride*) [1, 2] и сузуказилина – А (*T. viride* штамм 63 С-1), подавляющих метициллинрезистентные бактерии [7]. Поэтому поиск про-

дуцентов пептаиоболов среди представителей рода *Trichoderma* и исследование их свойств является одним из перспективных направлений в создании новых антимикробных средств.

Цель работы – определение условий культивирования штамма ТУVI 4/11 *Trichoderma citrinoviride* ВКПМ F-1228 для проявления им максимальной антибиотической активности, изучение природы синтезируемых антибиотиков и определение спектра их действия на микроорганизмы-патогены, токсигенных видов – пенициллов и избранных опухолевых клеток линии Cola.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовали моноспоровый клон ТУVI 4/11 *T. citrinoviride* ВКПМ F-1228, полученный путем селекции исходного штамма на антимикробную и противоопухолевую активности. Его идентификацию проводили на основе культурально-морфологических признаков и сиквенирования участков ITS1 и 2 ядерной рДНК (сходство с коллекционными штаммами *T. citrinoviride* составляет 98,0%). Исходный штамм был выделен ранее из почвы лесопитомника Каа-Хемского лесхоза республики Тыва и отобран на основе максимальной антигрибной активности путем скрининга 150 изолятов, относящихся к роду *Trichoderma* [9].

Тест-объектами для оценки антифунгальной активности были штаммы условно-патогенных мицелиальных и дрожжевых микроскопических грибов: *Aspergillus niger* INA 00760, *Candida albicans* ATCC 2091, *C. tropicalis* INA 00763; условно-патогенных аспергиллов – *A. oryzae* 1К, *A. niger* 2К, *A. fumigatus* 4К, *A. terreus* 4К, *A. fischeri* 3К, *A. flavus* 7К; токсигенных микромицетов – возбудителей порчи продуктов питания – *Penicillium brevicompactum* (VKM F-4481), *P. nalgiovense* (VKM F-4492), *P. roqueforti* (VKM F-4484), *P. commune* (VKM F-4486), *P. chrysogenum* (VKM F-4499).

Спектр антибактериального действия изучали на тест-культурах грамположительных бактерий: штаммах *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *B. coagulans* 429, *B. mycoides* 537, *Micrococcus luteus* NCTC 8340, метициллин-резистентном штамме *Staphylococcus aureus* FDA 209P и грамотрицательных бактериях – *Escherichia coli* ATCC 25922, *Comamonas terrigena* ATCC 8461.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Культивирование штамма проводили на жидких средах – Чапека, Сабуро и среде с 3% неохмеленным суслом. Культуры выращивали глубинным способом (на качалке 10 и 14 суток, 200 об./мин), комбинированным (5 и 7 сут. на качалке, затем – стационарно 5 и 7 сут.) и поверхностным способом в течение 10 и 14 суток при 25 °С.

Экстракцию антибиотиков и фракционирование культуральной жидкости штамма проводили последовательно в несколько стадий. Культуральную жид-

кость экстрагировали этилацетатом в соотношении 1:2. Полученный экстракт упаривали в вакууме досуха, затем растворяли в водном растворе этилового спирта (70%).

Тест-культуры *B. subtilis* ATCC 6633 и *B. mycoides* 537 выращивали на среде, приготовленной на бульоне Хоттингера в разведении 1:2 следующего состава (г/л): глюкоза – 10,0; NaCl – 2,0; agar – 20,0. *E. coli* ATCC 25922, *M. luteus* NCTC 8340, *S. aureus* FDA 209P, *C. terrigena* ATCC 8461 – на МПА («ЗАО НИЦФ», Россия), грибные тест-культуры – на среде Чапека. Использовали суточные культуры бактерий и пятисуточные культуры грибов. Бациллы, стафилококки и микрококки культивировали при 37 °С, *E. coli* – при 42 °С, *B. coagulans* – при 55 °С, патогенные микроскопические грибы и дрожжи выращивали при 37 °С, условно-патогенные и токсигенные микромицеты – при 28 °С.

Антибиотическое действие в отношении патогенных грибов и бактерий у штаммов оценивали с помощью стерильных бумажных дисков (бумага фильтровальная Ф ГОСТ 12026-76), смоченных в экстрактах и высушенных в стерильных условиях. Контролем чувствительности тест-организма служили стандартные диски с амфотерицином В («НИИ Пастера», 40 мкг/мл) и ампициллином («НИИ Пастера», 10 мкг/мл). Выбор антибиотиков в качестве контроля в наших тестах обусловлен их активностью к родам *Aspergillus*, *Candida*.

Постановку и оценку результатов проводили в соответствии с МУК 4.2.1890-04 и по Н.С. Егорову [10]. Полученные результаты интерпретировали следующим образом: 0 мм – активности нет; до 12 мм – слабая чувствительность; от 13 до 29 мм – средняя чувствительность; 30 мм и более – высокая чувствительность.

Коэффициент антибиотической активности рассчитывали по формуле: $Ka = A/K$, где Ka – коэффициент антибиотической активности гриба, мм; A – сумма диаметров зон подавления тест-объектов, мм; K – количество тест-объектов.

Для анализа цитотоксического действия активной фракции использовали тест с метил-триазол-тетразолием (МТТ) (Sigma). Клетки вносили в количестве по 30 тыс. на лунку в плоскодонный 96-луночный планшет, в котором заранее титровали культуральные фильтраты штаммов *Trichoderma*. Линии клеток инкубировали в CO₂-инкубаторе 72 ч и в последние 4 ч добавляли 250 мкг/мл МТТ-реактанта. По окончании инкубирования надосадочную жидкость убирала, а в лунки добавляли по 100 мкл диметилсульфоксида (Реахим, Москва) для растворения формазана. Окрашивание клеток анализировали на планшетном спектрофотометре (Titertek, UK) при длине волны 540 нм. Цитотоксическую активность оценивали по индексу ингибирования и рассчитывали по формуле ($I_{инг} = OP_{эксперим} / OP_{контроль} * 100\%$).

Для фракционирования этилацетатного экстракта культуральной жидкости использовали комбина-

цию методов жидкостной хроматографии – прямофазной и обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной (ОФ-ВЭЖХ). В качестве сорбента для прямофазной хроматографии применяли силикагель, а в качестве элюента – хлороформ с последующим увеличением процентного содержания метанола в хлороформе. Полученный этилацетатный экстракт (K_6) перерастворяли в этаноле и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле Kieselgel 60 (40–63 мкм); элюцию осуществляли органическими растворителями в следующей последовательности: хлороформ, хлороформ – метанол (50:1→10:1), метанол. В полученных элюатах определяли антимикробную активность методом дисков на тест-культуры грибов и бактерий. Активные элюаты были упарены в вакууме досуха и растворены в 3 мл 60% этанола.

ОФ-ВЭЖХ анализ и разделение активных фракций после прямофазной хроматографии проводили на полупрепаративной колонке Luna C_{18} 100A размерами 250×10 мм (Phenomenex, США) в линейном градиенте увеличения концентрации подвижной фазы, создаваемым элюентом А (0,1% трифторуксусная кислота (ТФУ) в воде MQ) и элюентом В (80% ацетонитрил с добавлением 0,1% водной ТФУ) при скорости потока 2,5 мл/мин. Для ВЭЖХ использовали ацетонитрил фирмы «Panreac» (Испания). Детектирование разделяемых веществ осуществляли при длине волны 247 нм в градиенте концентрации элюента В: 16-28% – за 12 мин; 28-55% – за 27 мин; 55-75% – за 20 мин и 75-85% – за 10 мин с последующим изократическим элюированием (состав подвижной фазы не изменяется в течение всего процесса элюирования) в течение 25 мин. Полученные в ходе ОФ-ВЭЖХ-анализа фракции, соответствующие отдельным пикам, были собраны вручную. Антибиотически активные фракции были проанализированы с помощью физико-химических и биологических методов. Спектр антимикробного действия веществ, содержащихся во фракциях, определяли дисковым методом, описанным выше.

Молекулярные массы активных соединений в выделенной фракции устанавливали на масс-спектрометре Ultraflex II MALDI TOF/TOF «BrukerDaltonics» (Германия), оснащенном УФ лазером 355 нм (Nd:YAG) в режиме положительных ионов с использованием рефлектрона. На мишени смешивали по 1 мкл раствора образца и 0,3 мкл раствора 2,5-дигидроксibenзойной кислоты (ДНВ) с концентрацией 10 мг/мл в 20% ацетонитриле с 0,5% трифторуксусной кислотой и полученную смесь высушивали на воздухе.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Штамм TYVI 4/11 *T. citrinoviride* характеризуется широким спектром антимикробного действия и высокой активностью в отношении большой группы грибов-микроспоров и грамположительных бактерий, при этом антибиотические вещества на-

капливаются преимущественно в культуральной жидкости (КЖ). Экстракты, полученные из мицелия, оказались неактивны или слабо активны (зона подавления менее 2–3 мм) в отношении всех исследуемых тест-организмов. Практически полное извлечение из водного раствора маточного концентрата культуральной жидкости активных компонентов достигали экстракцией такими гидрофобными органическими растворителями как этилацетат и н-бутанол, что указывает на их преимущественно гидрофобную природу.

При росте на всех исследуемых средах наблюдали проявление антимикробной активности, что свидетельствует о том, что продукция антибиотиков у изучаемого штамма поддерживается как при росте на бедных синтетических, так и на богатых натуральных средах. Экстракты культуральной жидкости штамма активны в отношении условно-патогенных штаммов *C. tropicalis* INA 00763 и *A. niger* INA 00760. Величины зоны подавления роста тест-культур достигали 25±2 мм и 22±2 мм соответственно. Кроме того, штамм ингибировал рост условно-патогенных микромицетов *A. oryzae* 1К, *A. niger* 2К, *A. fumigatus* 4К, *A. terreus* 4К и токсигенных штаммов рода *Penicillium* (табл. 1).

Таблица 1

Фунгицидная активность (в мм зоны подавления тест-организмов) экстрактов культуральной жидкости штамма *T. citrinoviride* TYVI 4/11 при поверхностном культивировании на различных средах

Среда Тест-организмы	Среда Чапека		Сусло		Сабуро		Амфотерицин В
	бутанол	этилацетат	бутанол	этилацетат	бутанол	этилацетат	
<i>A. fumigatus</i>	7*/6*	9/10	7/7	11/18	6/9	6/17	8
<i>A. oryzae</i>	6/6	6/6	6/6	6/6	6/7	6/6	9
<i>A. ustus</i>	8/6	8/6	9/10	9/7	7/9	7/15	9
<i>A. terreus</i>	10/9	8/8	9/10	6/7	8/12	6/11	9
<i>A. fischeri</i>	8/8	7/8	10/7	8/17	7/9	7/6	11
<i>A. niger</i>	6/6	9/6	6/6	14/6	11/8	16/18	21
<i>A. flavus</i>	6/6	6/7	6/6	11/6	6/7	9/14	7
<i>F. solani</i>	6/6	7/6	6/6	13/6	6/6	6/16	0
<i>Calbicans</i>	10/16	8/13	7/16	18/33	10/32	15/24	11
<i>A. niger</i> INA 00760	15/8	10/0	13/10	10/12	10/20	20/25	14
<i>C. tropicalis</i> INA 00763	0/10	10/13	10/10	10/15	10/11	14/20	10
<i>P. nalgiovense</i>	0/0	9/13	0/7	10/15	0/11	12/22	11
<i>P. roqueforti</i>	0/0	10/14	0/10	10/15	0/11	14/25	14
<i>P. commune</i>	0/10	7/11	10/10	10/15	10/11	16/27	12
<i>P. chrysogenum</i>	0/8	10/13	7/11	10/15	10/14	14/20	17

* – на 10/14 сутки культивирования штамма

Антибактериальную активность экстрактов КЖ наблюдали только в отношении грамположительных бактерий, а против грамотрицательных бактерий они были неактивны. Высокую активность штамм проявил в отношении MRSA *S. aureus* FDA 209P и *M. luteus* NCTC 8340 (табл. 2).

Таблица 2.

Антибактериальная активность (в мм зоны подавления тест-организмов) экстрактов культуральной жидкости штамма *T. citrinoviride* TYVI 4/11 при поверхностном культивировании на различных средах

Среда	Экстракт КЖ при культивировании штамма <i>T. citrinoviride</i> на среде						Ампициллин
	Чапека		Сусло		Сабуро		
	этил-ацетат	бута-нол	этил-ацетат	бута-нол	этил-ацетат	бута-нол	
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	42*/32*	29/28	31/24	27/12	45/45	25/20	25
<i>B. coagulans</i> 429	24/30	10/15	15/24	15/24	25/28	20/20	35
<i>B. mycooides</i> 537	14/20	10/25	24/25	17/25	25/28	22/27	20
<i>S. aureus</i> FDA 209P	12/25	15/20	11/16	12/20	22/26	15/25	15
<i>M. luteus</i> NCTC 8340	12/17	10/15	7/12	13/15	15/13	10/16	12
<i>C. rigina</i> ATCC 8461	24/30	10/15	24/15	24/15	25/28	20/20	14
<i>Paeruginosa</i> ATCC 27853	14/20	10/15	0/10	10/15	8/13	10/12	10
<i>E. coli</i> ATCC 25922	4/10	7/14	0/0	0/4	9/10	13/17	12
<i>S. epidermidis</i> №533	10/11	0/0	10/15	12/14	16/20	11/20	17

* – на 10/14 сутки культивирования штамма

Оптимальным был поверхностный способ культивирования штамма на среде Сабуро, при котором штамм формировал плотную мицелиальную пленку на поверхности жидкой среды и секретировал максимальное количество антибиотиков в культуральную жидкость (Рис.1), а сроки культивирования штамма – 14 суток. Активность антибиотиков в экстракте культуральной жидкости достигала 40 ед. по стрептомицину и 80 ед. – по амфотерицину В.

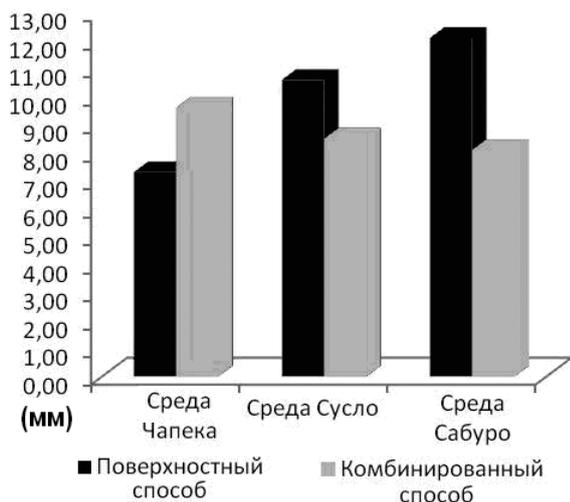


Рис. 1. Коэффициент антибиотической активности штамма TYVI 4/11 *T. citrinoviride* в отношении патогенных и условно-патогенных грибов при разных способах культивирования

Поскольку антибиотический комплекс, продуцируемый штаммом, обладает гидрофобными свойствами, то для его первичной очистки использовали силикагель в ступенчатом градиенте увеличения процентного содержания метанола в хлороформе. В результате тестирования на наличие антимикробной активности полученных 5 фракций в 100 мл объема

была отобрана одна фракция (№ 2), обладающая наиболее выраженными антибиотическими свойствами по отношению к следующим тест-организмам: *B. subtilis*, *B. coagulans*, *S. aureus*, *A. niger*.

При оценке цитотоксического действия фракции № 2 выявили, что она обладает выраженной цитотоксической активностью в отношении опухолевых клеток при добавлении в 10% концентрации на линии опухолевых клеток Colo 357 и ТЗМ4, степень их ингибирования составила 88,6% и 92,5% соответственно. При этом в той же концентрации фракция не оказывает токсического действия на нормальные клетки млекопитающих (сперматозоиды быка).

При проведении последующей ОФ-ВЭЖХ наиболее активной фракции № 2 после прямофазной хроматографии смогли получить профиль, состоящий из 32 основных фракций, которые были собраны вручную. Отметим, что преимущественное разделение компонентов данной фракции в используемых условиях достигали при длительном изократическом элюировании буфером с высоким объемным содержанием органического растворителя, что указывает на выраженные гидрофобные свойства поверхностей разделяемых соединений (время удерживания составило 80-92 мин) (Рис.2).

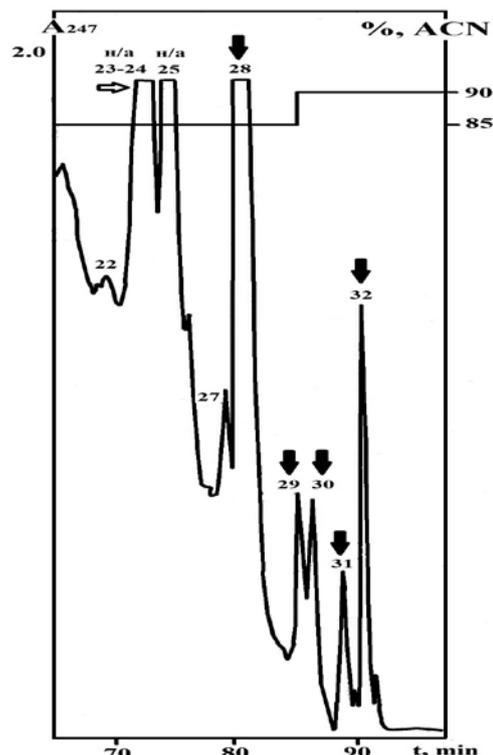


Рис. 2. ОФ-ВЭЖХ фракции 2 после прямофазной хроматографии на колонке с силикагелем Kieselgel 60 в системе хлороформ : метанол 4:1. Представлен частичный профиль разделения в изократическом градиенте 85 и 90% АСН с добавлением 0,1% ТФУ. Черными стрелками отмечены пики, показавшие антимикробную активность против тест-объектов; н/а - не активно

Именно для этих фракций (№№ 28-32) была установлена выраженная фунгицидная и/или антибактериальная активность (табл. 3).

Таблица 3.

Физико-химические и биологические свойства индивидуальных антибиотиков, продуцируемых *T. citrinoviride* штаммом ТУVI 4/11

Физико-химические свойства	Компонент 28	Компонент 29	Компонент 30	Компонент 31	Компонент 32
Антимикробный спектр действия	Грибы: <i>A. niger</i> <i>A. repens</i> <i>C. tropicalis</i> <i>P. chrysogenum</i>	Бактерии: <i>B. subtilis</i> <i>B. coagulans</i> <i>M. luteus</i> <i>S. aureus</i>	Бактерии: <i>B. subtilis</i> <i>B. coagulans</i> Грибы: <i>A. niger</i> <i>A. repens</i> <i>C. tropicalis</i> <i>P. chrysogenum</i>	Бактерии: <i>B. subtilis</i> <i>B. coagulans</i> <i>S. aureus</i> <i>M. luteus</i>	Бактерии: <i>B. subtilis</i> Грибы: <i>A. niger</i> <i>A. repens</i> <i>C. tropicalis</i> <i>A. fumigatus</i>
Растворимость	растворим в хлороформе, этилацетате, этаноле, ацетонитриле, не растворим в воде	растворим в хлороформе, этилацетате; этаноле, ацетонитриле, не растворим в воде	растворим в хлороформе, этилацетате; этаноле, ацетонитриле, не растворим в воде	растворим в хлороформе, этилацетате; этаноле, ацетонитриле, не растворим в воде	растворим в хлороформе, этилацетате; этаноле, ацетонитриле, не растворим в воде
Близкий аналог, согласно базе пептабиолов	отсутствует	отсутствует	отсутствует	трихорзин	отсутствует

Причем для индивидуальных соединений №№ 29 и 31 отмечали только антибактериальную активность в отношении грамположительных бактерий, для № 28 – только антимикотическое действие, тогда как фракции №№ 30 и 32 ингибировали рост как грибов, так и бактерий.

При сравнении их молекулярных масс (1600-2000 Да) с данными базы пептабиолов (<https://peptaibioticsdatabase.boku.ac.at/www/index.html>) и базы природных соединений Берди [J. Berdy // Interlaken Suisse, 1994] выявили сходство этих веществ с пептабиолом. Вещество № 31 близко к пептабиолу – трихорзину [2], четыре других соединения не удалось отнести к известным пептабиолом, но они также могут быть из данной группы биологически активных соединений.

Отметим, что ранее был установлен факт биосинтеза и секреции в культуральную среду группы антибиотиков – пептабиолов другим штаммом данного вида триходермы – *T. citrinoviride*, изолированным

из пробкового дуба (*Quercus suber* L.) [11]. Выделение пептабиолов [11] осуществляли последовательно, путем экстракции этилацетатом с последующей комбинацией прямофазной и ОФ-ВЭЖХ. Профиль финальной стадии хроматографического разделения активной фракции имел 14 преобладающих пиков, которые впоследствии были проанализированы MALDI TOF MS. Установили, что данные пики содержат 28 различных высокомолекулярных компонентов с молекулярными массами в диапазоне 1900-1980 Да. Последующая их фрагментация путем nano-ESI-Q-TOF MS позволила идентифицировать их полные первичные структуры, представляющие собой 20-членные полипептиды с единичными аминокислотными заменами, богатые остатками α-аминоизомасляной кислоты, содержащие N-концевой ацетилированный аминокислотный остаток и восстановленный до спирта C-терминальный фенилаланин. Согласно полученным данным, обнаруженную группу отнесли к семейству пептабиолов [11, 12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог наших предварительных исследований, можно заключить, что *T. citrinoviride* штамм ТУVI 4/11 проявляет максимальную антибиотическую активность при поверхностном культивировании на среде Сабуро, и антибиотики секретируются им в культуральную жидкость. Они представляют комплекс из нескольких биологически активных соединений, предположительно пептабиольной природы, который обладает антибактериальным и антимикотическим действиями в отношении патогенных грибов и метициллин резистентного стафилококка. Все это позволяет рассматривать *T. citrinoviride* штамм ТУVI 4/11 и синтезируемые им метаболиты перспективными для дальнейшего изучения с целью разработки новых лекарственных средств медицинского назначения.

Исследование выполнено при частичной поддержке РФФ (проект № 14-50-00029), РФФИ (проект № 14-04-01423-а); Коршун В.А. благодарен за поддержку Программы «Молекулярная и клеточная биология» Президиума РАН.

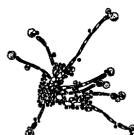
ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. *Hermosa R., Cardoza R., Rubio M., et al.* Secondary metabolism and antimicrobial metabolites of *Trichoderma* / In: *Biology and Biotechnology of Trichoderma*. – Elsevier. – 2014. – Vol. 125. – P. 138.
2. *Neuhof T., Dieckmann R., Druzhinina I.S., et al.* Intact-cell MALDI-TOF mass spectrometry analysis of peptaibol formation by the genus *Trichoderma* *Hypocrea*: can molecular phylogeny of species predict peptaibol structures? // *Microbiology*. – 2007. – Vol. 153, №10. – P. 3417-3437.
3. *Degenkolb T., von Döhren H., Nielsen K.F., et al.* Recent advances and future prospects in peptaibiotics, hydrophobin, and mycotoxin research, and their importance for chemotaxonomy of *Trichoderma* and *Hypocrea*. // *Chem. Biodiv.* – 2008. – Vol. 5, №5. – P. 671-680.
4. *Reino J.L., Guerrero R.F., Hernández-Galán R., Collado I.G.* Secondary metabolites from species of the biocontrol agent *Trichoderma*. // *Phytochem. Rev.* – 2008. – Vol. 7, №1. – P. 89-123.
5. *Schuster A., Schmoll M.* Biology and biotechnology of *Trichoderma*. // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* – 2010. – Vol. 87, №3. – P. 787-799.
6. *Stoppacher N., Neumann N.K.N., Burgstaller L., et al.* The comprehensive peptaibiotics database. // *Chem. Biodiv.* – 2013. – Vol. 10, №5. – P. 734-743.
7. *Daniel J.F. and Filho E.R.* Peptaibols of *Trichoderma* // *Natural Product Reports*. – 2007. – Vol. 24. – P. 1128-1141.

8. Gal-Hemed I., Atanasova L., Komon-Zelazowska M., et al. Marine isolates of *Trichoderma* spp. as potential halotolerant agents of biological control for arid-zone agriculture. // Appl. Environ. Microbiol. – 2011. – Vol. 77, №15. – P. 5100-5109.
9. Садыкова В.С., Кураков А.В., Лихачев А.Н., Якушев А.В. Видовой состав и распространение грибов рода *Trichoderma* в наземных экосистемах бассейна реки Енисей // Микология и фитопатология. – 2013. – Т. 47, Вып. 6. – С. 390-397.
10. Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках. – М.: Изд во МГУ, 2004. – 512 с.
11. Maddau L., Cabras A., Franceschini A., et al. Occurrence and characterization of peptaibols from *Trichoderma citrinoviride*, an endophytic fungus of cork oak, using electrospray ionization quadrupole time-of-flight mass spectrometry // Microbiology. – 2009. – Vol. 155, №10. – P. 3371-3381.
12. Thrane U., Poulsen S.B., Nirenberg H.I., Lieckfeldt E. Identification of *Trichoderma* strains by image analysis of HPLC chromatograms. // FEMS Microbiol. Lett. – 2001. – Vol. 203, №2. – P. 249-255.

Поступила в редакцию журнала 12.01.2015

Рецензент: А.Н. Лихачев



СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МИКОБИОТЫ СТАЦИОНАРОВ РАЗЛИЧНОГО ПРОФИЛЯ

Чарушина И.П. (доцент)*

Пермская государственная медицинская академия
им. акад. Е.А.Вагнера МЗ России (кафедра
инфекционных болезней), Пермь, Россия

© Чарушина И.П., 2015

*В статье представлена сравнительная характеристика результатов лабораторных исследований объектов внешней среды на микромицеты в медицинских организациях для лечения пациентов с иммуносупрессией – больных с ВИЧ-инфекцией в онкологическом, гематологическом стационарах, отделениях реанимации и интенсивной терапии инфекционного и хирургического профилей г. Перми. Выявлен высокий уровень загрязнения больничной среды микромицетами, доля положительных проб превысила 85%. Особенности микобиоты воздушной среды всех стационаров было присутствие в них плесневых грибов *Aspergillus spp.* и *Penicillium spp.* Вместе с тем, отмечали наличие особых микромицетов в зависимости от профиля отделения: в инфекционном – *Cladosporium spp.*, в гематологическом – *Rhizopus spp.*, в хирургическом ОПИТ – *Trichoderma spp.* Во всех стационарах наиболее интенсивно загрязненными дрожжевыми микромицетами были вентиляционные решетки, дверные ручки, тумбочки пациентов и аппараты искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Среди всех изучаемых стационаров больничная среда оказалась наиболее загрязненной плесневыми и дрожжевыми микромицетами в отделении для лечения ВИЧ-инфицированных больных, что делает его наиболее потенциально опасным в плане возникновения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи грибковой этиологии.*

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, дрожжевые и плесневые микромицеты, иммуносупрессия, контаминация, реанимационное отделение хирургического и инфекционного профилей

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE MYCOBIOTA OF VARIOUS PROFILE HOSPITALS

Charushina I.P. (associate professor)

Perm State Medical Academy named after E.A.Wagner
(Chair of Infectious Diseases), Perm, Russia

© Charushina I.P., 2015

Comparison of the laboratory investigations results of the external environment objects on micromycetes in medical institutions for the treatment of patients with immunosuppression has been presented in this article. There were patients with HIV-infection, in oncology and hematology hospitals, in the departments of resuscitation and intensive therapy of the infectious and surgical hospitals in the Perm city. We revealed a high level of contamination of the hospital environment by micromycetes. The proportion of positive samples exceeded 85%.

*Peculiarities of mycobiota of all hospitals air were the presence of fungi of the genus *Aspergillus spp.* and *Penicillium spp.* We identified the*

* Чарушина Ирина Петровна
e-mail: ir-charushina@yandex.ru

*presence of specific micromycetes depending on the department profile: in infectious – *Cladosporium spp.*, in the hematological – *Rhizopus spp.*, in surgical ICUs profile – *Trichoderma spp.* In all hospitals most heavily contaminated by yeast micromycetes were the grille, door handles, tables of patient and the ventilator. Among all studied hospitals, hospital environment were the most contaminated with mold and yeast micromycetes in the department for treatment of HIV-infected patients, making it potentially the most dangerous in terms of risk of infections associated with health care-fungal etiology.*

Key words: contamination, intensive care unit of surgical and infectious profiles, immunosuppression, HIV-infection, yeast and mold micromycetes

ВВЕДЕНИЕ

Микроклимат медицинских организаций имеет немаловажное значение для пациентов и персонала, проводящих в них длительное время. Больничная среда представляет собой замкнутое пространство и является местом обитания различных микроорганизмов, в т.ч. грибов. По данным ряда авторов и ВОЗ, условно-допустимый уровень клеток грибов в воздухе помещений составляет 500 КОЕ/м³ [1-2]. В таких концентрациях споры микромицетов не вызывают заболеваний у людей с интактной иммунной системой. Однако при возникновении благоприятных условий, основными из которых являются повышенная влажность (30-60% в теплый период года и 30-45% – в холодный) и оптимальная температура (20-28 °С в теплый период и 18-24 °С – в холодный), начинается прорастание грибных спор, активное развитие мицелия, затем – их размножение [3]. Микромицеты могут быть возбудителями поверхностных и глубоких микозов, вызывать развитие микогенной аллергии, бронхолегочного аспергиллеза, аллергического риносинусита и др. [4-6]. При повышенном уровне микотического загрязнения больничных помещений вероятность возникновения этих заболеваний многократно возрастает.

Наибольшую потенциальную опасность они представляют для групп риска – пациентов с иммуносупрессией различного генеза (ВИЧ-инфекция, онкологические, гематологические и тяжелые хирургические заболевания). Факторами риска возникновения микозов являются: применение антибиотиков, цитостатиков, гормональных препаратов, использование лучевой и химиотерапии и др. [7].

Изучение состояния контаминации микроскопическими грибами больничной среды стационаров – одна из актуальных проблем здравоохранения. В последнее время в научной литературе появился ряд публикаций, посвященных этой теме [8-12].

Цель нашего исследования – сравнительный анализ микобиоты различных стационаров для пациентов с иммуносупрессией, выявление наиболее потенциально опасных их профилей и взаимосвязи обсемененности больничной среды микромицетами с возникновением микозов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучение состояния контаминации микромицетами объектов больничной среды проводили в отделениях риска – инфекционном, онкологическом, гематологическом, а также в отделениях реанимации и интенсивной терапии хирургического и инфекционного профилей, родильном отделении г. Перми в 2012-14 гг. В качестве медицинской организации сравнения был родильный дом. Объекты исследования: лечебно-диагностическое оборудование, воздух в помещениях, санитарно-техническое оборудование, руки персонала и пациентов. Микробиологические исследования проведены лабораторией «Бактерицид» Пермского государственного национального исследовательского университета. Исследование обсемененности воздушной среды осуществляли по общепринятым методикам в соответствии с приложением №2 к приказу №720 от 31.07.1978 г., МУК №3182-84 и МУК 4.2.734-99. Отбор проб воздуха проводили аспирационным методом в трех точках каждого помещения в присутствии больных с помощью автоматического пробоотборника воздуха марки ПУ-1Б на чашки Петри с селективной питательной средой Сабуро, Чапека.

Смывы брали стерильным тампоном в пробирки с 1% пептонной водой с добавлением глюкозы и последующим посевом на среду Сабуро, Чапека и термостатированием при 26 °С в течение 7-14 дней. Плесневые грибы идентифицировали с помощью микроскопирования с использованием современных микробиологических определителей. Для выявления дрожжеподобных грибов посева наносили через 18-20 часов на среду Сабуро, в которую для подавления роста контаминирующих бактерий добавляли антибиотики. Инкубацию проводили при 37 °С в течение 48 часов для обнаружения патогенных для человека видов грибов. Дрожжеподобные грибы идентифицировали с помощью хромогенного агара.

Общее количество проб, отобранных для исследования, составило 239, в т.ч. – 90 проб воздуха и 149 смывов с объектов больничной среды.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием статистического пакета «Microsoft Excel 2000», а также методов параметрической статистики. При анализе полученных результатов определяли средние величины и стандартную ошибку ($M \pm m$). Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе лабораторного исследования объектов больничной среды всех сравниваемых стационаров из группы риска, находящихся под наблюдением, был обнаружен высокий уровень контаминации микромицетами. Доля положительных проб колебалась от 100% в инфекционном ОРИТ до 85,4±5,5% – в гематологическом отделении. В инфекционном, онкологическом стационаре и хирургическом ОРИТ она

составляла более 90% (соответственно, 97,3±1,8%, 90,5±3,6% и 91,0±4,1%). В родильном отделении, взятом в качестве медицинской организации сравнения, уровень контаминации микромицетами равнялся 20%.

При сравнительном анализе интенсивности контаминации микромицетами воздушной среды стационаров выявили, что наиболее высокая степень «грибковой нагрузки» была в инфекционном стационаре для ВИЧ-инфицированных пациентов (582,0±109,1 КОЕ/м³). Далее в убывающем порядке следовали ОРИТ хирургического профиля (100,0±29,6 КОЕ/м³), ОРИТ инфекционного профиля (66,0±7,9 КОЕ/м³), онкологический стационар (19,4±7,2 КОЕ/м³) и гематологический (15,6±3,3 КОЕ/м³). В родильном отделении многопрофильного стационара интенсивность контаминации микромицетами воздуха составила 22,3±5,4 КОЕ/м³. (табл. 1).

Таблица 1.

Интенсивность контаминации микромицетами воздушной среды различных медицинских организаций (КОЕ/м³)

Наименование профиля мед. организаций	Общее кол-во микромицетов ($M \pm m$)	Плесневые грибы ($M \pm m$)	Дрожжевые грибы ($M \pm m$)
Инфекционный	582,0±109,1*	1259,0±210,6**	1,6±0,3***
Гематологический	15,6±3,3	32,8±7,1	2,5±0,8***
Онкологический	19,4±7,2	37,7±12,6	1,0±0,3***
Инфекционное ОРИТ	66,0±7,9*	91,7±12,1**	40,1±5,7***
Хирургическое ОРИТ	100,2±29,6*	197,9±44,1**	2,5±1,2***
Родильное отделение	22,3±5,4	22,3±5,4	0

Примечание: * достоверность различий интенсивности контаминации воздушной среды медицинских организаций микромицетами в сравнении с родильным отделением ($p < 0,05$);

** достоверность различий интенсивности контаминации воздушной среды медицинских организаций плесневыми микромицетами в сравнении с родильным отделением ($p < 0,05$);

*** достоверность различий интенсивности контаминации воздушной среды медицинских организаций дрожжевыми микромицетами в сравнении с родильным отделением ($p < 0,05$).

При изучении этиологической структуры микромицетов наблюдали преобладание плесневых грибов над дрожжевыми в воздухе всех изучаемых отделений. Интенсивность контаминации воздушной среды плесневыми грибами оказалась наиболее высокой в стационаре для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов и ОРИТ хирургического и инфекционного профилей, показатели равнялись 1259,0±210,6, 197,9±44,1 и 91,7±12,1 КОЕ/м³ соответственно. Они превышали таковые в группе сравнения в 4-56 раз.

Интенсивность контаминации воздуха дрожжевыми микромицетами колебалась от 0 в группе сравнения до 40,1±5,7 КОЕ/м³ – в инфекционном ОРИТ.

При оценке этиологической структуры плесневых грибов, содержащихся в воздушной среде стационаров, установили наличие во всех учреждениях 2-х родов – *Aspergillus* spp. (их доля колебалась от 7,8 до 48,0%) и *Penicillium* spp. (10,3 - 49,7%). В медицинских учреждениях инфекционного профиля, кроме этого, были обнаружены *Cladosporium* spp., удель-

ный вес которых составлял от 10,3% до 38,8%. В гематологическом отделении большую долю занимали *Rhizopus* spp. (36%), а в ОРИТ хирургического профиля – *Trichoderma* spp. (43%). В родильном отделении, представляющем группу сравнения, наибольшая доля приходилась на *Cladosporium* spp. (62,5%).

В смывах с объектов больничной среды инфекционного, онкологического и гематологического стационаров, в отличие от воздуха, наблюдали доминирование дрожжевых грибов над плесневыми, удельный вес их колебался от 90,9±8,6% до 100%.

В смывах с различных объектов больничной среды (вентиляционные решетки, дверные ручки, тумбочки пациентов, подоконники, раковины, рабочие столы персонала, аппараты ИВЛ, руки персонала и пациентов) наибольшую интенсивность обсемененности дрожжевыми грибами обнаружили на вентиляционных решетках, дверных ручках, тумбочках пациентов и аппаратах ИВЛ. На остальных изучаемых объектах отмечали единичные колонии дрожжевых грибов. (табл.2).

Таблица 2.

Интенсивность контаминации дрожжевыми микромицетами в смывах с объектов больничной среды медицинских организаций (КОЕ/дм²)

Наименование профилей мед. организаций	Вентиляционные решетки	Дверные ручки	Тумбочки пациентов	Аппараты ИВЛ
Инфекционный	23644,9±2139,0	4755,0±1087,0	27,7±11,1	-
Гематологический	682,8±179,8	177,1±50,2	56,6±26,4	-
Онкологический	6812,0±1394,0	943,9±345,1	2427,0±129,3	-
Инфекционное ОРИТ	90954,0±2154,0	356,0±2,3	823,0±10,1	829,0±6,3
Хирургическое ОРИТ	1280,0±238,2	0	598,0±60,8	730,0±5,7
Родильное отделение	0	0	0	-

Наиболее загрязненными дрожжевыми микромицетами оказались вентиляционные решетки в инфекционном стационаре и инфекционном ОРИТ (23644,9±2139 КОЕ/дм² и 90954,0±2154,0 КОЕ/дм²). В хирургическом ОРИТ, онкологическом и гематологическом отделениях эти показатели были существенно ниже (в 13,5-133 раза). Показатели обсемененности дрожжевыми грибами тумбочек пациентов колебались от 27,7±11,1 в инфекционном отделении до 2427,0±129,3 КОЕ/дм² – в онкологическом стационаре. Загрязнение дверных ручек варьировало от 177,1±50,2 в гематологии до 4755,0±1087,0 КОЕ/дм² – в инфекционном стационаре.

В ОРИТ хирургического и инфекционного профилей высокая обсемененность дрожжевыми микромицетами выявили также на аппаратах ИВЛ (730,0±5,7 и 829,0±6,3 КОЕ/дм² соответственно).

В смывах с поверхностей предметов больничной среды родильного отделения дрожжеподобные грибы не обнаруживали.

При исследовании кожных покровов рук установлен очень низкий уровень контаминации микроми-

цетами персонала (единичные колонии). У пациентов изучаемых стационаров эти показатели колебались от 5,4±1,9 до 59,3±15,1 КОЕ/дм², при этом везде доминировали дрожжевые грибы.

ОБСУЖДЕНИЕ

В изучаемых нами стационарах для пациентов с ВИЧ инфекцией, гематологическими, онкологическими и тяжелыми хирургическими заболеваниями наблюдали высокий уровень контаминации микромицетами (от 100 до 85,4±5,5%). Это в 4-5 раз превышает данные, полученные в родильном отделении (20%), взятом нами в качестве медицинской организации сравнения. На наш взгляд, это связано со сниженным иммунным статусом больных, находящихся на лечении в вышеуказанных отделениях. Полученные нами данные совпадают с результатами других авторов. В исследованиях Гладковой А.С. и Мещеряковой А.В. (2009), проведенных в медицинском учреждении, где проходят лечение пациенты с нормальным иммунным статусом, плесневые грибы обнаружили только в 43,6% проб воздуха [12]. Это в 2 и более раз меньше, чем в изучаемых нами стационарах. Аналогичные данные получены сотрудниками Пермского государственного национального исследовательского университета, проводившими изучение помещений многопрофильной городской больницы (2012 г.) на уровень контаминации микромицетами, который колебался от 25,0 до 27,7%.

При изучении этиологической структуры выявленных в воздушной среде микромицетов выявили значительное преобладание плесневых грибов над дрожжевыми во всех стационарах – от 2,3 раза в инфекционном ОРИТ до 800 раз – в отделении для ВИЧ-инфицированных пациентов.

В стационаре для лечения ВИЧ-инфицированных больных интенсивность контаминации плесневыми грибами воздушной среды в 2,5 раза превышала пороговые значения. В онкологическом и гематологическом отделениях данные показатели не превышали пороговых значений и достоверно не отличались от интенсивности контаминации медицинской организации контроля.

Преобладание плесневых грибов в воздушной среде больничных помещений может быть обусловлено различными факторами, такими как: состояние самих помещений, давность их постройки и текущего ремонта, наличием биоповреждений, повышенной влажностью, затрудненным воздухообменом и т.д. Особое значение имеет запыленность воздуха, содержащего споры грибов размером от 2,5 до 5 мкм, что позволяет им достигать легочных альвеол человека.

Известно, что плесневые грибы могут длительное время находиться во взвешенном состоянии в воздухе, обладают высокой устойчивостью и способны сохранять жизнеспособность после применения дезинфицирующих средств во время ежедневных уборок в больничных помещениях. При этом наиболь-

шую интенсивность контаминации воздуха плесневыми микромицетами обнаруживали в отделении для ВИЧ-инфицированных пациентов и отделениях реанимации и интенсивной терапии. «Грибковая нагрузка» воздушной среды в них превышала таковую в родильном, онкологическом и гематологическом отделениях в 4-56 раз.

Обращает на себя внимание, что в воздухе всех сравниваемых стационаров выявляли единичные колонии дрожжевых грибов. В воздушной среде родильного дома дрожжевые микромицеты отсутствовали. В ОРИТ инфекционного профиля интенсивность контаминации воздуха дрожжевыми микромицетами была наиболее высокой и составляла $40,1 \pm 5,7$ КОЕ/м³.

Таким образом, среди всех изучаемых стационаров наиболее высокую интенсивность обсемененности воздушной среды плесневыми и дрожжевыми грибами наблюдали в отделениях для лечения ВИЧ-инфицированных больных (включая ОРИТ).

Иммунный статус человека является одним из самых важных факторов, определяющим его судьбу после контакта с грибами – станут ли они комменсалами на поверхности кожи и слизистых оболочек, произойдет ли заражение, и насколько тяжело будет протекать грибковая инфекция. Известно, что функцию противогрибковой защиты обеспечивают преимущественно фагоциты и клеточное звено иммунитета. У ВИЧ-инфицированных пациентов, больных с нейтропенией и получающих иммуносупрессивные препараты отмечали снижение количества CD-4 Т-лимфоцитов, нарушение способности к фагоцитозу. Эти пациенты подвергаются огромному риску заражения грибковыми инфекциями.

Спектр заболеваний, вызываемых микромицетами, в частности *Candida* spp., чрезвычайно широк. Клинические проявления варьируют от поверхностных поражений кожи и слизистых оболочек до инвазивного и диссеминированного микоза, который может возникать у больных с иммуносупрессией как тяжелая внутрибольничная инфекция с высокой летальностью [13]. Споры *Aspergillus* spp., *Rhizopus* spp., *Trichoderma* spp., попадая в воздух из различных субстратов (почвы, органического и растительного материала, древесины), ингаляционным путем могут достигать дыхательных путей человека. Эти микромицеты обладают ангиоинвазивными свойствами, вызываемые ими заболевания (аспергиллез, зигомикоз) сопровождаются тромбозом сосудов и некротическими изменениями окружающих тканей. Предрасполагающим фактором в онкологических и гематологических отделениях является, прежде всего, нейтропения, в хирургических – сами оперативные вмешательства, нахождение в палате интенсивной терапии, а также искусственная вентиляция легких во время операции и в послеоперационный период [14].

Учитывая вышеизложенное, для эффективной и своевременной диагностики, лечения и профилак-

тики заболеваний, вызываемых микромицетами, необходим микологический мониторинг больничной среды с оценкой не только общей микробной контаминации, но и расшифровкой их родовой и видовой принадлежности.

В большинстве исследований по данной теме представлены результаты изучения контаминации микромицетами воздуха больничной среды. Между тем, интерес представляет обсемененность грибами и различных предметов в больничных помещениях. Наиболее высокую обсемененность дрожжевыми грибами выявили в смывах с вентиляционных решеток. Это обусловлено физиолого-биохимическими особенностями микромицетов. Известно, что споры плесневых грибов, в частности аспергиллов, сухие, гидрофобные, легко диспергируются в воздушных потоках. Напротив, крупные, с утолщенной клеточной стенкой споры дрожжевых грибов оседают на гладких поверхностях и способны сохраняться там длительное время.

Недостаточная и нерегулярная обработка вентиляционных решеток в связи с затрудненным доступом к ним характерна для всех изучаемых стационаров. Однако наиболее интенсивное их загрязнение наблюдали в отделениях с пребыванием ВИЧ-инфицированных пациентов. Это может быть связано, на наш взгляд, с массивной колонизацией биотопов ВИЧ-инфицированных больных дрожжевыми грибами и выделением их во внешнюю среду. По данным J.D. Sobel (2013), у 90% ВИЧ инфицированных больных на поверхности кожи и слизистых оболочек имеют место грибы рода *Candida*.

Кроме вентиляционных решеток, значительную загрязненность дрожжеподобными грибами обнаружили на дверных ручках в палатах и на тумбочках больных. По нашему мнению, колебания показателей интенсивности контаминации дрожжами можно объяснить тесным контактом больных с данными предметами и качеством текущей уборки в отделениях.

Обсемененность дрожжами рук медицинского персонала изучаемых отделений была в 6-12 раз ниже, чем у пациентов. Это связано с нормальным иммунным статусом медицинских работников, большей приверженностью персонала к обработке рук, соблюдением санитарно-противоэпидемического режима. Следовательно, передача микромицетов контактным путем от персонала к пациентам, на наш взгляд, маловероятна.

В процессе сравнительного анализа установлено, что длительное пребывание во всех изучаемых стационарах больных с иммуносупрессией, инфицированных микромицетами, приводит к значительному загрязнению больничной среды, может способствовать распространению грибов среди госпитализированных пациентов с последующим развитием у них инвазивных микозов.

Однако наибольшую потенциальную опасность представляют стационары для лечения ВИЧ-

инфицированных больных, в том числе –ОРИТ. Это ставит необходимость оптимизации мер профилактики грибковых инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, организацией эпидемиологического надзора, а также тщательного и регулярного микологического мониторинга объектов больничной среды медицинских учреждений из группы риска развития микозов.

ВЫВОДЫ

1. В медицинских организациях для пациентов с иммуносупрессией выявили высокий уровень контаминации больничной среды микромицетами, доля положительных проб превысила 85%.

2. Интенсивность контаминации воздушной среды плесневыми грибами была наиболее высокой в инфекционном стационаре для ВИЧ-инфицированных больных и ОРИТ инфекционного и хирургического профилей ($1259,0 \pm 210,6$; $91,7 \pm 12,1$ и $197,9 \pm 44,1$ КОЕ/м³ соответственно). Показатели значительно превышали данные в учреждении контроля (роддом).

3. Особенности микобиоты воздушной среды всех стационаров является присутствие в них грибов *Aspergillus* spp. и *Penicillium* spp. Вместе с тем, отмечали наличие особых микромицетов в зависимости от профиля отделения: в инфекционном – *Cladosporium* spp., в гематологическом – *Rhizopus* spp., в хирургическом ОРИТ – *Trichoderma* spp.

4. В смывах с объектов больничной среды наблюдали значительное преобладание дрожжевых грибов над плесневыми. Во всех стационарах наиболее интенсивно загрязненными дрожжевыми микромицетами были вентиляционные решетки, дверные ручки, тумбочки пациентов и аппараты ИВЛ.

5. Среди всех изучаемых стационаров с пребыванием пациентов с иммуносупрессией больничная среда оказалась наиболее загрязненной плесневыми и дрожжевыми микромицетами в отделении для лечения ВИЧ-инфицированных больных. Эти отделения можно отнести к числу наиболее потенциально опасных в плане возникновения грибковых инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов В.Б. Где порог толерантности микотической контаминации помещений?// Успехи медицинской микологии: Мат-лы V Всеросс. конгресса по мед. микологии. Т.9. – М.: Национальная академия микологии, 2007. – С. 32-34.
2. Павлова И.Э. Биоповреждения в больничных зданиях Санкт-Петербурга// Проблемы медицинской микологии. – 2005. – Т. 7, №4. – С. 3-12.
3. Александрова Г.А., Кирьянова И.Н., Брессен А.П. и др. Микромицеты в жилых помещениях города Перми// Проблемы медицинской микологии. – 2012. – Т. 14, №2. – С. 54-57.
4. Васильева Н.В., Елинов Н.П. Микроорганизмы – контаминанты и патогены – индукторы процессов старения больничных зданий и помещений медицинского назначения, а также возбудители некоторых заболеваний людей. – СПб.: Коста, 2009. – 224 с.
5. Желтикова Т.М. К вопросу о допустимом уровне микромицетов в воздухе помещений// Проблемы медицинской микологии. – 2009. – Т. 11, №2. – С. 41-43.
6. Соболев А.В., Аак О.В. Клиника, диагностика и лечение микогенной аллергии// Проблемы медицинской микологии. – 2012. – Т. 14, №1. – С. 37-39.
7. Аравийский Р.А., Клишко Н.Н., Васильева Н.В. Диагностика микозов. – СПб.: Изд. дом СПбМАПО, 2004. – 186 с.
8. Чарушина И.П., Фельдблюм И.В. Характеристика микробного пейзажа на/в объектах внешней среды медицинского учреждения инфекционного профиля// Проблемы медицинской микологии. – 2012. – Т.14, №3. – С. 64-66.
9. Чарушина И.П., Фельдблюм И.В., Семериков В.В. и др. Состояние контаминации микромицетами объектов внешней среды инфекционного стационара// Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – №4. – С. 39-42.
10. Чарушина И.П., Фельдблюм И.В., Александрова Г.А., Баландина С.Ю. Сравнительная оценка интенсивности контаминации различными микромицетами объектов внешней среды инфекционного стационара// Проблемы медицинской микологии. – 2014. – Т.16, №2. – С. 31-34.
11. Сергеев В.И., Кудрявцева Л.Г., Шыцина Л.В. и др. Широта циркуляции плесневых грибов среди пациентов и в больничной среде детского стационара// Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – №5. – С. 15-19.
12. Гладкова Л.С., Мецзякова А.В. Мат-лы науч.-практ. конференции «Внутрибольничные инфекции в стационарах различного профиля, профилактика, лечение, осложнения». – М., 2010. – С. 25-26.
13. Нехаев И.В., Приходченко А.О., Ломидзе С.В., Сытов А.В. Диагностика и лечение системных микозов в онкохирургии// Инфекции в хирургии. – 2014. – Т.12, №2. – С. 17-21.
14. Бурова С.А. Инвазивные микозы в отделениях интенсивной терапии: обзор литературы (сообщение 1)// Инфекции в хирургии. – 2014. – Т.12, №2. – С. 12-16.

Поступила в редакцию журнала 13.01.2015

Рецензент: А.А. Степанова



АНАЛИЗ ПРОЦЕССОВ ИДЕНТИФИКАЦИИ И ГРУППИРОВКИ МАСС-СПЕКТРОВ, ПОЛУЧАЕМЫХ ПРИ MALDI-TOF-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ БЕЛКОВЫХ ЭКСТРАКТОВ ИЗ КУЛЬТУР *ASPERGILLUS FUMIGATUS* FRES.

Рябинин И.А. (ассистент кафедры)*, Ершова А.И. (студент), Батаева К.Д. (студент)

Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова: кафедра медицинской микробиологии и медико-профилактический факультет, Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2015

*Работа посвящена различным аспектам исследования белково-экстракта из культур *A. fumigatus* методом MALDI-TOF-масс-спектрометрии. Использовали коллекцию, включающую 60 штаммов, из культур которых получили 114 масс-спектров. Нами приведена характеристика и вариации масс-спектров белковых экстрактов. В результате сравнительного анализа показателей идентификации установили, что категория идентификации является более мощным критерием, чем показатель «score value». На дендрограмме, построенной на основе иерархического анализа главных компонент, разделили исследуемую выборку на 7 групп, но обнаружили большое количество межгрупповых связей. В связи с этим необходима доработка подхода к типированию микроорганизмов, основанного на технологии MALDI-TOF-MS.*

Ключевые слова: анализ главных компонент, *Aspergillus fumigatus*, внутривидовое типирование, MALDI-TOF-масс-спектрометрия

ANALYSIS OF THE IDENTIFICATION AND GROUPING OF MASS-SPECTRA OBTAINED BY MALDI-TOF-MASS-SPECTROMETRY OF PROTEIN EXTRACTS FROM *ASPERGILLUS FUMIGATUS* FRES. CULTURES

Ryabinin I.A. (assistant of the chair), Erschova A.I. (student), Bataeva X.D. (student)

* Контактное лицо: Рябинин Игорь Андреевич, тел.: (812) 303-51-40

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov: Chair of Medical Microbiology and Faculty of Preventive Medicine, St. Petersburg, Russia

© Collective of authors, 2015

*This work is dedicated to various aspects of the examination of protein extracts from *A. fumigatus* cultures by MALDI-TOF-mass-spectrometry. We used collection, including 60 strains from cultures of which were obtained 114 mass-spectra. The characteristic and variations of mass-spectrum of the protein extract were described. Comparative analysis of identification indicators determined that category of identification is more powerful criterion than the score value. On dendrogram constructed by the hierarchical principal component analysis were distribute the mass-spectra selection into 7 groups, but a large number of inter-group relations were found. This fact indicates the necessity for modification of microorganisms typing approach based on MALDI-TOF-MS.*

Key words: *Aspergillus fumigatus*, analysis of principal components, intraspecies typing, MALDI-TOF-mass-spectrometry

ВВЕДЕНИЕ

MALDI-TOF-масс-спектрометрия (MALDI-TOF-MS) белкового экстракта из культуры становится популярным методом экспертной видовой идентификации патогенных и условно-патогенных грибов. Последние 2-3 года на основе этой технологии разрабатывают подходы к внутривидовому типированию микромицетов. Остановимся подробнее на некоторых технических аспектах и проблемах этих двух направлений применения MALDI-TOF-MS.

Благодаря детекции ионов в процессе масс-спектрометрии определяют 2 параметра: отношение массы ионов к их заряду (m/z) и количество частиц с конкретной величиной m/z . Графически представленную зависимость этих двух величин называют масс-спектром. В MALDI-TOF-MS для видовой идентификации устанавливают различные ионы белков. Чаще всего (но не всегда) они однозарядные, поэтому для MALDI-TOF-MS величину m/z приближенно считают равной молекулярной массе белка. Масс-спектр является непрерывной зависимостью на определенном интервале, но в процессе видовой идентификации обычно используют иную характеристику – масс-спектро-профиль (МСП). Это набор дискретных величин, характеризующих отдельные пики. Собственно, процесс видовой идентификации в MALDI-TOF-масс-спектрометрии представляет собой сравнение по определенному математическому алгоритму оригинального масс-спектро-профиля, полученного из культуры неизвестного микроорганизма, с типовыми масс-спектро-профилями, полученными из культур идентифицированных коллекционных штаммов. Разработчики MALDI-TOF-масс-спектрометров и программного обеспечения для них предложили разные показатели для отображения силы сходства масс-спектро-профилей. В программном аппарате Bruker Daltonics эта переменная названа «score value», ее диапазон составляет от 0 до 3, значение принято выражать с точностью до тысячных долей. Высшее значение «score value», равное трем, достигается только при сравнении

масс-спектро-профиля с идентичной копией. Правила интерпретации данного показателя приведены в работе Рауш Е.Р. и соавторов [1]. Помимо «score value», разработчики из Bruker Daltonics также предложили категории идентификации (А, В и С). Если «score value» характеризует только совпадение с наиболее схожим масс-спектро-профилем, то категория идентификации отражает совокупность из 10 МСП, наиболее близких к исследуемому, и определяется набором значений «score value» для отдельных МСП, а также спектром видов, с которыми соотносятся данные МСП.

В программном обеспечении BioMerieux (Saramis) для MALDI-TOF-масс-спектромера Vitek MS совпадение с типовым МСП выражают в процентах.

Благодаря современному программному обеспечению для MALDI-TOF-MS проводят математическую обработку полученных масс-спектров с целью наглядного отображения сходства и различия масс-спектров в выборке, в том числе – для придания выборке иерархической структуры. В данный период развития MALDI-TOF-MS в микробиологии наиболее интересен вопрос о поиске биологической интерпретации таких распределений, в том числе – в сфере медицинской микологии. Для *Cryptococcus neoformans* при анализе дендрограммы МСП удалось найти соответствие между кладами и молекулярными типами, определенными методом мультилокусного сиквенса-типирования (MLST) [2, 3]. Хотя, при сравнении таких дендрограмм с результатами типирования криптококков методом полиморфизма длины рестриционных фрагментов по гену URA5 (RFLP), мы не наблюдали подобного соответствия [4]. В работе De Carolis E. и соавторов показана связь с результатами распределения масс-спектров *Candida parapsilosis* complex и *Lodderomyces elongisporus* с результатами видовой идентификации и типирования методом полиморфизма длины амплифицированных фрагментов (AFLP) [5]. А в более раннем сообщении Pulcrano G. с соавторами привели данные о сравнении микросателлитного анализа и распределения масс-спектров, снятых методом MALDI-TOF-MS, которые также были получены при исследовании выборки штаммов *C. parapsilosis* [6].

Помимо этого, распределение масс-спектров, снятых путем MALDI-TOF-MS, можно использовать и как самостоятельный метод типирования. Одна из немногочисленных работ, посвященных этому вопросу, выполнена Moothoo-Padayachie A. и соавторами [7]. Они сравнили 3 метода типирования и идентификации *Saccharomyces cerevisiae*: гель-электрофорез хромосомной ДНК в равномерном поле с фиксированным контуром (contour-clamped homogeneous field electrophoresis, CHEF); ПЦР с праймерами для δ -элементов, фланкирующих ретротранспозон TY1; а также распределение масс-спектров (MALDI-TOF-MS) методом анализа главных компонент. Как оказалось, генетическими методами не удалось выявить различия между всеми изученными штаммами, в

отличие от MALDI-TOF-MS с математической обработкой.

Нами ранее проведено исследование различных методов сравнительного анализа совокупности масс-спектров протеомов *Aspergillus fumigatus* и *A. niger*, в результате чего при построении кластера и дендрограммы в анализе главных компонент смогли наиболее четко разделить выборку и сгруппировать исследованные штаммы [8]. Для штаммов *A. fumigatus* проследили связи полученного распределения масс-спектров на трехмерном кластере с некоторыми признаками морфологии колоний [9].

Характеристики масс-спектров и масс-спектро-профилей, как их производных, у медицински значимых грибов практически не описаны в литературе; не собраны данные об изменчивости этих параметров. По-видимому, слабая разработка изучения полиморфизма масс-спектров, которая формально выражается в недостаточной комплектации баз (библиотек) для видовой идентификации, является причиной многих неудач в определении микроскопических грибов методом MALDI-TOF-MS.

Сложность интерпретации методов типирования микроорганизмов, основанных на MALDI-TOF-MS, заключается в том, что программно-математический аппарат, задействованный в этих приемах, скрыт от оператора. Кроме того, если генетические маркеры, применяемые в типировании – относительно стабильные факторы, то в MALDI-TOF-MS исследуют белковый профиль – показатель фенотипический и, следовательно, лабильный. Поэтому необходимо определить, сохраняется ли положение штаммов в полученной иерархической структуре, если при создании классификации в выборке масс-спектро-профилей использовать несколько масс-спектров, полученных из культур одного штамма, но в разное время. Решению некоторых вышеназванных проблем посвящено наше сообщение.

Цель данной работы – определить показатели видовой идентификации, описать характеристику масс-спектра белкового экстракта и оценить надежность распределения масс-спектров с целью типирования штаммов *A. fumigatus*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали 60 штаммов *A. fumigatus*, выделенных из клинического материала в лаборатории микологического мониторинга и биологии грибов и депонированных в Российской коллекции патогенных грибов.

Субкультуры штаммов и экстракцию белков проводили, как нами было описано ранее [8]. MALDI-TOF-масс-спектрометрию экстрактов выполняли на инструменте Autoflex speed TOF/TOF (Bruker Daltonics GmbH). Экстракт из каждой культуры исследовали двукратно. Экстракты обрабатывали стандартным раствором α -циано-4-гидроксициннамовой кислоты в смеси воды, ацетонитрила и трифторуксусной кислоты (матрица). Съемку масс-спектров осуществля-

ли в линейном режиме детекции положительно заряженных ионов в диапазоне молекулярной массы 2000-20137 Da и с подавлением сигнала от ионов матрицы. Съемку проводили в автоматическом и ручном режимах (в последнем случае – при мощности лазера 40%). Идентификацию полученных спектров, а также их обработку выполняли в программе MALDI Biotyper ОС 3.1.

Для видовой идентификации использовали стандартную базу видоспецифичных масс-спектропрофилей мицелиальных грибов Fungi Library, которая включает 12 масс-спектро-профилей коллекционных штаммов *A. fumigatus*. Происхождение штаммов производителем базы специально не описано, но, судя по аббревиатурам, 2 штамма – из Немецкой коллекции микроорганизмов и клеточных культур (DSMZ), еще 2 – выделены в Региональной лаборатории здравоохранения в Харлеме, Нидерланды (RLH). Происхождение других штаммов выяснить не удалось. Из полученных масс-спектров для последующей обработки отбирали те, которые идентифицировали с коэффициентом достоверности («score value») не ниже 1,7. Для статистической обработки показателей идентификации применяли стандартную интерпретацию «score value» (табл. 1) и категорий идентификации (табл. 2).

Таблица 1

Диапазоны значений показателя «score value» и их интерпретация

Диапазон	Интерпретация
2,300–3,000	Видовая идентификация с высокой вероятностью.
2,000–2,299	Уверенная родовая идентификация, возможная видовая идентификация.
1,700–1,999	Возможная родовая идентификация.

Для описания масс-спектра белкового экстракта, свойственного *A. fumigatus*, произвольно выбрали в качестве типового масс-спектр штамма *A. fumigatus* РКПГ F-1277, изображение которого получили посредством flexAnalysis 3.4. Для наглядного сравнения масс-спектров изученной выборки их преобразовывали в «псевдогели».

Последующую группировку масс-спектров проводили с помощью встроенного алгоритма анализа главных компонент по иерархическому методу. В полученных группах изучали набор масс-спектропрофилей типовых штаммов, с которыми нашли совпадение в процессе идентификации, а также отличия в наборе пиков, характерных для группы. Обработку изображений провели в XnView 2.04.

Таблица 2

Категории идентификации

Категория	Характеристика выборки из 10 типовых масс-спектров (МСП), наиболее близких к идентифицируемому
A	Наиболее схожему масс-спектру из базы данных соответствует значение «score value» 2-3, другие близкие спектры со «score value» в том же диапазоне соответствуют тому же виду, что и первый. Прочие масс-спектры со «score value» в диапазоне 1,7-1,9 соответствуют тому же роду, что и наиболее схожий.

B	В эту категорию включают образцы (масс-спектры), для которых не полностью выполняются критерии категории «А», но работают следующие требования: (1) наиболее схожему масс-спектру из базы данных соответствует значение «score value» 1,7-3; (2) другие близкие спектры с тем же диапазоном значений «score value» соответствуют, по меньшей мере, тому же роду, что и первый наиболее сходный масс-спектр.
C	В выборке масс-спектров из базы данных нет сходства по родам и видам.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

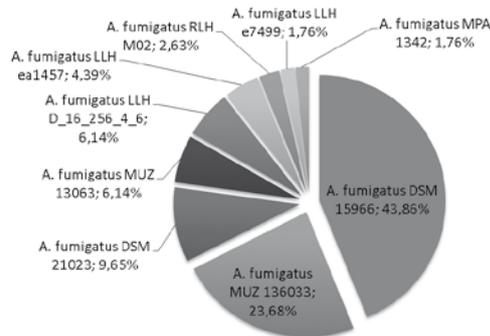
Всего благодаря повторным процедурам культивирования – экстракции – масс-спектрометрии и с применением заданного критерия отбора удалось снять 114 масс-спектров протеома *A. fumigatus*. Основной причиной исключения масс-спектров из исследования, которая формально выражалась в значении «score value» менее 1,7, было неудовлетворительное качество спектра (сглаженный с едва различимыми пиками и/или интенсивным шумом). Количество масс-спектров, снятых с одного штамма, оказалось распределено неравномерно. С 22 (36,7%) штаммов удалось получить только по 1 масс-спектру удовлетворительного качества, с 23 (38,3%) – по 2 масс-спектра, с 10 (16,7%) штаммов – по 3, с 5 (8,3%) – более 3-х. Значение показателя «score value» варьировало широко в диапазоне 1,710-2,378. Соотношение в выборке масс-спектров (масс-спектропрофилей), идентифицированных с различными значениями score value и категориями идентификации, приведены в таблице 3.

Таблица 3

Распределение масс-спектро-профилей в исследуемой выборке по показателям качества идентификации

Показатель	Значения	Количество МСП	Доля МСП, %
Score value	2,300–3,000	6	5,3
	2,000–2,299	51	44,7
	1,700–1,999	57	50,0
Категории идентификации	A	55	48,2
	B	55	48,2
	C	4	3,6

Из 12 типовых масс-спектро-профилей *A. fumigatus*, включенных в библиотеку Fungi Library, при идентификации наибольшие совпадения найдены с 9-ю. Распределение анализируемых масс-спектропрофилей по их сходству с типовыми масс-спектропрофилями приведено на рисунке 1.

Рис. 1. Типовые масс-спектро-профили *A. fumigatus*, наиболее сходные с МСП в исследуемой выборке

Как видно из диаграммы на рисунке, в исследуемой выборке наиболее часто выявляли совпадения со штаммами *A. fumigatus* DSM(Z) 15966 (оригинальный штамм выделили из садовой почвы в Германии) и *A. fumigatus* MUZ 136033. При сопоставлении типовых масс-спектро-профилей из 9 штаммов (указанных на рис. 1) удалось определить 20 консервативных пиков белковых ионов на интервале молекулярных масс 2000-8000 Da.

Характерный вид масс-спектра протеома *A. fumigatus* (по штамму *A. fumigatus* РКПГ F-1277) приведен на рисунке 2.

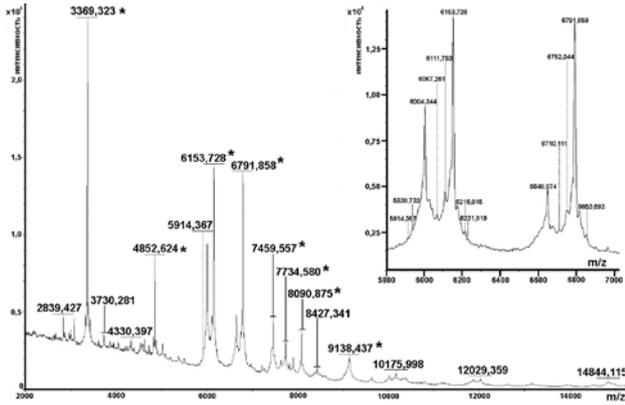


Рис. 2. Масс-спектр белкового экстракта *A. fumigatus* РКПГ F-1277; знаком * отмечены пики, отчетливо различные на «псевдогелях»

Пики белковых ионов с наибольшей интенсивностью у *A. fumigatus* находятся, главным образом, в диапазоне значений m/z от 3000 до 10000. Среди черт, наиболее заметных для оператора и специфичных для рода *Aspergillus*, следует отметить комплекс в форме «двойной вилки», главными компонентами которого являются 4 пика (белка) с показателем m/z 6004,344; 6153,728; 6648,874 и 6791,858. Данный комплекс отчетливо различим у всех штаммов *A. fumigatus*. Если в получаемом масс-спектре он визуально четко не определяется, то и идентифицировать исследуемый штамм методом MALDI-TOF-MS в таких случаях не удастся. Более детально этот комплекс показан в верхнем правом углу рисунка 2. Окружающие вышеназванные главные компоненты сателлитные пики значительно уступают первым по интенсивности и у некоторых штаммов могут не определяться. Другая вариация в данном комплексе – низкая интенсивность пика 6648,874, благодаря чему вторая «вилка» в масс-спектре некоторых штаммов приобретает вид «пирамиды». Часто интенсивный пик дает белок с m/z 3369,323; но поскольку он находится в относительно низкомолекулярном диапазоне масс-спектра, то его может маскировать шум от загрязнения и фрагментации или «завышенная» базовая линия спектра, которая формируется при старении культуры или низким результате процедуры экстракции белков. При сопоставлении различных масс-спектров *A. fumigatus* методом «псевдогелей» (Рис. 3) в выборке в диапазоне масс 2-9 kDa удается от-

четливо проследить 10-12 белковых пиков (на рис. 2 эти белки отмечены знаком «*»).

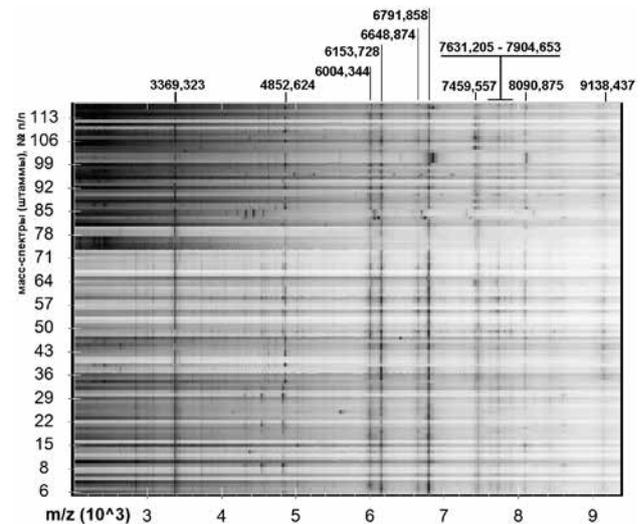


Рис. 3. Сопоставление масс-спектров белковых экстрактов исследуемой выборки методом псевдогелей

У *A. fumigatus* можно выявить и высокомолекулярные белки с m/z свыше 10 kDa, но они прослеживаются не у всех штаммов, их пики всегда отличаются крайне низкой интенсивностью. Таким образом, для видовой идентификации они не представляют значения. У всех исследованных штаммов в масс-спектрах вместе с основными пиками, которые совпадают с пиками типовых масс-спектро-профилей, имеют место сателлитные пики, несколько уступающие типовым по показателю m/z и интенсивности. Очевидно, это пики белковых ионов, потерявшие часть нормальной аминокислотной цепи в результате фрагментирующего действия лазера.

Среди характерных особенностей нашей выборки масс-спектров, отличающей ее от масс-спектро-профилей типовых штаммов *A. fumigatus* из базы Fungi Library, отметим наличие пиков в диапазоне 4000-5000 Da. В типовых масс-спектро-профилях в указанном диапазоне имеется только один пик, а в случае нашей выборки формируются комплексы пиков в 68,4% анализируемых масс-спектрах. По нашим наблюдениям, состав этих комплексов различен, одна из наиболее отчетливых комбинаций – серия из 4-5 высокоинтенсивных пиков, находящихся на близких по величине интервалах значений m/z (по горизонтальной оси) и, как бы, «выстроенных» по убыванию интенсивности: более высокие ближе к отметке 5000 Da, более низкие – к отметке 4000 Da. Представляет интерес природа происхождения таких комплексов. Маловероятна связь их появления с загрязнением белковым компонентом из питательной среды, поскольку культуры перед экстракцией белка подвергали отмывке в деионизованной воде. Вероятно, что такое отличие масс-спектров оригинальной выборки от масс-спектров из типовых штаммов связано с различными способами их субкультивирования. Классическая методика культивирования, предлагаемая компанией Bruker Daltonics (на основе которой соз-

дали базу «Fungi Library»), состоит в глубинном проращивании спор мицелиальных грибов в пробирках с бульоном типа Сабуро, которые непрерывно вращаются на специальном вертикальном ротаторе. В нашей оригинальной методике культивирование происходит на поверхности бульона Сабуро в пробирке типа Эппендорф без какого-либо движения. Формирующаяся пленчатая микроколония более удобна для манипуляций с ней, чем взвесь пеллет, которая вырастает при использовании классической методики.

Группировка масс-спектров посредством иерархического анализа главных компонент представлена на рисунке 4.

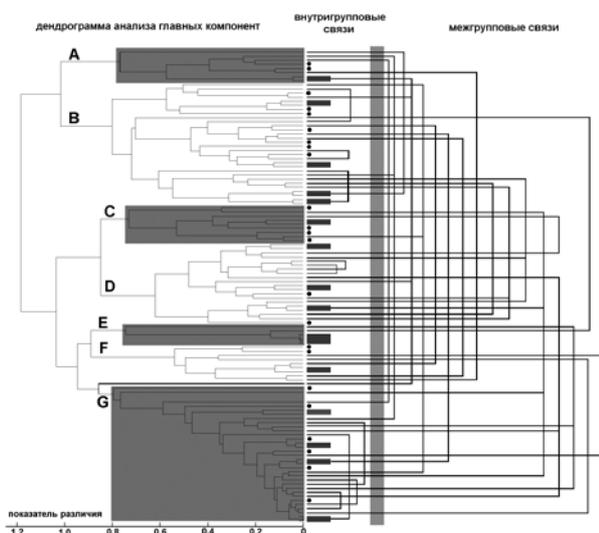


Рис. 4. Дендрограмма, полученная на основе иерархического анализа главных компонент масс-спектров; внутригрупповые и межгрупповые связи. Объяснение обозначений – в тексте

Удалось разделить исследуемую выборку на 7 групп с показателем различия равным 0,8. Группы обозначены латинскими буквами (у «ствола», дающего им начало) и для четкого разделения границ между ними через одну помечены серым цветом. Один из масс-спектров оказался изолированным от остальных групп (он отмечен жирной линией, находится над группой G). Масс-спектры, собранные из тех штаммов, которые подвергали MALDI-TOF-MS однократно, отмечены черными кружками (естественно, они не задействованы в межгрупповых и внутригрупповых связях из-за отсутствия пары). В колонке «внутригрупповые связи» парные масс-спектры, полученные из одного штамма и сгруппированные вместе, отмечены темно-серыми блоками. Межгрупповые и внутригрупповые связи размечены в правой части рисунка.

Для распределения масс-спектров с целью типирования микроорганизмов наиболее желаемым результатом (при повторной съемке) является группировка всех масс-спектров одного штамма вместе в определенной кладе дендрограммы. Однако в нашем исследовании этот феномен наблюдали лишь у 15%

штаммов. У такого же количества штаммов масс-спектры не оказались объединенными попарно, но попали в одну и ту же группу. Масс-спектры, снятые в результате повторных процедур с субкультур одних и тех же изолятов, у 31,7% штаммов оказались разнесенными в разные группы, что хорошо заметно по обилию межгрупповых связей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проделанной работы мы выявили типичные характеристики и полиморфизм масс-спектра белкового экстракта *A. fumigatus*, определенные методом MALDI-TOF-MS. Эти данные будут полезны при визуальной оценке картины масс-спектра, которую мы рекомендуем делать в процессе видовой идентификации микроорганизмов, в том числе – при получении неудовлетворительных или сомнительных результатов идентификации. Мы считаем, что категория идентификации является более сильным критерием для оценки точности идентификации у мицелиальных грибов, чем «score value», который часто оценивают изолированно. Поскольку «score value» рассчитывают только на основании сходства с одним типовым масс-спектром, он может быть неоправданно низким по причине штаммовых различий и влияния условий субкультивирования. Категория идентификации базируется на «score value», но при ее расчете учитывают совпадение с выборкой масс-спектров, что делает этот показатель более устойчивым к влиянию изменчивости исследуемых культур. Такое различие в силе двух показателей оказалось отчетливо выражено для исследованной нами выборки штаммов и масс-спектров. Заметим, что в процессе идентификации можно добиться высоких значений обоих показателей только в том случае, если в базу, используемую для идентификации, внесено достаточное количество типовых масс-спектро-профилей (не менее 10-15).

Получаемый в результате MALDI-TOF-MS масс-спектр подвержен влиянию не только техники исполнения процедуры экстракции белка, но и особенностей самого протеома, который отражает фенотипическую изменчивость исследуемой культуры. Из-за действия этих причин масс-спектры, полученные из одного штамма, оказались в разных группах при распределении выборки методом иерархического анализа главных компонент в форме дендрограммы. Естественно, такой подход к группировки штаммов не приемлем для их внутривидового типирования и, тем более, не может заменить генетические методы типирования. В названной выше работе Moothoo-Padayachie A. и соавторы применили данный метод с большим числом повторов процедур рекультивирования, экстракции и масс-спектрометрии, хотя в тексте статьи не объяснено, использовали они такой подход только по соображениям статистической достоверности или иным причинам. Очевидно, необходимо определить дополнительные критерии отбора масс-спектров и кратность исследования для точно-

го внутривидового типирования при MALDI-TOF-масс-спектрометрии.

Авторы работы выражают благодарность заведующей Российской коллекцией патогенных грибов Г.А. Чилиной и заведующей лабораторией микологического мониторинга и биологии грибов Т.С. Бого-

моловой за предоставление штаммов *A. fumigatus*.

Работа выполнена при поддержке гранта им. профессора Э.Э. Эйхвальда и гранта «УМНИК» Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (договор № 0005783).

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. *Paun E.P. и др.* Определение видов возбудителей инвазивного кандидоза: в поиске быстрых решений// Проблемы медицинской микологии. – 2013. – Т. 15, №4. – С. 87-91.
2. *Firacative C., Trilles L., Meyer W.* MALDI-TOF MS enables the rapid identification of the major molecular types within the *Cryptococcus neoformans/C. gatii* species complex// PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7, Is.5. – e37566. – 8 pp.
3. *Posteraro B., et al.* Matrix-assisted laser desorption ionization – time of flight mass spectrometry-based method for discrimination between molecular types of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*// J. of Clin. Microbiol. – 2012. – Vol. 50, №7. – P. 2472-2476.
4. *Vasilyeva N.V., Atsapkina A.A., Riabinin I.A., et al.* Evaluation of modified MALDI-TOF-based approach to identification and typing of *Cryptococcus neoformans* clinical isolates// Mycoses. – 2014. – Vol. 57, Suppl. 1. – P. 70.
5. *De Carolis E., et al.* Identification and typing of the *Candida parapsilosis* complex: MALDI-TOF-MS vs. AFLP// Med. Mycol. – 2014. – Vol. 52, № 2. – P. 123-130.
6. *Pulcrano G., et al.* MALDI-TOF-mass-spectrometry and microsatellite markers to evaluate *Candida parapsilosis* transmission in neonatal intensive care units// Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 31, №11. – P. 2919-2928.
7. *Moothoo-Padayachie A., et al.* Biotyping *Saccharomyces cerevisiae* strains using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS)// Eur. Food Res. Technol. – 2013. – Vol. 236, Is. 2. – P. 351-364.
8. *Рябинин И.А., Васильева Н.В., Богомолова Т.С. и др.* Выявление родственных связей у клинических изолятов *Aspergillus fumigatus* Fres. и *A. niger* v. Tiegh. посредством анализа масс-спектров их протеомов// Проблемы медицинской микологии. – 2014. – Т. 16, №1. – С. 50-56.
9. *Рябинин И.А., Чилина Г.А.* Связь результатов MALDI-TOF-масс-спектрометрии с культуральными свойствами *Aspergillus fumigatus*// Проблемы медицинской микологии. – 2014. – Т. 16, №2. – С. 120.

Поступила в редакцию журнала 20.01.2015

Рецензент: А.Е. Тараскина



МЕТАБОЛИТЫ МИКРООРГАНИЗМОВ ПРИРОДНОЙ АССОЦИАЦИИ «ТИБЕТСКИЙ РИС» С АНТИГРИБКОВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

**Тихомирова О.М. (доцент кафедры)*,
Иванова Е.А. (дипломант)**

Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия (кафедра микробиологии), Санкт-Петербург, Россия

© Тихомирова О.М., Иванова Е.А., 2015

Изучали основные группы метаболитов микроорганизмов природной ассоциации «Тибетский рис», ингибирующих рост мицелиальных грибов родов Aspergillus, Penicillium, Fusarium, Mucor, Absidia, Rhizopus, Cunninghamhamella. Установлено, что на разных сроках культивирования ассоциации на молочно-сахарной среде антагонистическое действие связано с соединениями различной химической природы. Начиная с 36 ч ферментации, существенный вклад в подавление жизнедеятельности грибов вносят вещества пептидной структуры, чувствительные к нагреванию и действию протеолитических ферментов (α-химотрипсина, проназы E). К 3-4 суткам культивирования и позже происходит накопление органических кислот и/или иных веществ, активных в кислой среде. На более поздних сроках культивирования определённый вклад в антигрибковое действие также вносят термостабильные, устойчивые к протеазам вещества, не теряющие своей активности в нейтральной среде. Состав и структура конкретных антигрибковых метаболитов-ассоциантов «Тибетского риса» подлежат дальнейшему изучению.

Ключевые слова: *Aspergillus, Zygomycota, Penicillium*, противогрибковая активность, «Тибетский рис», ферментированные продукты, *Fusarium*

ANTIFUNGAL METABOLITES OF MICROORGANISMS FROM NATURAL ASSOCIATION «TIBETAN RICE»

**Tikhomirova O.M. (assistant professor of
chair), Ivanova E.A. (graduated student)**

St. Petersburg Chemical-Pharmaceutical Academy (Chair of microbiology), St. Petersburg, Russia

© Tikhomirova O.M., Ivanova E.A., 2015

The main groups of metabolites of microorganisms from natural association «Tibetan rice» inhibiting growth of filamentous fungi of genera Aspergillus, Penicillium, Fusarium, Mucor, Absidia, Rhizopus, Cunninghamhamella have been investigated. It was established that

* Контактное лицо: Тихомирова Ольга Михайловна,
Тел.: (812) 315-24-96

microbiota of «Tibetan rice» synthesized compounds of different chemical nature during cultivation on milk sucrose medium. From 36 h of cultivation proteinaceous compounds whose activity was inhibited by heat and proteolytic enzymes (α-chymotrypsin and pronase E) treatments contributed significantly to the antagonism against fungi. From 3-4 days of cultivation organic acids and probably other compounds that exhibited activity under acidic conditions were shown to be important antifungal factors. In the later stages of fermentation heat and protease-stable compounds active under neutral conditions against tested fungal strains were produced. The composition and structure of individual antifungal metabolites are subject of further investigations.

Key words: antifungal activity, *Aspergillus*, fermented products, *Fusarium*, *Penicillium*, «Tibetan rice», *Zygomycota*

ВВЕДЕНИЕ

Ферментированные продукты, при получении которых используют микробные ассоциации, привлекают особое внимание исследователей и активно изучаются, поскольку, как правило, обладают широким спектром биологической активности, включая антимикробную. Выделенные из этих ассоциаций отдельные штаммы бактерий и дрожжей, в свою очередь, могут представлять интерес в качестве основы для создания новых, оригинальных продуктов [1, 2].

«Тибетский рис» (ТР) относят к числу естественно возникших сообществ микроорганизмов. При изучении микробиоты ТР, проведенном на кафедре микробиологии СПХФА, выявили, что в состав данной ассоциации входят несколько видов молочнокислых бактерий (МКБ), уксуснокислых бактерий (УКБ) и дрожжей [Ларина О.Г.: дисс... к.б.н. – СПб., 2000], причем, очевидно, микробиота ТР исследована еще не полностью. Среди прочих проявлений биологической активности микроорганизмов-ассоциантов и нативного раствора (НР), полученного при культивировании ТР на молочно-сахарной среде (МСВ), была обнаружена выраженная способность продуктов метаболизма микробиоты ТР, полученных на определенных сроках культивирования, подавлять рост мицелиальных грибов [3].

Способность МКБ, УКБ и дрожжей ингибировать жизнедеятельность микромицетов различного таксономического положения в последние годы интенсивно изучают в связи с актуальностью проблемы ограничения роста (а в ряде случаев – и синтеза микотоксинов) грибов в пищевых продуктах, сельском хозяйстве и медицине [4, 5]. Установлено, что антагонистическое действие этих микроорганизмов может быть связано с образованием органических кислот, пептидов различного состава и молекулярной массы, рейтерина, дигидроксиацетона, целлобиозолипидов, производных флороглюцина и ряда других соединений, причем имеются видовые и штаммовые особенности состава образуемых факторов антагонизма [5-9].

Цель данного исследования – выявление основных групп антигрибковых метаболитов микробиоты ТР, активных в отношении мицелиальных грибов – представителей отделов *Ascomycota* и *Zygomycota*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования были природная ассоциация микроорганизмов ТР, а также культуральная жидкость (КЖ) и нативный раствор (НР), полученные при культивировании ТР на молочно-сахарной среде МСВ [Ларина О.Г.: дисс... к.б.н. – СПб., 2000]. Ферментацию проводили при $22,0 \pm 0,5$ °С в течение 9 суток. Пробы отбирали на следующих сроках культивирования: 0 ч, 24 ч, 36 ч, 48 ч, 96 ч, 120 ч, 9 сут. Кроме исходного НР, в ряде экспериментов использовали: нейтрализованный НР (значение рН НР доводили 0,1 М NaOH до рН 6,8-7,0); прогретый НР (НР выдерживали при 100 °С на водяной бане в течение 30 мин); НР после обработки проназой Е и НР после обработки α -химотрипсином. При исследовании влияния проназы Е (Sigma-Aldrich, США) на активность НР его значение рН доводили до 7,5 добавлением 0,1М NaOH, фермент добавляли в количестве 20 мг/100 мл при активности ферментного препарата не менее 3,5 Ед/мг, термостатировали при 25 °С в течение 1 ч, после чего инактивировали фермент нагреванием на водяной бане при 80 °С в течение 20 мин [10]. Обработку НР α -химотрипсином проводили после доведения значения рН до 7,8 добавлением 0,1 М раствора NaOH; α -химотрипсин (ЕС 3.4.21.1) из поджелудочной железы крупного рогатого скота (ФС 42-628-97) добавляли из расчёта 20 мг/100 мл НР, инкубировали 2 ч при 37 °С, реакцию останавливали кратковременным нагреванием (100°С, 5 мин) и доводили значение рН до 6,8-7,0 10% раствором H_3PO_4 [10].

Антагонизм микробиоты ассоциации ТР изучали в отношении штаммов мицелиальных грибов из коллекции культур кафедры микробиологии СПХФА: *Aspergillus niger* 2а, *A. nidulans* 4, *A. oryzae* 6, *Penicillium expansum* 14, *P. funiculosum* 16, *Fusarium culmorum* 27, *Absidia* sp. 30, *Mucor racemosus* 31, *Rhizopus nigricans* 33, *Cunninghamella* sp. 37. Тест-культуры готовили, как описано ранее [3]. Влияние НР, полученного на разных сроках культивирования ассоциации, на рост мицелиальных грибов оценивали по интенсивности радиального разрастания колоний [3, 11]. Степень ингибирования радиального разрастания колоний рассчитывали по формуле [12].

Для определения хитинолитической активности использовали питательную среду, по составу аналогичную агаризованной среде МРС для культивирования МКБ [Ларина О.Г.: дисс... к.б.н. – СПб., 2000], но без основных источников углерода (углеводов и солей органических кислот), в которую добавляли коллоидный хитин в концентрации 2 г/л (рН 6,2-6,8). Среду разливали по 15 мл в чашки Петри. Неразведённые гомогенат зёрен ТР и культуральную жидкость, полученные, как описано в [13], высевали поверхностным методом по 0,1 мл, часть посевок термостатировали при $22,0 \pm 0,5$ °С, другую часть – при $32,5 \pm 0,5$ °С в течение 7 суток. По окончании инкубации отмечали наличие областей просветления (раз-

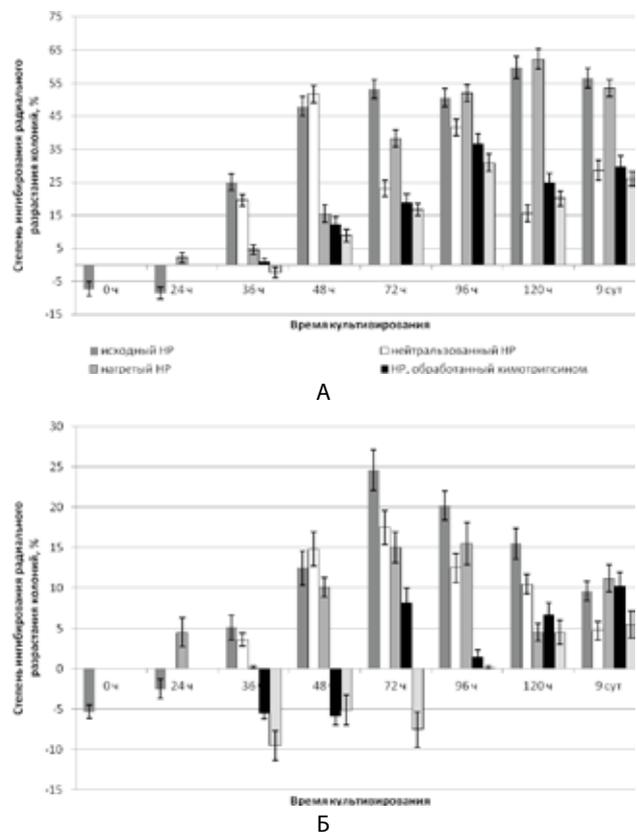
рушения хитина) вокруг колоний выросших микроорганизмов [14].

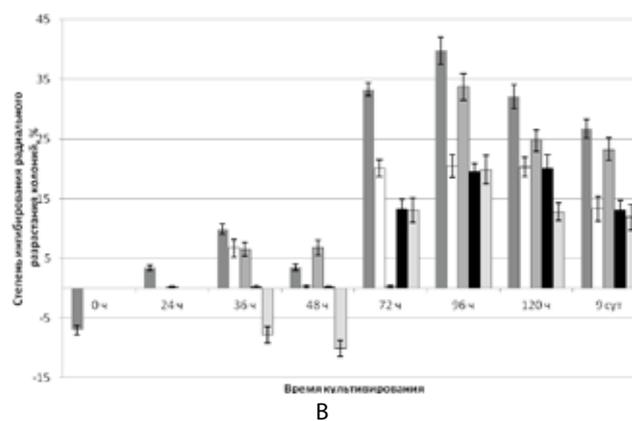
РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для выяснения природы антигрибковых метаболитов, содержащихся в НР, его компоненты подвергали действию протеолитических ферментов (α -химотрипсина и проназы Е), а также нейтрализации (до рН 6,8-7,0) и нагреванию на кипящей водяной бане (100 °С, 30 мин).

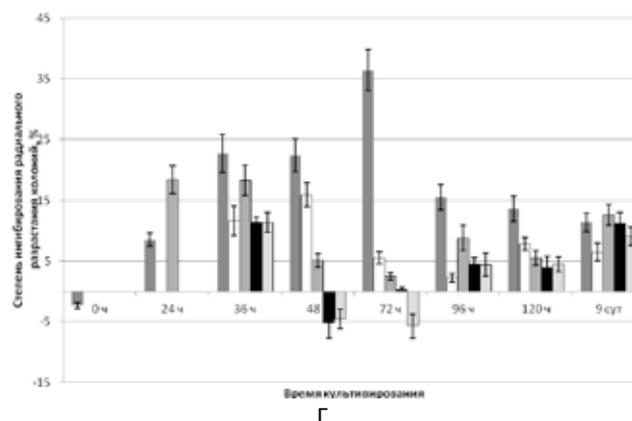
Проназа Е и α -химотрипсин представляют собой протеолитические ферменты с различной специфичностью действия. Проназа Е – это смесь, по меньшей мере, трёх внеклеточных протеаз, полученных из культурального фильтрата *Streptomyces griseus*, включая сериновую протеазу, обладающую широкой субстратной специфичностью и гидролизующую пептидные связи преимущественно с карбоксильной стороны глутаминовой и аспарагиновой кислот. α -Химотрипсин из поджелудочной железы крупного рогатого скота также является сериновой протеазой, которая катализирует реакцию гидролиза пептидных связей с карбоксильной стороны аминокислот с ароматическими или крупными гидрофобными боковыми заместителями (тирозин, триптофан, фенилаланин, метионин, лейцин) [10].

Обработанные, как указано выше, образцы и исходный НР исследовали на способность подавлять радиальное разрастание колоний мицелиальных грибов – представителей отделов *Ascomycota* и *Zygomycota*. Результаты представлены на рисунке (А – К).

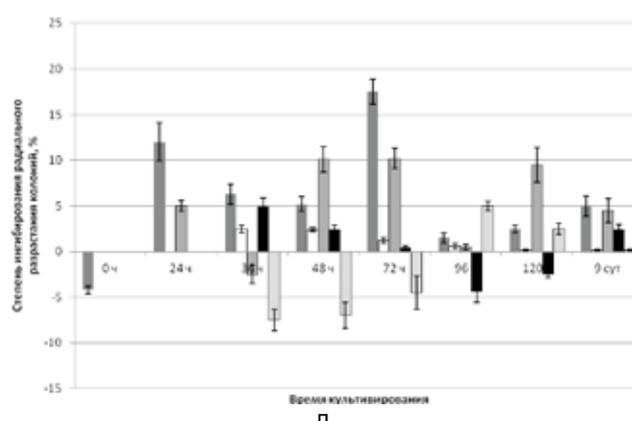




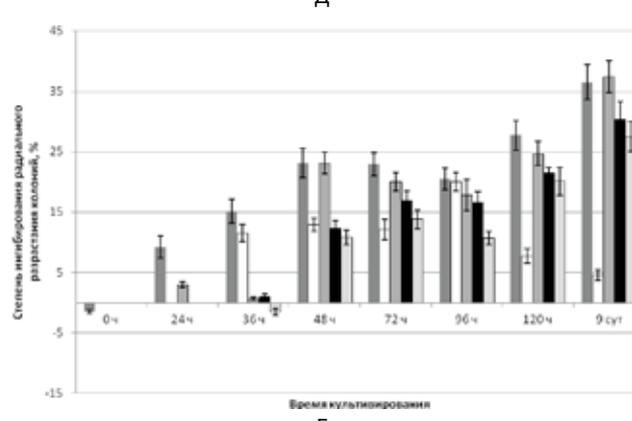
В



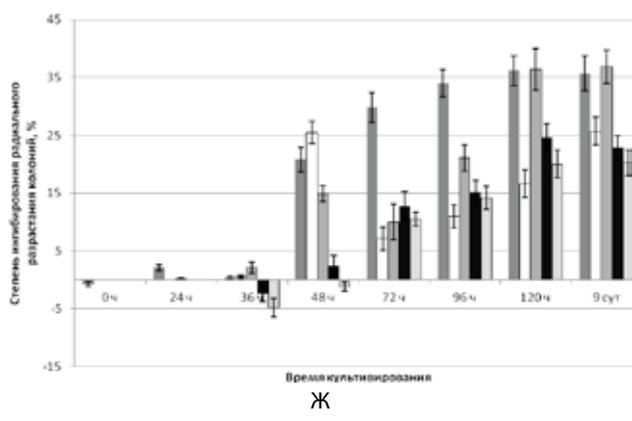
Г



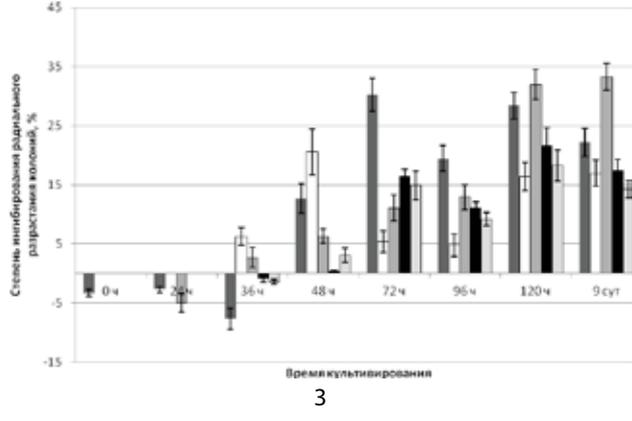
Д



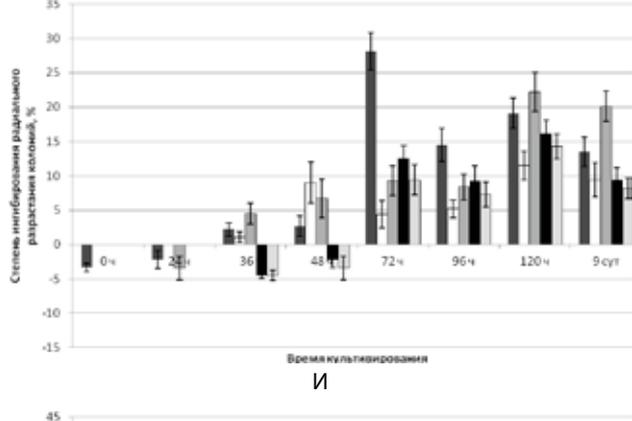
Е



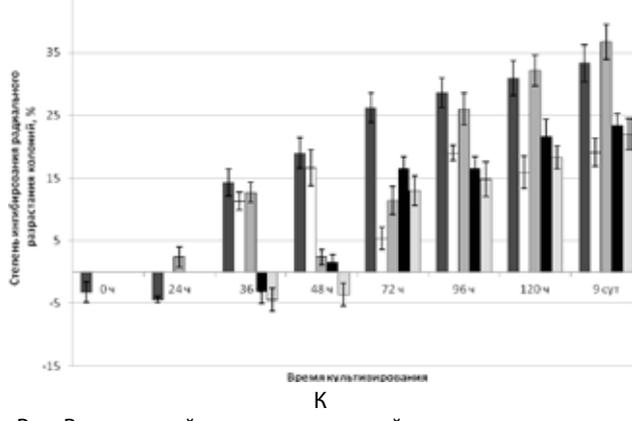
Ж



З



И



К

Рис. Влияние нейтрализации, воздействия температуры и протеолитических ферментов на активность НР в отношении мицелиальных грибов. А – *Fusarium culmorum* 27; Б – *A. niger* 2а; В – *A. nidulans* 4; Г – *A. oryzae* 6; Д – *P. expansum* 14; Е – *P. funiculosum* 16; Ж – *Absidia* sp. 30; З – *M. racemosus* 31; И – *Rhizopus nigricans* 33; К – *Cunninghamella* sp. 37. Обозначения на рис. 1, Б–К такие же, как на рис. 1, А

Отметим, что нейтрализацию проводили исключительно для НР, полученного через 36 ч ферментации и далее, так как через 24 ч культивирования ТР значение рН среды отличалось от исходного (0 ч) незначительно. Обработку НР протеолитическими ферментами через 1 сутки культивирования также не проводили, поскольку в это время в нем еще присутствовало значительное количество неразрушенных белков молока, которые мешали бы корректной интерпретации результатов. При этом антигрибковая активность была незначительной или, напротив, НР стимулировал рост гриба [3]. В связи с этим на рисунке соответствующие данные не приведены.

Несмотря на определенные особенности ответа отдельных штаммов исследованных мицелиальных грибов на антигрибковые метаболиты ассоциантов ТР, можно выявить и очевидные черты сходства, которые актуальны как для представителей отдела *Ascomycota*, так и для зигомицетов. Полученными результатами показано, что на разных сроках культивирования ассоциации ТР образуются вещества различной химической природы, вносящие вклад в антагонизм в отношении мицелиальных грибов. Ранее было установлено, что наиболее выражено ингибирование всех исследованных 10 штаммов грибов проявляется при использовании НР, полученного на 72-96 ч культивирования ассоциации; также активность (в разной степени) проявлялась и у НР на более поздних сроках культивирования [3]. Можно предположить, что противогрибковые свойства ассоциации придает присутствие в НР, полученном на 3-4 сутки и позже, органических кислот и, вероятно, веществ, активных в кислой среде, поскольку противогрибковое действие НР снижалась при нейтрализации. Отметим, что органические кислоты, образуемые МКБ, могут проявлять синергическое действие в сочетании с другими метаболитами [15]. Такое действие используют на практике: комбинированные препараты, содержащие молочную кислоту, являются эффективными ингибиторами роста ряда мицелиальных грибов, в том числе – рода *Trichophyton* [16]. Начиная с 36 ч культивирования ассоциации в подавление НР жизнедеятельности грибов, очевидно, вносят вклад вещества пептидной структуры, чувствительные к нагреванию и действию протеолитических ферментов (α -химотрипсина, проназы Е). Образование соединений белковой (пептидной) природы, ингибирующих рост мицелиальных грибов, было описано для ряда МКБ, причем была показана

зависимость их активности от значения рН среды, а некоторые из выделенных пептидов оказались в значительной степени термостабильными [5]. На более поздних сроках культивирования определен вклад в антигрибковое действие также вносят термостабильные, устойчивые к протеазам вещества, не теряющие своей активности в нейтральной среде. В дальнейшем предполагается провести более подробное изучение состава и структуры этих метаболитов.

Подавление роста грибов может быть связано с синтезом антагонистами ферментов, разрушающих клетки (прежде всего, клеточные стенки) грибов [11]. Среди таких ферментов следует отметить хитиназы, катализирующие реакцию гидролиза хитина – основного структурного компонента клеточной стенки мицелиальных грибов-аскомицетов. Для МКБ и УКБ в научной литературе не было обнаружено упоминаний о хитиноподобной активности, в то время как дрожжи образуют хитиназы. В частности, представители вида *Saccharomyces cerevisiae* могут синтезировать хитиназы, в том числе и с необычным для этой группы ферментов оптимумом рН в кислой области. Однако при высеве микроорганизмов ассоциации ТР на среду, содержащую хитин в качестве основного источника углерода, хитиназной активности выявлено не было. Таким образом, хитиназы не являются фактором антагонизма микробиоты ТР.

Результатами данного исследования показана перспективность дальнейшего изучения микробиоты ТР и ее метаболитов с целью получения оригинальных продуктов с антигрибковым действием.

ВЫВОДЫ

1. Микроорганизмы-ассоцианты ТР в процессе культивирования на молочно-сахарной среде образуют метаболиты различной химической природы, активные в отношении мицелиальных грибов отделов *Ascomycota* и *Zygomycota*.

2. На разных сроках культивирования ассоциации вклад в антагонизм могут вносить как органические кислоты, так и вещества белковой (пептидной) природы, а также термостабильные соединения, устойчивые к протеазам и сохраняющие активность при нейтрализации среды. Установление структуры индивидуальных антигрибковых метаболитов ассоциантов требует дальнейшего изучения.

3. Хитиназы не являются факторами антагонизма ассоциантов ТР.

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Gazzani G., Grusak M.A. Functional foods and their expanding applications in the improvement of human health // Curr. Opin. Biotechnol. – 2012. – Vol. 23. – P. 127-128.
2. *Fermented foods and beverages of the world* / Eds. J. P. Tamang, K. Kailasapathy. – Boca Raton etc.: CRC Press, 2010. – 434 p.
3. Тихомирова О.М., Иванова Е.А. Антагонизм микроорганизмов природной ассоциации «Тибетский рис» в отношении некоторых мицелиальных грибов // Проблемы мед. микологии. – 2013. – Т. 15, №3. – С. 55-59.
4. Oliveira P.M., Zannini E., Arendt E.K. Cereal fungal infection, mycotoxins, and lactic acid bacteria mediated bioprotection: from crop farming to cereal products // Food Microbiol. – 2014. – Vol. 37, №1. – P. 78-95.
5. Dalié D.K.D., Deschamps A.M., Richard-Forget F. Lactic acid bacteria – potential for control of mould growth and

- mycotoxins // Food Control. – 2010. – Vol. 21, №4. – P. 370-380.
6. Coda R., Cassone A., Rizzello C.G., et al. Antifungal activity of *Wickerhamomyces anomalus* and *Lactobacillus plantarum* during sourdough fermentation: identification of novel compounds and long-term effect during storage of wheat bread // Appl. Environ. Microbiol. – 2011. – Vol. 77, №10. – P. 3484-3492.
 7. Logeshwaran P., Thangaraju M., Rajasundari K. Antagonistic potential of *Gluconacetobacter diazotrophicus* against *Fusarium oxysporum* in sweet potato (*Ipomea batatas*) // Arch. Phytopathol. Plant Prot. – 2011. – Vol. 44, №3. – P. 216-223.
 8. Stopiglia C.D.O., Vieira F.J., Mondadori A.G., et al. *In vitro* antifungal activity of dihydroxyacetone against causative agents of dermatomycosis // Mycopathologia. – 2011. – Vol. 171, №4. – P. 267-271.
 9. Kulakovskaya T.V., Golubev W.I., Tomashevskaya M.A., et al. Production of antifungal cellobiose lipids by *Trichosporon porosum* // Mycopathologia. – 2010. – Vol. 169, №2. – P. 117-123.
 10. www.sigmaaldrich.com
 11. Quiroga E.N., Sampietro A.R., Vattuone M.A. *In vitro* fungitoxic activity of *Larrea divaricata* cav. extracts // Lett. Appl. Microbiol. – 2004. – Vol. 39, №1. – P. 7-12.
 12. Rodríguez M.A., Cabrera G., Godeas A. Cyclosporine A from a nonpathogenic *Fusarium oxysporum* suppressing *Sclerotinia sclerotiorum* // J. Appl. Microbiol. – 2006. – Vol. 100, №3. – P. 575-586.
 13. Тихомирова О.М., Иванова Е.А. Противогрибковая активность микроорганизмов природной ассоциации «Тибетский рис» // Проблемы мед. микологии. – 2011. – Т. 13, №4. – С. 39-42.
 14. Souza C.P., Burbano-Rosero E.M., Almeida B.C., et al. Culture medium for isolating chitinolytic bacteria from seawater and plankton // World J. Microbiol. Biotechnol. – 2009. – Vol. 25, №11. – P. 2079-2082.
 15. Li H., Liu L., Zhang S., et al. Identification of antifungal compounds produced by *Lactobacillus casei* AST18 // Curr. Microbiol. – 2012. – Vol. 65, №2. – P. 156-161.
 16. Hulthenby K., Chryssanthou E., Klingspor L., et al. The effect of K101 Nail Solution on *Trichophyton rubrum* and *Candida albicans* growth and ultrastructure // Mycoses. – 2014. – Vol. 57, №10. – P. 630-638.

Поступила в редакцию журнала 15.01.2015

Рецензент: Н.П. Елинов



XXIII КОНГРЕСС ЕВРОПЕЙСКОЙ АКАДЕМИИ ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ (EADV)

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

¹ НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; ² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

© Медведева Т.В., Леина Л.М., 2015

THE 23TH CONGRESS OF EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY AND VENEROLOGY

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

¹Kashkin Research Institute of Medical Mycology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; ² St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

© Medvedeva T.V., 2Leina L.M., 2015

С 8 по 12 октября 2014 г. в Амстердаме (Нидерланды) состоялся 23 Конгресс Европейской Ассоциации Дерматовенерологов (EADV). Амстердам не случайно был выбран местом проведения данного форума, так как голландская дерматологическая школа всегда была значимой в Европе, достаточно вспомнить такие имена как Siemens (изучение врожденных ихтиозиформных дерматозов), Zoon (плазмоцеллюлярный баланопостит), Jansen (изучение структуры дермального коллагена), Ruiters (аллергический васкулит).

Девизом 23 Конгресса EADV стало выражение «возводя мосты». Слоган был выбран не случайно, так как Амстердам насчитывает 1281 мост, соединяя многочисленные каналы. Предлагая данный девиз, организаторы Конгресса придали ему символический смысл: мосты – это связующие звенья между молодыми и пожилыми дерматологами, клинической практикой и научными исследованиями, дерматологами и врачами других специальностей.

Программа 23 Конгресса была чрезвычайно насыщенной и включала многочисленные форумы по 41 разделу дерматовенерологии, а также заседания как Европейских обществ по ряду отдельных дерматологических проблем, так и Панарабской Лиги Дерма-

тологов, Индийского общества дерматовенерологов и лепрологов, Бразильского общества дерматологов, Международного общества дерматологов и Международной Академии Косметической дерматологии.

По устоявшейся традиции проблемам заболеваний кожи микотической природы был посвящен отдельный симпозиум «Спектр микотических заболеваний». Перечень рассматриваемых тем в рамках данного заседания был очень обширен – от необычных проявлений микотических инфекций до современных диагностических методов.

С докладом о случаях необычных дерматологических проявлениях микозов в Европе выступил профессор R. Nau (Великобритания). О возрастающей значимости грибов как аллергических триггерных факторов при атопическом дерматите доложил профессор J. Faergemann (Швеция), где особое внимание было уделено дрожжеподобным грибам рода *Malassezia*. D.K. Sotiriadis (Греция) сделал сообщение о поверхностных микозах у ВИЧ-позитивных пациентов. Проблеме частоты возникновения и сложностям дифференциальной диагностики онихомикозов и псориаза ногтевых пластинок был посвящен доклад A. Patsatsi (Греция).

Наибольший интерес в рамках данного симпозиума вызвало сообщение A. Hrynciewicz-Gwozdz (Вроцлав, Польша), посвященное использованию методов молекулярной биологии в диагностике дерматомицетных инфекций. В начале доклада автором было подчеркнуто, что успешная терапия данной группы заболеваний во многом определяется точной их диагностикой; был проведен анализ стандартных методов диагностики: прямой микроскопии и культурального исследования с выявлением их преимуществ и недостатков; дана оценка ряду дополнительных тестов (посев на жидкую среду Сабуро, использование картофельно-декстрозного агара, определение уреазной активности). В данном сообщении были подробно рассмотрены преимущества такого диагностического теста как полимеразная цепная реакция, а также пост-ПЦР техники. Автор детально проанализировал диагностические возможности таких тест-систем как «Onychodiag» (BioAdvance), «Dermatophyte PCR kit» (Statens Serum Institute), «MycoDerm» (Biotype Diagnostic GmbH), «FTD Dermatophytes» (Fast Track Diagnostics).

Проведен обзор литературных данных, касающихся сравнительных характеристик стандартных методов диагностики дерматомикозов и вышеперечисленных коммерческих тест-систем. В заключении сообщения был сделан вывод о том, что на сегодняшний день стандартные и молекулярные методики в микологии являются дополняющими друг друга.

Следующий, 24 Конгресс EADV, состоится осенью 2015 года в Копенгагене (Дания).

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ АВТОРОВ ТОМА 16 (2014 ГОД), №№ 1-4

	№	Стр.
Аак О.В. , см. Козлова Я.И., Соболев А.В., Бурьгина Е.В., Клишко Н.Н.	2	87
Абдулатипова С.М. , см. Саидов М.С., Сунгурова И.М., Саидова З.М.	2	122
Абдулина Г.А. , Ахметова С.Б., Бейсембаева Г.А., Котенева Е.Н., Феоктистов В.А., Сайлау Ж. Биологические свойства условно-патогенных микроорганизмов, выделенных из очагов гнойных поражений у людей	2	35
Абдулина Г.А. , см. Ахметова С.Б., Котенева Е.Н., Николаева А.Б., Феоктистов В.А., Срауланова Б.М.	2	40
Абдурахманова Н.А. , см. Абидова З.М., Икрамова Н.Д.	2	36
Абидова З.М. , см. Икрамова Н.Д., Бегимкулов С.Ш. Микосист в комплексной терапии онихомикозов стоп	2	35
Абидова З.М. , Икрамова Н.Д., Абдурахманова Н.А. Микосист в комплексном лечении микозов стоп	2	36
Аблякимова Л.Х. , см. Куцевалова О.Ю., Янковская Г.В., Аствацатурьян Е.И., Махно Ю.Э.	2	97
Абрамовских О.С. , Зотова М.А., Телешева Л.Ф., Долгушина В.Ф., Орнер И.Ю., Батурина И.Л., Алехина К.А. Вирусно-бактериальные ассоциации при генитальной папилломавирусной инфекции	2	36
Абрамовских О.С. , см. Зотова М.А., Телешева Л.Ф., Батурина И.Л., Орнер И.Ю., Никушкина К.В., Летяева О.И.	2	76
Абурасулова И.Н. , см. Ермоленко Е.И., Тарасова Е.А., Котылева М.П., Суворов А.Н.	2	69
Авалуева Е.Б. , см. Серкова М.Ю., Ткаченко Е.И., Орлов С.В., Иванов С.В., Шевяков М.А.	4	8-12
Авдеенко Ю.Л. , см. Белоцерковская Е.В., Богомоллова Т.С., Полищук А.Г.	2	45
Авдеенкова Т.А. , см. Червинец А.В., Чаркова А.Р., Трошин А.В.	2	146
Аверьянов А.В. , см. Данилевская О.В., Сазонов Д.В., Лесняк В.Н., Забзлаев Ф.Г.	1	9-13
Аверьянова М.Ю. , см. Шалыпина Н.А., Любимова А.В., Зубаровская Л.С., Вавилов В.Н.	2	149
Агаева Н.А. Токсические свойства некоторых видов актиномицетов	2	36
Аджиева Р.К. , см. Саидов М.С., Джалилов Х.М.Н., Царуева Т.В., Саидова Б.М., Юсупова М.Т.	2	122
Азнабаева Л.М. Роль микроорганизмов рода <i>Aegococcus</i> в этиологии хронического тонзиллита	2	37
Акаева Ф.С. , см. Омарова С.М., Алиева А.И., Горелова В.Г.	2	110
Акимбекова Г.М. , см. Акимбекова Э.М.	2	37
Акимбекова Э.М. , Акимбекова Г.М. Мониторинг видового состава и антибиотикочувствительности возбудителей урологических инфекций	2	37
Акимова Н.А. , см. Домотенко Л.В., Подкопаев Я.В., Морозова Т.П., Храмов М.В., Шепелин А.П.	2	64
Алабушева А.В. , см. Перьянова О.В., Хохлова О.Е., Еремеева О.Г., Боброва О.П.	2	112
Алборов А.Х. , см. Дарьина М.Г., Мовчан К.Н., Чистяков Д.Б., Савушкин Ю.Н., Сомов М.В.	2	61
Алборов А.Х. , см. Техова И.Г., Дарьина М.Г., Захватова А.С., Жарков А.В.	2	134
Александрова Г.А. , Баландина С.Ю., Семериков В.В. О нормировании микромицетов в больничной среде медицинских организаций	2	38
Александрова Г.А. , см. Чарушина И.П., Фельдблюм И.В., Баландина С.Ю.	2	31-34
Александрова Г.А. , см. Чарушина И.П., Фельдблюм И.В., Баландина С.Ю.	3	83-86
Александрова Г.А. , см. Баландина С.Ю., Чарушина И.П.	2	42
Алексеев В.В. , см. Коноплева В.И., Евдокимова О.В., Кулешова Л.Ю., Фролова М.А., Бардина А.В., Ершов А.Ю.	2	88
Алексеев П.С. , см. Мовчан К.Н., Дарьина М.Г., Савушкин Ю.Н., Артюшин Б.С., Русакевич К.И.	2	104
Алексеева Г.М. , см. Ананьева Е.П., Гурина С.В.	3	80-82
Алексеева И.Г. , см. Саперкин Н.В., Широкова И.Ю., Сергеева А.В., Чубукова О.А.	2	124
Алексеева Ю.А. , см. Червинец В.М., Самоукина А.М., Михайлова Е.С., Макаева Н.В.	2	146
Алехина К.А. , см. Абрамовских О.С., Зотова М.А., Телешева Л.Ф., Долгушина В.Ф., Орнер И.Ю., Батурина И.Л.,	2	36
Алиева А.И. , см. Омарова С.М., Акаева Ф.С., Горелова В.Г.	2	110
Алмагамбетов К.Х. , см. Байдуйсенова А.У., Шонькбаева С.С., Байдуйсенова А.Г.	2	42
Альтшулер М.Л. , см. Блинова Л.П., Горбатко Е.С., Пахомов Ю.Д., Поликарпова С.В.	2	46
Ананьева Е.П. , Караваева А.В., Соловский М.В. Антимикробная активность полимерных комплексов антибиотика амикацина	4	22-25
Ананьева Е.П. , Гурина С.В., Алексеева Г.М. Изучение условий культивирования и антикоагулянтной активности мицелия базидиомицета <i>Phallus impudicus</i> (веселка обыкновенная)	3	80-82
Ананько Г.Г. , см. Теплякова Т.В., Косогова Т.А., Бардашева А.В., Ильичева Т.Н.	2	15-25
Анаполян В.Х. , см. Зыкова Т.А., Геворкян Ю.А., Богомоллова О.А., Панова Н.И., Малейко М.Л., Ильченко С.А., Кадыкова Л.Е.	2	77
Андреев В.П. , Соболев П.С., Сидорова Н.А. Эффективность действия ТОПАВг на клетки <i>Escherichia coli</i>	2	38
Андреева И.Д. , см. Щербак О.Н., Казмирчук В.В.	2	152
Андреева Т.С. , Мельникова Е.А., Зайцева Е.А. Особенности биологических свойств штаммов <i>Enterococcus faecalis</i> , выделенных при инфекциях мочевой системы у детей	2	38
Андреевкова О.А. , см. Кунельская В.Я., Романенко С.Г., Шадрин Г.Б., Красникова Д.И.	2	94
Андрющенко С.В. , см. Челпаченко О.Е., Перунова Н.Б., Иванова Е.В., Данилова Е.И., Федотова Л.П.	3	13-19
Анненкова О.М. , см. Метляева А.В., Баженова С.И.	2	103
Антоненко А.Д. , см. Хостелиди С.Н., Попова М.О., Волкова А.Г., Богомоллова Т.С., Климович А.В., Подольцева Э.И., Белогурова М.Б., Медведева Н.В., Колбин А.С., Бойченко Э.Г., Зюзгин И.С., Зубаровская Л.С., Клишко Н.Н.	2	121
Антонов В.А. , см. Вьючнова Н.В., Спиридонов В.А., Гришина М.А., Маркин А.М., Шаров Т.Н.	1	36-39
Антонов В.А. , см. Липницкий А.В., Маркин А.М.	4	3-7
Антонов В.А. , см. Маркин А.М., Вьючнова Н.В., Шаров Т.Н., Викторов Д.В.	2	101
Аравийский Р.А. , см. Степанова А.А., Васильева Н.В., Борзова Ю.В., Чернопятова Р.М., Десятик Е.А., Клишко Н.Н.	3	70-79
Арашкова А.А. , см. Гончарова И.А., Тригубович А.М.	2	58
Арзумян В.Г. , см. Гуридов А.А.	2	60
Артюшин Б.С. , см. Мовчан К.Н., Дарьина М.Г., Алексеев П.С., Савушкин Ю.Н., Русакевич К.И.	2	104
Аскеров Н.Г. , см. Блатун Л.А., Терехова Р.П., Митиш В.А., Клеузович А.А., Ушаков А.А.	2	45
Асламазова Н.А. , см. Козлова О.П., Чернопятова Р.М., Мирзабалаева А.К., Клишко Н.Н.	2	87
Асламазова Н.А. , см. Мелехина Ю.Э., Борзова Ю.В., Богомоллова Т.С., Чернопятова Р.М., Клишко Н.Н.	2	102
Астахова А.В. , см. Новикова В.В., Кучевасова М.В.	2	107
Аствацатурьян Е.И. , см. Куцевалова О.Ю., Янковская Г.В., Махно Ю.Э., Аблякимова Л.Х.	2	97
Аствацатурьян Е.И. , см. Куцевалова О.Ю., Янковская Г.В.	2	97
Афанасьев Б.В. , см. Хостелиди С.Н., Попова М.О., Волкова А.Г., Богомоллова Т.С., Климович А.В., Подольцева Э.И., Белогурова М.Б., Медведева Н.В., Колбин А.С., Бойченко Э.Г., Зюзгин И.С., Зубаровская Л.С., Клишко Н.Н.	2	144
Афанасьев Б.В. , см. Хостелиди С.Н., Шадривова О.В., Борзова Ю.В., Десятик Е.А., Попова М.О., Волкова А.Г., Богомоллова Т.С., Игнатьева С.М., Зюзгин И.С., Колбин А.С., Зубаровская Л.С., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	144
Афанасьев Б.В. , см. Борзова Ю.В., Хостелиди С.Н., Богомоллова Т.С., Игнатьева С.М., Филиппова Л.В., Попова М.О., Потапенко В.Г., Зюзгин И.С., Зубаровская Н.И., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	48
Афанасьев Б.В. , см. Фролова Е.В., Шадривова О.В., Филиппова Л.В., Учеваткина А.Е., Волкова А.Г., Попова М.О. Зубаровская Л.С., Зюзгин И.С., Ружинская О.С., Богомоллова Т.С., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	3	37-43
Афанасьевская Е.В. , Гордина Е.М., Горювиц Э.С., Перова А.В. Антибиотикочувствительность штаммов <i>Staphylococcus aureus</i> , выделенных от человека и птиц	2	39
Афиногенов Г.Е. , см. Афиногенова А.Г., Гордеев М.И., Мадай Д.Ю.	2	39
Афиногенов Г.Е. , см. Афиногенова А.Г., Гордеев М.И., Мадай Д.Ю.	2	40

Афиногенов Г.Е. , см. Ворошилова Т.М., Филиппова Ю.Н., Зыбина Н.Н., Савочкина Ю.А., Афиногенова А.Г.	2	54
Афиногенова А.Г. , Афиногенов Г.Е., Гордеев М.И., Мадай Д.Ю. Способ оценки специфической активности бактериофагов	2	39
Афиногенова А.Г., Афиногенов Г.Е., Гордеев М.И., Мадай Д.Ю. Способ тестирования клинической значимости клостридий	2	40
Афиногенова А.Г. , см. Ворошилова Т.М., Филиппова Ю.Н., Зыбина Н.Н., Савочкина Ю.А., Афиногенов Г.Е.	2	54
Ахаева М.А. , см. Мукантаев К.Н., Укбаева Т.Д.	2	105
Ахметова С.Б. , см. Абдулина Г.А., Бейсембаева Г.А., Котенева Е.Н., Феоктистов В.А., Сайлау Ж.	2	35
Ахметова С.Б. , Котенева Е.Н., Абдулина Г.А., Николаева А.Б., Феоктистов В.А., Сраулкианова Б.М. Биологические свойства микроорганизмов, выделенных у пациентов с диабетической остеоартропатией	2	40
Ахметова С.Б. , см. Естемесов А.А., Джантасова А.Д., Култанов Б.Ж., Досмагамбетова Р.С.	2	70
Ахтариева А.А. , Савченко Т.А., Габидуллин Ю.З., Камалова А.А. Изучение кислород-зависимого метаболизма перитонеальных макрофагов мышей после воздействия монокультур <i>Enterobacter</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> и их сокультивируемых вариаций	2	40
Ахтариева А.А., Савченко Т.А., Габидуллин Ю.З., Камалова А.А. Сравнительное изучение α -гемолитической активности монокультур <i>Enterobacter</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> и их сокультивируемых вариаций	2	41
Ацапкина А.А. , Рябинин И.А., Богомолова Т.С., Чилина Г.А., Васильева Н.В. Идентификация клинических изолятов <i>Cryptococcus neoformans</i> методом MALDI-TOF MS	2	41
Бабенышев Б.В. , см. Савельева И.В., Куличенко А.Н., Савельев В.Н., Хацуков К.Х., Савельева Е.И., Антоненко А.Д., Васильева О.В.	2	121
Бадамшина Г.Г. , Фищенко Р.Р. К вопросу о необходимости совершенствования нормирования микологической обсемененности воздуха	2	42
Баженов А.И. , см. Ярош Л.В., Семененко Т.А., Никитина Г.Ю., Эльгорт Д.А., Клейменов Д.А., Годков М.А., Суслов А.П.	2	154
Баженова С.И. , см. Метляева А.В., Анненкова О.М.	2	103
Базилевич А.Ю. , см. Лазуткина Е.Л., Чапленко Т.Н., Лазаренко Л.Л., Ландышев Ю.С., Бардов В.С.	2	97
Байдик О.Д. , Сысолятин П.Г. Случай двустороннего одонтогенного верхнечелюстного синусита с формированием аспергиллемы	2	26-30
Байдуйсенова А.Г. , см. Байдуйсенова А.У., Шоньикбаева С.С., Алмагамбетов К.Х.	2	42
Байдуйсенова А.У. , Шоньикбаева С.С., Байдуйсенова А.Г., Алмагамбетов К.Х. Микробиологические аспекты молочнокислых бактерий рода <i>Lactobacillus</i> , выделенных из национальных продуктов Казахстана	2	42
Баландина С.Ю. , см. Александрова Г.А., Семериков В.В.	2	38
Баландина С.Ю. , см. Чарушина И.П., Фельдблюм И.В., Александрова Г.А.	2	31-34
Баландина С.Ю. , см. Чарушина И.П., Фельдблюм И.В., Александрова Г.А.	3	83-86
Баландина С.Ю. , Александрова Г.А., Чарушина И.П. Обсемененность объектов бытового назначения <i>Candida</i> spp.	2	42
Баранцевич Е.П. , см. Кирцидели И. Ю., Власов Д.Ю., Крыленков В.А., Соколов В.Т.	2	84
Баранцевич Е.П. , см. Корноухова Л.А., Баранцевич Н.Е., Иванова Л.В., Чуркина И.В., Эмануэль В.Л., Шварц А.Л.	2	89
Баранцевич Н.Е. , см. Корноухова Л.А., Иванова Л.В., Чуркина И.В., Эмануэль В.Л., Шварц А.Л., Баранцевич Е.П.	2	89
Бардашева А.В. , см. Теплякова Т.В., Косогова Т.А., Ананько Г.Г., Ильичева Т.Н.	2	15-25
Бардина А.В. , см. Коноплева В.И., Евдокимова О.В., Кулешова Л.Ю., Фролова М.А., Алексеев В.В., Ершов А.Ю.	2	88
Бардов В.С. , см. Лазуткина Е.Л., Чапленко Т.Н., Лазаренко Л.Л., Ландышев Ю.С., Базилевич А.Ю.	2	97
Бареева Р.С. , см. Москалёв А.В., Павлов О.Н.	2	105
Бареева Р.С. , см. Москалёв А.В., Павлов О.Н.	2	104
Барсуков А.Ф. , Васильев О.Д., Коряжковская Л.Г., Степанов А.С., Рябинин И.А. Случай микотического синусита, вызванного <i>Aspergillus niger</i>	2	43
Батурина И.Л. , см. Зотова М.А., Абрамовских О.С., Телешева Л.Ф., Орнер И.Ю., Никушкина К.В., Летяева О.И.	2	76
Батурина И.Л. , см. Абрамовских О.С., Зотова М.А., Телешева Л.Ф., Долгушина В.Ф., Орнер И.Ю., Алехина К.А.	2	36
Батырбаева Д.Ж. , см. Рамазанова Б.А., Каркимбаева Г.А., Сереев А.Г.	2	119
Батыршина С.В. , Галиханова Э.Э. Диагностика урогенитального кандидоза у женщин, больных дистрофическими заболеваниями вульвы и влагалища	2	43
Бахарева Л.И. , см. Самышкина Н.Е., Бурмистрова А.Л., Хомич Ю.С.	2	123
Бахметьев А.А. Особенности клинического течения и терапии паховой эпидермофитии	2	44
Бахметьев А.А. , см. Новикова Л.А., Бахметьева Т.М., Бялик Л.Р.	2	107
Бахметьева Т.М. , см. Новикова Л.А., Бялик Л.Р., Бахметьев А.А.	2	107
Баязитова А.А. , Глушко Н.И., Халдеева Е.В. Влияние солей Cu^{2+} и Zn^{2+} на липолитическую активность клинических изолятов <i>Aspergillus niger</i>	2	44
Баязитова А.А. , см. Глушко Н.И., Халдеева Е.В., Лисовская С.А., Паршаков В.Р.	2	56
Бегимкулов С.Ш. , см. Абидова З.М., Икрамова Н.Д.	2	35
Бейсембаева Г.А. , см. Абдулина Г.А., Ахметова С.Б., Котенева Е.Н., Феоктистов В.А., Сайлау Ж.	2	35
Белогорова М.Б. , см. Хостелиди С.Н., Попова М.О., Волкова А.Г., Богомолова Т.С., Климович А.В., Подольцева Э.И., Медведева Н.В., Колбин А.С., Бойченко Э.Г., Зюзин И.С., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В., Клишко Н.Н.	2	144
Белоусова К.В. , см. Еремеева Н.И., Кравченко М.А., Канищев В.В., Вахрушева Д.В., Умпелева Т.В.	2	67
Белоусова К.В. , см. Еремеева Н.И., Кравченко М.А., Канищев В.В., Вахрушева Д.В., Умпелева Т.В.	2	67
Белоусова К.В. , см. Голубева Л.А., Вахрушева Д.В., Кравченко М.А., Доценко И.А., Камаев Е.Ю.	2	57
Белоцерковская Е.В. , Богомолова Т.С., Авдеенко Ю.Л., Полищук А.Г. Детекция и идентификация <i>Aspergillus</i> spp. и <i>Zygomycetes</i> spp. в клинических образцах с помощью новой мультиплексной ПЦР в реальном времени	2	45
Беляева Е.А. , Червинец Ю.В., Червинец В.М., Червинец А.В., Трошин А.В., Пятава А.И., Матлаева А.С. Бифидобактерии, перспективные для конструирования пробиотических препаратов	2	45
Березов Т.Т. , см. Каримова Е.В., Шнейдер Ю.А., Смирнова И.П.	2	83
Беспалова Г.И. , см. Краева Л.А., Ценева Г.Я.	2	91
Бессмельцев С.С. , см. Чеботкевич В.Н., Бурьяев В.В., Кайтанджан Е.И., Стижак Н.П.	2	145
Блатун Л.А. , Терехова Р.П., Митиш В.А., Клеузевич А.А., Ушаков А.А., Аскеров Н.Г. Аспергиллез ран – системная и местная терапия	2	45
Блиман И.Б. , см. Егорова С.А., Макарова М.А., Толузакова Н.В., Матвеева З.Н., Войтенкова Е.В., Сузаева Л.В.	2	65
Блинкова Л.П. , Горбатко Е.С., Пахомов Ю.Д., Поликарпова С.В. Альтшулер М.Л. Поиск продуцентов бактериоцинов среди клинических штаммов <i>Candida</i>	2	46
Боброва О.П. , см. Перьянова О.В., Хохлова О.Е., Алабушева А.В., Еремеева О.Г.	2	112
Богданова Т.В. , см. Новикова Н.В., Котрехова Л.П., Разнатовский К.И., Чилина Г.А., Вашкевич А.А., Цурупа Е.Н., Резцова П.А.	2	109
Богданова Т.В. , см. Котрехова Л.П., Разнатовский К.И., Вашкевич А.А., Цурупа Е.Н.	2	90
Богданова Т.Ю. , см. Савельев С.И., Зубочнок Н.В., Ясная Е.С.	2	120
Богомолова О.А. , см. Зыкова Т.А., Геворкян Ю.А., Панова Н.И., Малейко М.Л., Ильченко С.А., Анапоян В.Х., Кадыкова Л.Е.	2	77
Богомолова О.А. , см. Зыкова Т.А., Шевченко А.Н., Хомутенко И.А.	2	77
Богомолова Т.С. , см. Ацапкина А.А., Рябинин И.А., Чилина Г.А., Васильева Н.В.	2	41
Богомолова Т.С. , см. Белоцерковская Е.В., Авдеенко Ю.Л., Полищук А.Г.	2	45
Богомолова Т.С. , см. Десятик Е.А., Шадринова О.В., Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В., Чернопятова Р.М., Игнатьева С.М., Волкова А.Г., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	62
Богомолова Т.С. , см. Долго-Сабурова Ю.В., Мирзабалаева А.К., Жорж О.Н., Выборнова И.В., Шурпицкая О.А.	2	63
Богомолова Т.С. , см. Одинова Т.С., Борзова Ю.В., Десятик Е.А., Чернопятова Р.М., Игнатьева С.М., Фролова Е.В., Филиппова Л.В., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	110

Богомолова Т.С. , см. Сорокина М.М., Сатурнов А.В., Хостелиди С.Н., Шагдильева Е.В., Рауш Е.Р., Выборнова И.В., Мирзабалаева А.К., Климко Н.Н.	2	131
Богомолова Т.С. , см. Хостелиди С.Н., Попова М.О., Волкова А.Г., Климович А.В., Подольцева Э.И., Белогурова М.Б., Медведева Н.В., Колбин А.С., Бойченко Э.Г., Зюзгин И.С., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В., Климко Н.Н.	2	144
Богомолова Т.С. , см. Хостелиди С.Н., Шадривова О.В., Борзова Ю.В., Десятник Е.А., Попова М.О., Волкова А.Г., Игнатъева С.М., Зюзгин И.С., Колбин А.С., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В., Васильева Н.В., Климко Н.Н.	2	144
Богомолова Т.С. , см. Шагдильева Е.В., Хостелиди С.Н., Сатурнов А.В., Рауш Е.Р., Васильева Н.В., Климко Н.Н.	2	147
Богомолова Т.С. , см. Шадривова О.В., Десятник Е.А., Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В., Волкова А.Г., Попова М.О., Игнатъева С.М., Чернопятова Р.М., Васильева Н.В., Климко Н.Н.	2	148
Богомолова Т.С. , см. Борзова Ю.В., Хостелиди С.Н., Игнатъева С.М., Филиппова Л.В., Попова М.О., Потапенко В.Г., Зюзгин И.С., Зубаровская Н.И., Афанасьев Б.В., Васильева Н.В., Климко Н.Н.	2	48
Богомолова Т.С. , см. Васильева Н.В., Степанова А.А., Босак И.А., Выборнова И.В., Филиппова Л.В.	2	50
Богомолова Т.С. , см. Десятник Е.А., Шадривова О.В., Хостелиди С.Н., Игнатъева С.М., Попова М.О., Зубаровская Л.С., Волкова А.Г., Васильева Н.В., Климко Н.Н.	2	62
Богомолова Т.С. , см. Доршакова Е.В., Павлова И.Э., Чилина Г.А., Васильева Н.В.	3	87-90
Богомолова Т.С. , см. Еремина Н.В., Казей В.И., Чурин А.А., Фомина Т.И., Ермолаева Л.А., Федорова Е.П., Неупокоева О.В., Васильева Н.В., Выборнова И.В., Босак И.А., Елинов Н.П., Пурмаль А.А., Рыдкина Е.Б., Гурова Е.В.	1	23-28
Богомолова Т.С. , см. Игнатъева С.М., Спиридонова В.А., Борзова Ю.В., Хостелиди С.Н., Шадривова О.В., Десятник Е.А., Васильева Н.В., Климко Н.Н.	2	79
Богомолова Т.С. , см. Медведева Т.В., Чилина Г.А.	2	101
Богомолова Т.С. , см. Мелехина Ю.Э., Борзова Ю.В., Асламазова Н.А., Чернопятова Р.М., Климко Н.Н.	2	102
Богомолова Т.С. , см. Рябинин И.А., Васильева Н.В., Чилина Г.А., Михайлова Ю.В.	1	50-56
Богомолова Т.С. , см. Рябинин И.А., Чилина Г.А., Михайлова Ю.В.	4	26-31
Богомолова Т.С. , см. Фролова Е.В., Шадривова О.В., Филиппова Л.В., Учеваткина А.Е., Хостелиди С.Н., Волкова А.Г., Попова М.О., Васильева Н.В., Климко Н.Н.	2	140
Богомолова Т.С. , см. Фролова Е.В., Шадривова О.В., Филиппова Л.В., Учеваткина А.Е., Волкова А.Г., Попова М.О., Зубаровская Л.С., Зюзгин И.С., Ружинская О.С., Васильева Н.В., Афанасьев Б.В., Климко Н.Н.	3	37-43
Богомолова Т.С. , см. Хостелиди С.Н., Мелехина Ю.Э., Горностаев Д.А., Семелев В.Н., Климко Н.Н.	2	143
Богомолова Т.С. , см. Хостелиди С.Н., Мелехина Ю.Э., Горностаев Д.А., Семелев В.Н., Тыренко В.В., Климко Н.Н.	3	32-36
Богомолова Т.С. , см. Хостелиди С.Н., Шагдильева Е.В., Сорокина М.М., Мелехина Ю.Э., Сатурнов А.В., Такуев Е.К., Ямов Л.В., Рауш Е.Р., Выборнова И.В., Мирзабалаева А.К., Климко Н.Н.	3	26-31
Богомолова Т.С. , см. Шагдильева Е.В., Хостелиди С.Н., Рауш Е.Р., Игнатъева С.М., Климко Н.Н.	2	147
Божкова С.А. , Краснова М.В., Полякова Е.М., Рукина А.Н., Шабанова В.В. In vitro биоопленкообразование клинических штаммов MRSA под воздействием антибиотиков в сыворотках крови	2	46
Божкова С.А. , Полякова Е.М., Краснова М.В., Рукина А.Н. МИК ванкомицина, даптомицина и цефтаролина в отношении штаммов MRSA – возбудителей имплантат-ассоциированной инфекции в ортопедии	2	47
Бойченко Э.Г. , см. Хостелиди С.Н., Попова М.О., Волкова А.Г., Богомолова Т.С., Климович А.В., Подольцева Э.И., Белогурова М.Б., Медведева Н.В., Колбин А.С., Зюзгин И.С., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В., Климко Н.Н.	2	144
Бондаренко А.П. , Караванская Т.Н., Троценко О.Е., Подколзин А.Т., Прохорев Е.В., Тригорлова Т.Н., Бондарь О.Б. Заболеваемость дизентерией в Хабаровском крае, обусловленной маннит-негативными вариантами шигелл зоне	2	47
Бондаренко Е.В. , Гусакова Е.Б., Лапа Т.М. Динамика преобладания и распространенности антибиотикорезистентности неферментирующих грамотрицательных бактерий в Воронежской областной клинической больнице №1 за последние 3 года	2	48
Бондарь О.Б. , см. Бондаренко А.П., Караванская Т.Н., Троценко О.Е., Подколзин А.Т., Прохорев Е.В., Тригорлова Т.Н.	2	47
Борзова Ю.В. , см. Игнатъева С.М., Богомолова Т.С., Спиридонова В.А., Хостелиди С.Н., Шадривова О.В., Десятник Е.А., Васильева Н.В., Климко Н.Н.	2	79
Борзова Ю.В. , см. Климко Н.Н., Козлова Я.И., Хостелиди С.Н., Шадривова О.В.	1	3-8
Борзова Ю.В. , см. Мелехина Ю.Э., Асламазова Н.А., Богомолова Т.С., Чернопятова Р.М., Климко Н.Н.	2	102
Борзова Ю.В. , см. Десятник Е.А., Шадривова О.В., Хостелиди С.Н., Чернопятова Р.М., Игнатъева С.М., Богомолова Т.С., Волкова А.Г., Васильева Н.В., Климко Н.Н.	2	62
Борзова Ю.В. , см. Одинова Т.С., Десятник Е.А., Чернопятова Р.М., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М., Фролова Е.В., Филиппова Л.В., Васильева Н.В., Климко Н.Н.	2	110
Борзова Ю.В. , см. Степанова А.А., Васильева Н.В., Аравийский Р.А., Чернопятова Р.М., Десятник Е.А., Климко Н.Н.	3	70-79
Борзова Ю.В. , см. Хостелиди С.Н., Шадривова О.В., Десятник Е.А., Попова М.О., Волкова А.Г., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М., Зюзгин И.С., Колбин А.С., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В., Васильева Н.В., Климко Н.Н.	2	144
Борзова Ю.В. , см. Шадривова О.В., Десятник Е.А., Хостелиди С.Н., Волкова А.Г., Попова М.О., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М., Чернопятова Р.М., Васильева Н.В., Климко Н.Н.	2	148
Борзова Ю.В. , Хостелиди С.Н., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М., Филиппова Л.В., Попова М.О., Потапенко В.Г., Зюзгин И.С., Зубаровская Н.И., Афанасьев Б.В., Васильева Н.В., Климко Н.Н. Криптококкоз у пациентов на фоне гематологических заболеваний в Санкт-Петербурге	2	48
Борובה Е.А. , см. Старостина Е.В., Орешкова С.Ф., Смирнова О.Ю., Карпенко Л.И.	2	132
Борцев Ю.Ю. , см. Ермоленко Е.И., Тарасова Е.А., Рыбальченко О.В., Леонтьева Г.Ф., Крамская Т.А., Котылева М.П., Горшков М.П., Суворов А.Н.	2	69
Босак И.А. , см. Васильева Н.В., Богомолова Т.С., Степанова А.А., Выборнова И.В., Филиппова Л.В.	2	50
Босак И.А. , см. Еремина Н.В., Казей В.И., Чурин А.А., Фомина Т.И., Ермолаева Л.А., Федорова Е.П., Неупокоева О.В., Васильева Н.В., Богомолова Т.С., Выборнова И.В., Елинов Н.П., Пурмаль А.А., Рыдкина Е.Б., Гурова Е.В.	1	23-28
Боссард П.П. , см. Прангхофер С., Элмигер Р., Зумштейн М., Де Респинес С.	2	117
Булгакова С.В. , см. Петровская Е.В., Лямин А.В., Жестков А.В., Кондратенко О.В.	2	113
Буравкова А.Г. , см. Новикова Л.А., Пришельцева Ю.В.	2	108
Бурмистрова А.Л. , см. Евдокимов А.В., Файзуллина А.И., Сулова Т.А.	2	65
Бурмистрова А.Л. , см. Самышкина Н.Е., Хомич Ю.С., Бахарева Л.И.	2	123
Бурьгина Е.В. , см. Козлова Я.И., Соболев А.В., Аак О.В., Климко Н.Н.	2	87
Бурылев В.В. , см. Чеботкевич В.Н., Бессмельцев С.С., Кайтанджан Е.И., Стижак Н.П.	2	145
Бусырев Ю.Б. , Карпунина Т.И. Инфекционные последствия наружного дренирования желчных протоков при механической желтухе	2	49
Бусырев Ю.Б. , см. Карпунина Т.И., Николаева Н.В., Якушев Р.М., Якушева Д.Э.	2	83
Быкова Л.П. , Годовалов А.П. Комплексная диагностика генитального герпеса	2	49
Бялик Л.Р. , Новикова Л.А. Современные подходы к рациональной наружной терапии кандидозного баланита, баланопостита и аногенитальной области	2	50
Бялик Л.Р. , см. Новикова Л.А., Бахметьева Т.М., Бахметьев А.А.	2	107
Бялик Л.Р. , см. Новикова Л.А., Горовой В.Е.	2	109
Вавилов В.Н. , см. Шалыпина Н.А., Любимова А.В., Зубаровская Л.С., Аверьянова М.Ю.	2	149
Вакараева М.М. , см. Нечаева О.В., Ульянов В.Ю., Заярский Д.А., Тихомирова Е.И.	2	106
Васильев О.Д. , см. Барсуков А.Ф., Коряковская Л.Г., Степанов А.С., Рябинин И.А.	2	43
Васильева Н.В. , см. Борзова Ю.В., Хостелиди С.Н., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М., Филиппова Л.В., Попова М.О., Потапенко В.Г., Зюзгин И.С., Зубаровская Н.И., Афанасьев Б.В., Климко Н.Н.	2	48

Васильева Н.В. , см. Десятник Е.А., Шадривова О.В., Хостелиди С.Н., Игнатъева С.М., Богомолова Т.С., Попова М.О., Зубаровская Л.С., Волкова А.Г., Клишко Н.Н.	2	62
Васильева Н.В. , см. Журавлева Н.П., Елинов Н.П., Фролова Е.В., Соловьёва Г.И.	2	73
Васильева Н.В. , см. Игнатъева С.М., Богомолова Т.С., Спиридонова В.А., Борзова Ю.В., Хостелиди С.Н., Шадривова О.В., Десятник Е.А., Клишко Н.Н.	2	79
Васильева Н.В. , см. Климович Н.С., Оришак Е.А., Шевяков М.А.	2	86
Васильева Н.В. , см. Степанова А.А., Аравийский Р.А., Борзова Ю.В., Чернопяткова Р.М., Десятник Е.А., Клишко Н.Н.	3	70-79
Васильева Н.В. , см. Степанова А.А., Пинегина О.Н.	4	32-37
Васильева Н.В. , см. Филиппова Л.В., Фролова Е.В., Учеваткина А.Е., Киселева Е.П.	2	140
Васильева Н.В. , см. Фролова Е.В., Шадривова О.В., Филиппова Л.В., Учеваткина А.Е., Хостелиди С.Н., Волкова А.Г., Попова М. О., Богомолова Т.С., Клишко Н.Н.	2	140
Васильева Н.В. , см. Фролова Е.В., Шадривова О.В., Филиппова Л.В., Учеваткина А.Е., Волкова А.Г., Попова М.О. Зубаровская Л.С., Зюзгин И.С., Ружинская О.С., Богомолова Т.С., Афанасьев Б.В., Клишко Н.Н.	3	37-43
Васильева Н.В. , см. Степанова А.А., Степанова А.А., Босак И.А., Выборнова И.В., Филиппова Л.В. Особенности моделирования аспергиллёза легких у мышей в зависимости от вирулентности штаммов <i>Aspergillus fumigatus</i>	2	50
Васильева Н.В. , см. Ацапкина А.А., Рябинин И.А., Богомолова Т.С., Чилина Г.А.	2	41
Васильева Н.В. , см. Десятник Е.А., Шадривова О.В., Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В., Чернопяткова Р.М., Игнатъева С.М., Богомолова Т.С., Волкова А.Г., Клишко Н.Н.	2	62
Васильева Н.В. , см. Доршакова Е.В., Павлова И.Э., Богомолова Т.С., Чилина Г.А.	3	87-90
Васильева Н.В. , см. Еремина Н.В., Казей В.И., Чуринов А.А., Фомина Т.И., Ермолаева Л.А., Федорова Е.П., Неупокоева О.В., Богомолова Т.С., Выборнова И.В., Босак И.А., Елинов Н.П., Пурмаль А.А., Рыдкина Е.Б., Гурова Е.В.	1	23-28
Васильева Н.В. , см. Журавлева Н.П., Елинов Н.П., Фролова Е.В., Соловьёва Г.И.	1	46-49
Васильева Н.В. , см. Климович Н.С., Оришак Е.А.	2	86
Васильева Н.В. , см. Одицова Т.С., Борзова Ю.В., Десятник Е.А., Чернопяткова Р.М., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М., Фролова Е.В., Филиппова Л.В., Клишко Н.Н.	2	110
Васильева Н.В. , см. Пинегина О.Н., Рауш Е.Р.	4	46-48
Васильева Н.В. , см. Рябинин И.А., Богомолова Т.С., Чилина Г.А., Михайлова Ю.В.	1	50-56
Васильева Н.В. , см. Хостелиди С.Н., Шадривова О.В., Борзова Ю.В., Десятник Е.А., Попова М.О., Волкова А.Г., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М., Зюзгин И.С., Колбин А.С., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В., Клишко Н.Н.	2	144
Васильева Н.В. , см. Шагдильева Е.В., Хостелиди С.Н., Сатурнов А.В., Рауш Е.Р., Богомолова Т.С., Клишко Н.Н.	2	147
Васильева Н.В. , см. Шадривова О.В., Десятник Е.А., Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В., Волкова А.Г., Попова М.О., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М., Чернопяткова Р.М., Клишко Н.Н.	2	148
Васильева Н.В. , см. Шевяков М.А., Климович Н.С., Юкина С.И.	2	150
Васильева Н.В. , см. Ямагучи М., Шимицу К., Кавамото С., Степанова А.А.	1	29-35
Васильева Н.В. , см. Ямагучи М., Шимицу К., Кавамото С., Степанова А.А.	2	153
Васильева Н.В. , см. Ямагучи М., Шимицу К., Кавамото С., Степанова А.А.	4	13-18
Васильева О.В. , см. Савельева И.В., Куличенко А.Н., Савельев В.Н., Хацук К.Х., Савельева Е.И., Бабенышев Б.В., Антоненко А.Д.,	2	121
Вахрушева Д.В. , см. Еремеева Н.И., Кравченко М.А., Канищев В.В., Белоусова К.В., Умпелева Т.В.	2	67
Вахрушева Д.В. , см. Толубева Л.А., Кравченко М.А., Доценко И.А., Камаев Е.Ю., Белоусова К.В.	2	57
Вахрушева Д.В. , см. Еремеева Н.И., Кравченко М.А., Канищев В.В., Белоусова К.В., Умпелева Т.В.	2	67
Вашкевич А.А. , см. Котрехова Л.П., Разнатовский К.И., Цурупа Е.Н.	2	90
Вашкевич А.А. , см. Котрехова Л.П., Разнатовский К.И., Богданова Т.В., Цурупа Е.Н.	2	90
Вашкевич А.А. , см. Новикова Н.В., Котрехова Л.П., Разнатовский К.И., Богданова Т.В., Чилина Г.А., Цурупа Е.Н., Резцова П.А.	2	109
Веретельник К.А. Методы современноГО ЛЕЧЕНИЯ малассеозиоза кожи	2	51
Вершинина М.Г. , Калугина Е.Ю., Володин О.Б. Анализ встречаемости <i>Candida</i> spp. в отделяемом нижних дыхательных путей больных реанимационного отделения многопрофильного стационара	2	51
Викторов Д.В. , см. Маркин А.М., Вьючнова Н.В., Шаров Т.Н., Антонов В.А.	2	101
Власов Д.Ю. , Панин А.Л., Кирцидели И.Ю., Зеленская М.С., Рябушева Ю.В., Сафронова Е.В., Крыленков В.А. Микробоценозы в районах Антарктических полярных станций	2	52
Власов Д.Ю. , см. Кирцидели И. Ю., Баранцевич Е.П., Крыленков В.А., Соколов В.Т.	2	84
Воеводская Л.Ю. , см. Карбышева С.Б., Кимайкина О.В., Золовкина А.Г., Калина Е.В., Кореняк Н.А., Михайлова О.В., Поповцева А.В.	2	82
Войтенкова Е.В. , см. Егорова С.А., Макарова М.А., Блиман И.Б., Толузакова Н.В., Матвеева З.Н., Сужаева Л.В.	2	65
Волкова А.Г. , см. Десятник Е.А., Шадривова О.В., Хостелиди С.Н., Игнатъева С.М., Богомолова Т.С., Попова М.О., Зубаровская Л.С., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	62
Волкова А.Г. , см. Фролова Е.В., Шадривова О.В., Филиппова Л.В., Учеваткина А.Е., Попова М.О. Зубаровская Л.С., Зюзгин И.С., Ружинская О.С., Богомолова Т.С., Васильева Н.В., Афанасьев Б.В., Клишко Н.Н.	3	37-43
Волкова А.Г. , см. Шадривова О.В., Десятник Е.А., Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В., Попова М.О., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М., Чернопяткова Р.М., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	148
Волкова А.Г. , см. Десятник Е.А., Шадривова О.В., Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В., Чернопяткова Р.М., Игнатъева С.М., Богомолова Т.С., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	62
Волкова А.Г. , см. Фролова Е.В., Шадривова О.В., Филиппова Л.В., Учеваткина А.Е., Хостелиди С.Н., Попова М. О., Богомолова Т.С., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	140
Волкова А.Г. , см. Хостелиди С.Н., Попова М.О., Богомолова Т.С., Климович А.В., Подольцева Э.И., Белогурова М.Б., Медведева Н.В., Колбин А.С., Бойченко Э.Г., Зюзгин И.С., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В., Клишко Н.Н.	2	144
Волкова А.Г. , см. Хостелиди С.Н., Шадривова О.В., Борзова Ю.В., Десятник Е.А., Попова М.О., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М., Зюзгин И.С., Колбин А.С., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	144
Володин О.Б. , см. Вершинина М.Г., Калугина Е.Ю.	2	51
Волошина О.А. , Ильяхенко М.Г., Малахова О.С. Частота выделения <i>Candida</i> spp. при эндоскопической картине кандидоза пищевода и местных факторах риска	2	52
Волошина О.А. , Шанаева Е.А., Гуськова Е.Н. Видовой состав <i>Candida</i> spp., выделенных из вагинального отделяемого женщин, обратившихся в клинику-диагностический центр «Здоровье» Ростова-на-Дону	2	53
Воробьева Е.Н. , см. Фролова Я.Н., Харсеева Г.Г., Миронов А.Ю., Зленко Д.М., Петров А.В.	2	141
Воронина Н.А. , см. Харсеева Г.Г.	2	142
Воронина Н.А. , Фролова Я.Н., Харсеева Г.Г., Гасретова Т.Д. Влияние нейтрофилокинов на апоптогенную активность возбудителя дифтерии и недифтерийных коринебактерий	2	53
Ворошилова Т.М. , Филиппова Ю.Н., Зыбина Н.Н., Савочкина Ю.А., Афиногенова А.Г., Афиногенов Г.Е. Преодоление устойчивости к карбапенемам грамотрицательных микроорганизмов с помощью антисептика и бифосфонатов	2	54
Вотинцев М.Н. , Гончаров А.Е., Соусова Е.В., Межазакис Ф.И. Преобладание инфекции, обусловленной <i>Blastocystis</i> sp., у амбулаторных и госпитализированных пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта	2	54
Выборнова И.В. , см. Сорокина М.М., Сатурнов А.В., Хостелиди С.Н., Шагдильева Е.В., Богомолова Т.С., Рауш Е.Р., Мирзабалаева А.К., Клишко Н.Н.	2	131
Выборнова И.В. , см. Хостелиди С.Н., Шагдильева Е.В., Сорокина М.М., Мелехина Ю.Э., Сатурнов А.В., Такуев Е.К., Ямов Л.В., Рауш Е.Р., Богомолова Т.С., Мирзабалаева А.К., Клишко Н.Н.	3	26-31
Выборнова И.В. , см. Васильева Н.В., Богомолова Т.С., Степанова А.А., Босак И.А., Филиппова Л.В.	2	50

Выборнова И.В. , см. Долго-Сабурова Ю.В., Мирзабалаева А.К., Жорж О.Н., Богомолова Т.С., Шурпицкая О.А.	2	63
Выборнова И.В. , см. Еремина Н.В., Казей В.И., Чурин А.А., Фомина Т.И., Ермолаева Л.А., Федорова Е.П., Неупокоева О.В., Васильева Н.В., Богомолова Т.С., Босак И.А., Елинов Н.П., Пурмаль А.А., Рыдкина Е.Б., Гурова Е.В.	1	23-28
Вьючнова Н.В. , см. Маркин А.М., Шаров Т.Н., Викторов Д.В., Антонов В.А.	2	101
Вьючнова Н.В. , Спиридонов В.А., Гришина М.А., Маркин А.М., Шаров Т.Н., Антонов В.А. Активность некоторых дезинфектантов в отношении возбудителя кокцидиоза	1	36-39
Вьючнова Н.В. , Спиридонов В.А., Маркин А.М., Шаров Т.Н. Перспектива использования средства «Белизна-3» в качестве дезинфектанта в отношении <i>Coccidioides</i> spp.	2	55
Габидулин З.Г. , Идиатуллина Г.А., Габидулин Ю.З., Суфияров Р.С. Некоторые биологические свойства бактерий <i>Hafnia alvei</i> , выделенных при инфекционных процессах различной локализации	2	55
Габидулин Ю.З. , см. Габидулин З.Г., Идиатуллина Г.А., Суфияров Р.С.	2	55
Габидуллин Ю.З. , см. Ахтариева А.А., Савченко Т.А., Камалова А.А.	2	40
Габидуллин Ю.З. , см. Ахтариева А.А., Савченко Т.А., Камалова А.А.	2	41
Газарян О.Л. , см. Соколова Т.В., Малярчук А.П.	2	130
Галимбаева Р.Ш. , см. Смирнова И.Э., Пичхадзе Г.М., Треножников Л.П.	2	128
Галиуллин Н.И. , см. Степанова Е.Ю., Шахбазова Е.Н., Жадько Е.Н., Котляр Е.Ю., Захарова О.С., Хасанова Г.Р., Килина Л.Н., Нагимова Ф.И.	2	133
Галиуллин Н.И. , см. Шахбазова Е.Н., Жадько Е.Н., Котляр Е.Ю., Захарова О.С., Килина Л.Н., Нагимова Ф.И.	3	66-69
Галиханова Э.Э. , см. Батыршина С.В.	2	43
Галькин В.А. , см. Карцев В.В., Шедрина Н.А., Сибирцев В.С.	2	84
Ганичев Д.А. , см. Морозова В.В., Козлова Ю.Н., Саранина И.В., Тикунова Н.В.	2	104
Гарасько Е.В. , Поздышева Т.И., Греченко Г.А., Морев С.И. Плесневые грибы как показатель микробиологической стабильности пищевых продуктов	2	55
Гарасько Е.В. , см. Клемина А.Д., Гончаренко А.А., Чуловская А.Л.	2	85
Гарифуллин Б.Р. , см. Гизатуллина Л.Г., Масягутова Л.М.	2	56
Гасич Е.Л. , см. Еремин В.Ф., Сосинович С.В., Домнич М.В., Шишкин Е.А., Нестеровская Е.И., Фисенко Е.Г., Карпов И.А., Коломиец Н.Д.	2	68
Гасретова Т.Д. , см. Воронина Н.А., Фролова Я.Н., Харсеева Г.Г.	2	53
Геворкян Ю.А. , см. Зыкова Т.А., Богомолова О.А., Панова Н.И., Малейко М.Л., Ильченко С.А., Анаполян В.Х., Кадыкова Л.Е.	2	77
Гизатуллина Л.Г. , Масягутова Л.М., Гарифуллин Б.Р. Особенности микробиоты воздуха рабочей зоны на предприятиях агропромышленного комплекса	2	56
Глушко Н.И. , см. Баязитова А.А., Халдеева Е.В.	2	44
Глушко Н.И. , см. Лисовская С.А., Халдеева Е.В.	2	98
Глушко Н.И. , см. Файзуллина Е.В., Закирова А.А.	2	138
Глушко Н.И. , см. Халдеева Е.В., Лисовская С.А., Паршаков В.Р.	2	141
Глушко Н.И. , Халдеева Е.В., Лисовская С.А., Паршаков В.Р., Баязитова А.А. Особенности микробиоты при хронических риносинуситах	2	56
Глушко Т.А. , см. Степанова А.А., Голубева О.А.	2	132
Годков М.А. , см. Ярош Л.В., Семенов Т.А., Никитина Г.Ю., Баженов А.И., Эльгорт Д.А., Клейменов Д.А., Суслов А.П.	2	154
Годовалов А.П. , см. Быкова Л.П.	2	49
Голубев В.И. Антагонистическая активность <i>Wickerhamomyces anomalus</i>	2	57
Голубев В.И. Микоциночувствительность телеоморф и видов криптококков порядка Tremellales	4	19-21
Голубева Л.А. , Вахрушева Д.В., Кравченко М.А., Доценко И.А., Камаев Е.Ю., Белоусова К.В. Сравнение диагностической эффективности молекулярно-генетических и культуральных методов определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза	2	57
Голубева О.А. , см. Степанова А.А., Глушко Т.А.	2	132
Голубничая В.Н. Особенности колонизации верхних дыхательных путей условно-патогенными микроорганизмами при ОРВИ	2	57
Гончаренко А.А. , см. Клемина А.Д., Чуловская А.Л., Гарасько Е.В.	2	85
Гончаров А.Е. , Зуева Л.П., Соломный А.П., Машарский А.Э., Кудрявцева А.В., Колоджива В.В. Генотипирование штамма <i>Acinetobacter baumannii</i> : «консервативный агрессор»	2	58
Гончаров А.Е. , см. Вотивцев А.Н., Соусова Е.В., Межазакис Ф.И.	2	54
Гончарова И.А. , Арашкова А.А., Тригубович А.М. Выявление скрытых очагов плесневого поражения в помещениях медицинского назначения	2	58
Горбатко Е.С. , см. Блинкова Л.П., Пахомов Ю.Д., Поликарпова С.В., Альтшулер М.Л.	2	46
Гордеев М.И. , см. Афиногенова А.Г., Афиногенов Г.Е., Мадай Д.Ю.	2	39
Гордеев М.И. , см. Афиногенова А.Г., Афиногенов Г.Е., Мадай Д.Ю.	2	40
Гордина Е.М. , см. Афанасьевская Е.В., Горювиц Э.С., Перова А.В.	2	39
Гордина Е.М. , Горювиц Э.С., Поспелова С.В., Тимашева О.А. Фаготипирование штаммов <i>Staphylococcus aureus</i> , выделенных из различных источников	2	58
Горелова В.Г. , см. Омарова С.М., Алиева А.И., Акаева Ф.С.	2	110
Горностаев Д.А. , см. Хостелиди С.Н., Мелехина Ю.Э., Семелев В.Н., Богомолова Т.С., Клишко Н.Н.	2	143
Горностаев Д.А. , см. Хостелиди С.Н., Мелехина Ю.Э., Семелев В.Н., Богомолова Т.С., Тыренко В.В., Клишко Н.Н.	3	32-36
Горювиц Э.С. , см. Афанасьевская Е.В., Гордина Е.М., Перова А.В.	2	39
Горювиц Э.С. , см. Гордина Е.М., Поспелова С.В., Тимашева О.А.	2	58
Горовой В.Е. , см. Новикова Л.А., Бялик Л.Р.	2	109
Горшков М.П. , см. Ермоленко Е.И., Тарасова Е.А., Рыбальченко О.В., Борщев Ю.Ю., Леонтьева Г.Ф., Крамская Т.А., Котылева М.П., Суворов А.Н.	2	69
Греченко Г.А. , см. Гарасько Е.В., Поздышева Т.И., Морев С.И.	2	55
Григоренко Л.В. Исследование микробиологического состава осадков городских сточных вод для решения медико-социальных проблем Днепропетровского региона	2	59
Григоренко Л.В. , Маршалов К.Е. Эпидемиология инфекционной заболеваемости детского населения в сельском регионе Украины	2	59
Григорьева Л.Г. , см. Петрова Л.Ю., Мусатов В.Б., Шестакова Т.И., Филоненко Е.В.	2	113
Гришина М.А. , см. Вьючнова Н.В., Спиридонов В.А., Маркин А.М., Шаров Т.Н., Антонов В.А.	1	36-39
Грищенко Н.С. , см. Низова А.В., Рудницкая Т.И., Шрамко П.А., Кобзева Е.И., Потапов В.Д.	2	106
Громовых Т.И. , Кузнецова Л.С., Жилинская Н.В., Лушина К.В. Оценка фунгицидной активности штаммов базидиомицетов в отношении индукторов плесневения пищевых продуктов грибами из рода <i>Penicillium</i> Link	1	40-45
Гуридов А.В. , Арзуманян В.Г. Сообщение пропизионых бактерий кожи и их культивирование	2	60
Гурина С.В. , см. Ананьева Е.П., Алексеева Г.М.	3	80-82
Гурова Е.В. , см. Еремина Н.В., Казей В.И., Чурин А.А., Фомина Т.И., Ермолаева Л.А., Федорова Е.П., Неупокоева О.В., Васильева Н.В., Богомолова Т.С., Выборнова И.В., Босак И.А., Елинов Н.П., Пурмаль А.А., Рыдкина Е.Б.	1	23-28
Гусакова Е.Б. , см. Бондаренко Е.В., Лапа Т.М.	2	48
Гуськова Е.Н. , см. Волошина О.А., Шанаева Е.А.	2	53
Дайыров А. , см. Кухар Е., Сатанова С.	2	96
Данилевская О.В. , Аверьянов А.В., Сазонов Д.В., Лесняк В.Н., Забозлаев Ф.Г. Применение конфокальной лазерной эндомикроскопии центральных и периферических дыхательных путей для диагностики инвазивного легочного аспергиллеза (клиническое наблюдение)	1	9-13
Данилова Е.И. , см. Челпаченко О.Е., Перунова Н.Б., Иванова Е.В., Андриченко С.В., Федотова Л.П.	3	13-19

Данилова Е.Ю. , Шабашова Н.В., Фролова Е.В., Полищук А.Г., Руднева М.В. Candida spp. в микробиотоме полости рта у онкогематологических больных	2	60
Данилова О.П. , см. Смирнова Т.А., Литвиненко И.В., Елисеева Т.А., Нестерова Е.В.	2	129
Дарьина М.Г. , см. Калинина З.П., Захватова А.С., Мамичева О.Ю.	2	80
Дарьина М.Г. , см. Мовчан К.Н., Алексеев П.С., Савушкин Ю.Н., Артюшин Б.С., Русакевич К.И.	2	104
Дарьина М.Г. , см. Техова И.Г., Алборов А.Х., Захватова А.С., Жарков А.В.	2	134
Дарьина М.Г. , Мовчан К.Н., Алборов А.Х., Чистяков Д.Б., Савушкин Ю.Н., Сомов М.В. К вопросу мониторинга рисков развития инфекционных осложнений в зоне хирургического вмешательства	2	61
Дарьина М.Г. , см. Светличная Ю.С., Мовчан К.Н., Чистяков Д.Б., Сомов М.В.	2	125
Де Респинес С. , см. Прангхофер С., Элмигер Р., Зумштейн М., Босхард П.П.	2	117
Десятик Е.А. , см. Хостелиди С.Н., Шадривова О.В., Борзова Ю.В., Попова М.О., Волкова А.Г., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М., Зюзгин И.С., Колбин А.С., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	144
Десятик Е.А. , Рябинин И.А. Скрининг действия лекарственных глюкокортикоидов на <i>Aspergillus</i> spp. in vitro	2	61
Десятик Е.А. , см. Игнатъева С.М., Богомолова Т.С., Спиридонова В.А., Борзова Ю.В., Хостелиди С.Н., Шадривова О.В., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	79
Десятик Е.А. , см. Одицова Т.С., Борзова Ю.В., Чернопятова Р.М., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М., Фролова Е.В., Филиппова Л.В., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	110
Десятик Е.А. , см. Степанова А.А., Васильева Н.В., Аравийский Р.А., Борзова Ю.В., Чернопятова Р.М., Клишко Н.Н.	3	70-79
Десятик Е.А. , см. Шадривова О.В., Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В., Волкова А.Г., Попова М.О., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М., Чернопятова Р.М., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	148
Десятик Е.А. , Шадривова О.В., Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В., Чернопятова Р.М., Игнатъева С.М., Богомолова Т.С., Волкова А.Г., Васильева Н.В., Клишко Н.Н. Инвазивный аспергиллез лёгких, возникший после массивного вдыхания спор <i>Aspergillus</i> spp. у иммунокомпетентных пациентов	2	62
Десятик Е.А. , Шадривова О.В., Хостелиди С.Н., Игнатъева С.М., Богомолова Т.С., Попова М.О., Зубаровская Л.С., Волкова А.Г., Васильева Н.В., Клишко Н.Н. Инвазивный аспергиллез лёгких в сочетании с пневмоцистной пневмонией у гематологических пациентов	2	62
Джалилов Х.М.Н. , см. Саидов М.С., Царуева Т.В., Аджиева Р.К., Саидова Б.М., Юсупова М.Т.	2	122
Джантасова А.Д. , см. Естемесов А.А., Ахметова С.Б., Култанов Б.Ж., Досмагамбетова Р.С.	2	70
Дмитриев А.В. , см. Зуткис А.А., Мильман Б.Л.	2	76
Дмитрук С.Е. , см. Шилова И.В., Федько И.В.	2	151
Долгих О.В. , см. Зайцева Н.В., Макарова В.Г., Устинова О.Ю.	2	74
Долго-Сабурова Ю.В. , Мирзабалаева А.К. Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз и бактериальный вагиноз у женщин в Санкт-Петербурге: особенности диагностики и лечения	2	63
Долго-Сабурова Ю.В. , Мирзабалаева А.К., Жорж О.Н., Выборнова И.В., Богомолова Т.С., Шурпицкая О.А. Особенности рецидивирующего вульвовагинального кандидоза, обусловленного <i>Candida albicans</i> со сниженной чувствительностью к флуконазолу, у женщин в Санкт-Петербурге	2	63
Долгушина В.Ф. , см. Абрамовских О.С., Зотова М.А., Телешева Л.Ф., Орнер И.Ю., Батурина И.Л., Алехина К.А.	2	36
Домнич М.В. , см. Еремин В.Ф., Гасич Е.Л., Сосинович С.В., Шишкин Е.А., Нестеровская Е.И., Фисенко Е.Г., Карпов И.А., Коломиец Н.Д.	2	68
Домотенко Л.В. , Подкопаев Я.В., Морозова Т.П., Акимова Н.А., Храмов М.В., Шепелин А.П. Проблемы и перспективы использования питательных сред в диагностике бактериальных менингитов	2	64
Доршакова Е.В. , Елинов Н.П., Мамошин А.Н. Изучение роста <i>Stachybotrys</i> spp. на различных образцах растительных материалов	4	41-45
Доршакова Е.В. , Павлова И.Э., Богомолова Т.С., Чилина Г.А., Васильева Н.В. Чувствительность штаммов <i>Stachybotrys</i> spp. к некоторым строительным биоцидам	3	87-90
Доршакова Е.В. , см. Павлова И.Э.	2	111
Досмагамбетова Р.С. , см. Естемесов А.А., Ахметова С.Б., Джантасова А.Д., Култанов Б.Ж.	2	70
Доценко И.А. , см. Голубева Л.А., Вахрушева Д.В., Кравченко М.А., Камаев Е.Ю., Белоусова К.В.	2	57
Дурнова Н.А. , см. Пластун В.О., Райкова С.В.	2	114
Дурнова Н.А. , см. Полуконова Н.В., Райкова С.В., Наволокин Н.А., Курчатова М.Н., Тырнов В.С.	2	115
Дусмагамбетов М.У. , см. Дусмагамбетова А.М.	2	65
Дусмагамбетова А.М. , Дусмагамбетов М.У. Частота выделения <i>Candida</i> spp. при дисбиозе кишечника	2	65
Евдокимов А.В. , Файзуллина А.И., Суслowa Т.А., Бурмистрова А.Л. Использование методов молекулярной биологии для прогнозирования эффективности терапии вирусного гепатита С	2	65
Евдокимова О.В. , см. Коноплева В.И., Кулешова Л.Ю., Фролова М.А., Бардина А.В., Алексеев В.В., Ершов А.Ю.	2	88
Егорова С.А. , Макарова М.А., Блимман И.Б., Толузакова Н.В., Матвеева З.Н., Войтенкова Е.В., Сужаева Л.В. Чувствительность к хинолонам штаммов энтеробактерий, выделенных в Санкт-Петербурге	2	65
Егорова С.А. , см. Полухина О.В., Суборова Т.Н., Макарова М.А.	2	115
Егорова Ю.С. , Меркулова С.А., Мекедова Т.В. Анализ заболеваемости урогенитальным кандидозом у детей до 18 лет по данным подросткового центра «ГБУЗ ЛеноблЦентр»	2	66
Елинов Н.П. <i>Aspergillus persii</i> A.M. Corte and M.Zotti – новый вид и патоген человека	2	66
Елинов Н.П. <i>Aspergillus persii</i> A.M. Corte и M. Zotti – новый вид и возбудитель онхомикоза у человека и <i>Aspergillus tanneri</i> K. Дж. Квон-Чунг, Дж.А. Суги и С.У. Петерсон – новый вид и возбудитель инвазивного рефрактерного заболевания	3	3-12
Елинов Н.П. , см. Доршакова Е.В., Мамошин А.Н.	4	41-45
Елинов Н.П. , см. Еремина Н.В., Казей В.И., Чуринов А.А., Фомина Т.И., Ермолаева Л.А., Федорова Е.П., Неупокоева О.В., Васильева Н.В., Богомолова Т.С., Выборнова И.В., Босак И.А., Елинов Н.П., Пурмаль А.А., Рыдкина Е.Б., Гурова Е.В.	1	23-28
Елинов Н.П. , см. Журавлева Н.П., Васильева Н.В., Фролова Е.В., Соловьева Г.И.	1	46-49
Елинов Н.П. , см. Журавлева Н.П., Васильева Н.В., Фролова Е.В., Соловьева Г.И.	2	73
Елисеева Т.А. , см. Смирнова Т.А., Литвиненко И.В., Нестерова Е.В., Данилова О.П.	2	129
Емельянова И.В. , см. Иванова Ю.А.	3	51-58
Еремеева Н.И. , Кравченко М.А., Канищев В.В., Вахрушева Д.В., Белоусова К.В., Умпелева Т.В. Устойчивость госпитальных штаммов микобактерий туберкулеза к дезинфицирующим средствам	2	67
Еремеева Н.И. , Кравченко М.А., Канищев В.В., Вахрушева Д.В., Белоусова К.В., Умпелева Т.В. Использование молекулярно-генетических методов для контроля эффективности дезинфекции в отношении возбудителя туберкулеза	2	67
Еремеева О.Г. , см. Перьянова О.В., Хошлова О.Е., Алабушева А.В., Боброва О.П.	2	112
Еремин В.Ф. , Гасич Е.Л., Сосинович С.В., Домнич М.В., Шишкин Е.А., Нестеровская Е.И., Фисенко Е.Г., Карпов И.А., Коломиец Н.Д. Генотипы/Подтипы ВИЧ-1, ВГВ и ВГС в Беларуси	2	68
Еремина Н.В. , Казей В.И., Чуринов А.А., Фомина Т.И., Ермолаева Л.А., Федорова Е.П., Неупокоева О.В., Васильева Н.В., Богомолова Т.С., Выборнова И.В., Босак И.А., Елинов Н.П., Пурмаль А.А., Рыдкина Е.Б., Гурова Е.В. Пилотные исследования эффективности и острой токсичности двух лекарственных композиций инновационного препарата СВЛ0100 для лечения микозов	1	23-28
Ермолаева Л.А. , см. Еремина Н.В., Казей В.И., Чуринов А.А., Фомина Т.И., Федорова Е.П., Неупокоева О.В., Васильева Н.В., Богомолова Т.С., Выборнова И.В., Босак И.А., Елинов Н.П., Пурмаль А.А., Рыдкина Е.Б., Гурова Е.В.	1	23-28
Ермоленко Е.И. , Тарасова Е.А., Котылева М.П., Абурасулова И.Н., Суворов А.Н. Влияние различных пробиотических бактерий на микробиоту кишечника здоровых крыс	2	69
Ермоленко Е.И. , Тарасова Е.А., Рыбальченко О.В., Борщев Ю.Ю., Леонтьева Г.Ф., Крамская Т.А., Котылева М.П., Горшков М.П., Суворов А.Н. Влияние пробиотических энтерококков на иммунитет при дисбиозе кишечника у крыс	2	69
Ершов А.Ю. , см. Коноплева В.И., Евдокимова О.В., Кулешова Л.Ю., Фролова М.А., Бардина А.В., Алексеев В.В.	2	88

Ершова Н.Н. , Котенева Е.Н., Лим В., Тумилович А. Изучение обсемененности микробиоты воздуха	2	70
Естемесов А.А. , Ахметова С.Б., Джантасова А.Д., Култанов Б.Ж., Досмагамбетова Р.С. Оценка чувствительности к противогрибковым препаратам <i>Candida spp.</i> , выделенных от пациентов с аскаридозной инвазией	2	70
Ефремова Н.Н. , см. Шаталова Е.В., Жилиева Л.В.	2	149
Жадько Е.Н. , см. Степанова Е.Ю., Шахбазова Е.Н., Котляр Е.Ю., Захарова О.С., Хасанова Г.Р., Килина Л.Н., Нагимова Ф.И., Галиуллин Н.И.	2	133
Жадько Е.Н. , см. Шахбазова Е.Н., Котляр Е.Ю., Захарова О.С., Килина Л.Н., Нагимова Ф.И., Галиуллин Н.И.	3	66-69
Жарков А.В. , см. Техова И.Г., Дарьина М.Г., Алборов А.Х., Захватова А.С.	2	134
Жестков А.В. , см. Петровская Е.В., Лямин А.В., Булгакова С.В., Кондратенко О.В.	2	113
Жилинская Н.В. , см. Громовых Т.И., Кузнецова Л.С., Лушина К.В.	1	10-45
Жилиева Л.В. , см. Шаталова Е.В., Ефремова Н.Н.	2	149
Жоголев К.Д. , Жоголев С.Д., Огарков П.И., Сбойчаков В.Б., Иванников Ю.Г., Харитонов М.А., Иванов А.М., Иванов В.В., Криворучко А.Б., Удальцов О.Е. Микробиологический мониторинг пневмоний у военнослужащих	2	71
Жоголев К.Д., Жоголев С.Д., Огарков П.И., Сбойчаков В.Б., Иванников Ю.Г., Харитонов М.А., Иванов А.М., Иванов В.В., Криворучко А.Б., Удальцов О.Е. Этиология острых болезней органов дыхания у лиц молодого возраста в организованных коллективах	2	71
Жоголев К.Д. , см. Жоголев С.Д., Огарков П.И., Сбойчаков В.Б., Харитонов М.А., Иванов В.В., Иванников Ю.Г., Удальцов О.Е.	2	72
Жоголев К.Д. , см. Жоголев С.Д., Огарков П.И., Сбойчаков В.Б., Харитонов М.А., Иванов В.В., Иванников Ю.Г., Удальцов О.Е.	2	72
Жоголев С.Д. , Огарков П.И., Жоголев К.Д., Сбойчаков В.Б., Харитонов М.А., Иванов В.В., Иванников Ю.Г., Удальцов О.Е. Применение фотоплазмокаталитических рециркуляторов для обеззараживания воздуха в помещениях	2	72
Жоголев С.Д. , Огарков П.И., Жоголев К.Д., Сбойчаков В.Б., Харитонов М.А., Иванов В.В., Иванников Ю.Г., Удальцов О.Е. Влияние микробной обсемененности воздуха в спальных помещениях на заболеваемость острыми респираторными инфекциями у военнослужащих	2	72
Жоголев С.Д. , см. Жоголев К.Д., Огарков П.И., Сбойчаков В.Б., Иванников Ю.Г., Харитонов М.А., Иванов А.М., Иванов В.В., Криворучко А.Б., Удальцов О.Е.	2	71
Жоголев С.Д. , см. Жоголев К.Д., Огарков П.И., Сбойчаков В.Б., Иванников Ю.Г., Харитонов М.А., Иванов А.М., Иванов В.В., Криворучко А.Б., Удальцов О.Е.	2	71
Жорж О.Н. , Мирзабалаева А.К. Рациональная терапия сочетанных генитальных инфекций	2	72
Жорж О.Н. , см. Долго-Сабурова Ю.В., Мирзабалаева А.К., Выборнова И.В., Богомолова Т.С., Шурлицкая О.А.	2	63
Журавлева Н.П. , Елинов Н.П., Васильева Н.В., Фролова Е.В., Соловьева Г.И. Маркеры спонтанной и индуцированной изменчивости штаммов – микроаллергопродуцентов <i>Fusarium javanicum</i> var. <i>radicicola</i>	1	46-49
Журавлева Н.П. , Елинов Н.П., Васильева Н.В., Фролова Е.В., Соловьева Г.И. Сравнение спонтанной изменчивости селекционированных штаммов <i>Aspergillus niger</i> V. Tiegh – продуцентов аллергенов по биологическим маркерам в многоступенчатой селекции	2	73
Забозлаев Ф.Г. , см. Данилевская О.В., Аверьянов А.В., Сазонов Д.В., Лесняк В.Н.	1	9-13
Зайцева Е.А. Особенности биологических свойств <i>Listeria innocua</i> , выделенных в Приморском крае	2	74
Зайцева Е.А. , см. Андреева Т.С., Мельникова Е.А.	2	38
Зайцева Н.В. , Макарова В.Г., Устинова О.Ю., Долгих О.В. Поствакцинальный иммунитет к столбняку у детей, проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия среды обитания	2	74
Закирова А.А. , см. Файзуллина Е.В., Глушко Н.И.	2	138
Захарова О.С. , см. Степанова Е.Ю., Шахбазова Е.Н., Жадько Е.Н., Котляр Е.Ю., Хасанова Г.Р., Килина Л.Н., Нагимова Ф.И., Галиуллин Н.И.	2	133
Захарова О.С. , см. Шахбазова Е.Н., Жадько Е.Н., Котляр Е.Ю., Килина Л.Н., Нагимова Ф.И., Галиуллин Н.И.	3	66-69
Захарова Ю.В. , см. Леванова Л.А., Отдушкина Л.Ю., Марковская А.А.	2	98
Захватова А.С. , см. Техова И.Г., Дарьина М.Г., Алборов А.Х., Жарков А.В.	2	134
Захватова А.С. , см. Калинина З.П., Дарьина М.Г., Мамичева О.Ю.	2	80
Зачиняев Я.В. , Зачиняева А.В. Антибактериальные свойства новых производных на основе тримера оксида гексафторпропена	2	75
Зачиняева А.В. , см. Зачиняев Я.В.	2	75
Заярский Д.А. , см. Нечаева О.В., Ульянов В.Ю., Тихомирова Е.И., Вакараева М.М.	2	106
Зеленская М.С. , см. Власов Д.Ю., Панин А.Л., Кирцидели И.Ю., Рябушева Ю.В., Сафронова Е.В., Крыленков В.А.	2	52
Зленко Д.М. , см. Фролова Я.Н., Харсеева Г.Г., Миронов А.Ю., Воробьева Е.Н., Петров А.В.	2	141
Золоткина А.Г. , см. Карбышева С.Б., Кимайкина О.В., Воеводская Л.Ю., Калина Е.В., Кореньяк Н.А., Михайлова О.В., Поповцева А.В.	2	82
Золотарев П.Н. Определение доступности микробиологических исследований в среде врачей города Самары	2	75
Зотова М.А. , см. Абрамовских О.С., Телешева Л.Ф., Долгушина В.Ф., Орнер И.Ю., Батурина И.Л., Алехина К.А.	2	36
Зотова М.А. , Абрамовских О.С., Телешева Л.Ф., Батурина И.Л., Орнер И.Ю., Никушкина К.В., Летяева О.И. ПЦР-диагностика генитальной папилломавирусной инфекции у женщин и мужчин	2	76
Зубаровская Л.С. , см. Фролова Е.В., Шадривова О.В., Филиппова Л.В., Учеваткина А.Е., Волкова А.Г., Попова М.О., Зюзгин И.С., Ружинская О.С., Богомолова Т.С., Васильева Н.В., Афанасьев Б.В., Клишко Н.Н.	3	37-43
Зубаровская Л.С. , см. Хостелиди С.Н., Попова М.О., Волкова А.Г., Богомолова Т.С., Климович А.В., Подольцева Э.И., Белогурова М.Б., Медведева Н.В., Колбин А.С., Бойченко Э.Г., Зюзгин И.С., Афанасьев Б.В., Клишко Н.Н.	2	144
Зубаровская Л.С. , см. Хостелиди С.Н., Шадривова О.В., Борзова Ю.В., Десятник Е.А., Попова М.О., Волкова А.Г., Богомолова Т.С., Игнатьева С.М., Зюзгин И.С., Колбин А.С., Афанасьев Б.В., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	144
Зубаровская Л.С. , см. Шалапина Н.А., Любимова А.В., Вавилов В.Н., Аверьянова М.Ю.	2	149
Зубаровская Л.С. , см. Десятник Е.А., Шадривова О.В., Хостелиди С.Н., Игнатьева С.М., Богомолова Т.С., Попова М.О., Волкова А.Г., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	62
Зубаровская Н.И. , см. Борзова Ю.В., Хостелиди С.Н., Богомолова Т.С., Игнатьева С.М., Филиппова Л.В., Попова М.О., Поталенко В.Г., Зюзгин И.С., Афанасьев Б.В., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	48
Зубчонок Н.В. , см. Савельев С.И., Ясная Е.С., Богданова Т.Ю.	2	120
Зуева Л.П. , см. Гончаров А.Е., Соломенный А.П., Машарский А.Э., Кудрявцева А.В., Колодziejева В.В.	2	58
Зуенко А.А. , Коготкова О.И., Лямкин Г.И., Ляпустина Л.В. Отраслевой стандартный образец сыворотки бруцеллезной диагностической поливалентной для реакции агглютинации	2	76
Зумштейн М. , см. Прангхофер С., Элмигер Р., Де Респинес С., Боссхард П.П.	2	117
Зуткис А.А. , Мильман Б.Л., Дмитриев А.В. Изучение MutR-зависимого протеома штаммов <i>Streptococcus pyogenes</i>	2	76
Зыбина Н.Н. , см. Ворошилова Т.М., Филиппова Ю.Н., Савочкина Ю.А., Афиногенова А.Г., Афиногенов Г.Е.	2	54
Зыкова Т.А. , Богомолова О.А., Шевченко А.Н., Хомутенко И.А. Определение ДНК вируса папилломы человека в ткани опухоли и моче	2	77
Зыкова Т.А. , Геворкян Ю.А., Богомолова О.А., Панова Н.И., Малейко М.Л., Ильченко С.А., Анаполан В.Х., Кадыкова Л.Е. Назальное носительство метициллинрезистентных стафилококков у пациентов онкологического стационара	2	77
Зюзгин И.С. , см. Хостелиди С.Н., Попова М.О., Волкова А.Г., Богомолова Т.С., Климович А.В., Подольцева Э.И., Белогурова М.Б., Медведева Н.В., Колбин А.С., Бойченко Э.Г., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В., Клишко Н.Н.	2	144
Зюзгин И.С. , см. Борзова Ю.В., Хостелиди С.Н., Богомолова Т.С., Игнатьева С.М., Филиппова Л.В., Попова М.О., Поталенко В.Г., Зубаровская Н.И., Афанасьев Б.В., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	48
Зюзгин И.С. , см. Фролова Е.В., Шадривова О.В., Филиппова Л.В., Учеваткина А.Е., Волкова А.Г., Попова М.О., Зубаровская Л.С., Ружинская О.С., Богомолова Т.С., Васильева Н.В., Афанасьев Б.В., Клишко Н.Н.	3	37-43
Зюзгин И.С. , см. Хостелиди С.Н., Шадривова О.В., Борзова Ю.В., Десятник Е.А., Попова М.О., Волкова А.Г., Богомолова Т.С., Игнатьева С.М., Колбин А.С., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	144
Иванников Ю.Г. , см. Жоголев С.Д., Огарков П.И., Жоголев К.Д., Сбойчаков В.Б., Харитонов М.А., Иванов В.В., Удальцов О.Е.	2	72
Иванников Ю.Г. , см. Жоголев С.Д., Огарков П.И., Жоголев К.Д., Сбойчаков В.Б., Харитонов М.А., Иванов В.В., Удальцов О.Е.	2	72

Иванников Ю.Г. , см. Жоголев К.Д., Жоголев С.Д., Огарков П.И., Сбойчаков В.Б., Харитонов М.А., Иванов А.М., Иванов В.В., Криворучко А.Б., Удальцов О.Е.	2	71
Иванников Ю.Г. , см. Жоголев К.Д., Жоголев С.Д., Огарков П.И., Сбойчаков В.Б., Харитонов М.А., Иванов А.М., Иванов В.В., Криворучко А.Б., Удальцов О.Е.	2	71
Иванов А.М. , см. Жоголев К.Д., Жоголев С.Д., Огарков П.И., Сбойчаков В.Б., Иванников Ю.Г., Харитонов М.А., Иванов В.В., Криворучко А.Б., Удальцов О.Е.	2	71
Иванов А.М. , см. Жоголев К.Д., Жоголев С.Д., Огарков П.И., Сбойчаков В.Б., Иванников Ю.Г., Харитонов М.А., Иванов В.В., Криворучко А.Б., Удальцов О.Е.	2	71
Иванов А.М. , см. Криворучко А.Б., Сердюцкая М.В., Проценко А.Н.	2	92
Иванов В.В. , см. Жоголев К.Д., Жоголев С.Д., Огарков П.И., Сбойчаков В.Б., Иванников Ю.Г., Харитонов М.А., Иванов А.М., Криворучко А.Б., Удальцов О.Е.	2	71
Иванов В.В. , см. Жоголев К.Д., Жоголев С.Д., Огарков П.И., Сбойчаков В.Б., Иванников Ю.Г., Харитонов М.А., Иванов А.М., Криворучко А.Б., Удальцов О.Е.	2	71
Иванов В.В. , см. Жоголев С.Д., Огарков П.И., Жоголев К.Д., Сбойчаков В.Б., Харитонов М.А., Иванников Ю.Г., Удальцов О.Е.	2	72
Иванов В.В. , см. Жоголев С.Д., Огарков П.И., Жоголев К.Д., Сбойчаков В.Б., Харитонов М.А., Иванников Ю.Г., Удальцов О.Е.	2	72
Иванов С.В. , см. Серкова М.Ю., Ткаченко Е.И., Авалуева Е.Б., Орлов С.В., Шевяков М.А.	4	8-12
Иванова Е.В. , см. Челпаченко О.Е., Перунова Н.Б., Андрющенко С.В., Данилова Е.И., Федотова Л.П.	3	13-19
Иванова И.П. , см. Ичеткина А.А., Трофимова С.В.	2	79
Иванова И.П. , см. Трофимова С.В., Ичеткина А.А.	2	136
Иванова Л.В. , см. Корноухова Л.А., Баранцевич Н.Е., Чуркина И.В., Эмануэль В.Л., Шварц А.Л., Баранцевич Е.П.	2	89
Иванова С.Ф. , см. Наумкина Е.В., Пядочкина Т.В., Пахалкова Е.В.	2	105
Иванова Ю.А. Влияние факторов риска на эффективность лечения онихомикоза стоп у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа	2	78
Иванова Ю.А. , Емельянова И.В. Клинико-эпидемиологические особенности и эффективность терапии дерматомикозов у больных сахарным диабетом	3	51-58
Игнатъева С.М. , см. Борзова Ю.В., Хостелиди С.Н., Богомолова Т.С., Филиппова Л.В., Попова М.О., Потапенко В.Г., Зюзгин И.С., Зубаровская Н.И., Афанасьев Б.В., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	48
Игнатъева С.М. , см. Десятки Е.А., Шадривова О.В., Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В., Чернопяткова Р.М., Богомолова Т.С., Волкова А.Г., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	62
Игнатъева С.М. , см. Одинова Т.С., Борзова Ю.В., Десятки Е.А., Чернопяткова Р.М., Богомолова Т.С., Фролова Е.В., Филиппова Л.В., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	110
Игнатъева С.М. , Богомолова Т.С., Спиридонова В.А., Борзова Ю.В., Хостелиди С.Н., Шадривова О.В., Десятки Е.А., Васильева Н.В., Клишко Н.Н. Микологический мониторинг и тестирование галактманна в биологических образцах от пациентов с инвазивным аспергиллезом	2	79
Игнатъева С.М. , см. Десятки Е.А., Шадривова О.В., Хостелиди С.Н., Богомолова Т.С., Попова М.О., Зубаровская Л.С., Волкова А.Г., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	62
Игнатъева С.М. , см. Хостелиди С.Н., Шадривова О.В., Борзова Ю.В., Десятки Е.А., Попова М.О., Волкова А.Г., Богомолова Т.С., Зюзгин И.С., Колбин А.С., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	144
Игнатъева С.М. , см. Шагдильева Е.В., Хостелиди С.Н., Рауш Е.Р., Богомолова Т.С., Клишко Н.Н.	2	147
Игнатъева С.М. , см. Шадривова О.В., Десятки Е.А., Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В., Волкова А.Г., Попова М.О., Богомолова Т.С., Чернопяткова Р.М., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	148
Идиатуллина Г.А. , см. Габидулин З.Г., Габидулин Ю.З., Суфияров Р.С.	2	55
Икрамова Н.Д. , см. Абидова З.М., Абдурахманова Н.А.	2	36
Икрамова Н.Д. , см. Абидова З.М., Бегимкулов С.Ш.	2	35
Ильина Е.Н. , см. Припутневич Т.В., Муравьева В.В.	2	117
Ильичева Т.Н. , см. Теплякова Т.В., Косогова Т.А., Ананько Г.Г., Бардашева А.В.	2	15-25
Ильченко С.А. , см. Зыкова Т.А., Геворкян Ю.А., Богомолова О.А., Панова Н.И., Малейко М.Л., Анаполян В.Х., Кадыкова Л.Е.	2	77
Ильщенко М.Г. , см. Волошина О.А., Малахова О.С.	2	52
Ичеткина А.А. , см. Трофимова С.В., Иванова И.П.	2	136
Ичеткина А.А. , Трофимова С.В., Иванова И.П. Модификации белков микромицетов-деструкторов под действием физических факторов	2	79
Кавамото С. , см. Ямагучи М., Шимицу К., Степанова А.А., Васильева Н.В.	1	29-35
Кавамото С. , см. Ямагучи М., Шимицу К., Степанова А.А., Васильева Н.В.	2	153
Кавамото С. , см. Ямагучи М., Шимицу К., Степанова А.А., Васильева Н.В.	4	13-18
Кадыкова Л.Е. , см. Зыкова Т.А., Геворкян Ю.А., Богомолова О.А., Панова Н.И., Малейко М.Л., Ильченко С.А., Анаполян В.Х.	2	77
Казей В.И. , см. Еремеева Н.И., Чуринов А.А., Фомина Т.И., Ермолаева Л.А., Федорова Е.П., Неупокоева О.В., Васильева Н.В., Богомолова Т.С., Выборнова И.В., Босак И.А., Елинов Н.П., Пурмаль А.А., Рыдкина Е.Б., Гурова Е.В.	1	23-28
Казмирчук В.В. , см. Щербак О.Н., Андреева И.Д.	2	152
Кайтанджан Е.И. , см. Стижак Н.П., Шетинкина Е.Е., Чеботкевич В.Н.	2	133
Кайтанджан Е.И. , см. Чеботкевич В.Н., Бессмельцев С.С., Бурылев В.В., Стижак Н.П.	2	145
Калашникова В.А. Молекулярно-генетические особенности <i>Helicobacter pylori</i> , выделенных у приматов с желудочно-кишечной патологией	2	80
Калина Е.В. , см. Карбышева С.Б., Кимайкина О.В., Золовкина А.Г., Воеводская Л.Ю., Кореняк Н.А., Михайлова О.В., Поповцева А.В.	2	82
Калинина З.П. , Дарьина М.Г., Захватова А.С., Мамичева О.Ю. О профилактике инфекционных заболеваний у медицинских работников стационаров	2	80
Калиниченко А.И. , см. Кондратюк Т.А.	2	88
Калугина Е.Ю. , см. Вершинина М.Г., Володин О.Б.	2	51
Камаев Е.Ю. , см. Голубева Л.А., Вахрушева Д.В., Кравченко М.А., Доценко И.А., Белоусова К.В.	2	57
Камалова А.А. , см. Ахтариева А.А., Савченко Т.А., Габидуллин Ю.З.	2	40
Камалова А.А. , см. Ахтариева А.А., Савченко Т.А., Габидуллин Ю.З.	2	41
Камышова Д.А. , см. Смушева О.Н., Шаталова О.В.	2	129
Канищев В.В. , см. Еремеева Н.И., Кравченко М.А., Вахрушева Д.В., Белоусова К.В., Умпелева Т.В.	2	67
Канищев В.В. , см. Еремеева Н.И., Кравченко М.А., Вахрушева Д.В., Белоусова К.В., Умпелева Т.В.	2	67
Капустина В.В. Влияние курения на микробиоту полости рта по данным исследования методом полимеразной цепной реакции	2	81
Карабаева И.Т. Видовой спектр возбудителей микроспории	2	81
Карабаева И.Т. Оптимизация лечения микроспории	2	81
Карабаева И.Т. Современные особенности клиники микроспории	2	82
Карабаева А.В. , см. Ананьева Е.П., Соловский М.В.	4	22-25
Караваевская Т.Н. , см. Бондаренко А.П., Троценко О.Е., Подколзин А.Т., Прохорещев Е.В., Тригорлова Т.Н., Бондарь О.Б.	2	47
Карбышева С.Б. , Кимайкина О.В., Золовкина А.Г., Воеводская Л.Ю., Калина Е.В., Кореняк Н.А., Михайлова О.В., Поповцева А.В. Ультразвуковая обработка имплантов в диагностике инфекции протезированных суставов	2	82
Каримова Е.В. , Шнейдер Ю.А., Смирнова И.П., Березов Т.Т. Изучение действия L-лизин- α -оксидазы <i>Trichoderma harzianum</i> в отношении фитопатогенных микроорганизмов	2	83
Каримова Е.В. , см. Шнейдер Ю.А., Смирнова И.П., Приходько Ю.Н.	2	152
Каркимбаева Г.А. , см. Рамазанова Б.А., Батырбаева Д.Ж., Сереев А.Г.	2	119
Карпенко Л.И. , см. Старостина Е.В., Боробова Е.А., Орешкова С.Ф., Смирнова О.Ю.	2	132

Карпов И.А. , см. Еремин В.Ф., Гасич Е.Л., Сосинович С.В., Домнич М.В., Шишкин Е.А., Нестеровская Е.И., Фисенко Е.Г., Коломиец Н.Д.	2	68
Карпунина Т.И. , см. Бусырев Ю.Б.	2	49
Карпунина Т.И. , см. Кузнецова М.В.	2	93
Карпунина Т.И. , см. Николаева Н.В., Новоселова И.П.	2	107
Карпунина Т.И. , Бусырев Ю.Б., Николаева Н.В., Якушев Р.М., Якушева Д.Э. Опыт снижения микробной колонизации медицинских изделий из силиконового каучука за счет модификации их поверхности	2	83
Карташова О.Л. , см. Пашинина О.А., Сычева М.В.	2	112
Карташова О.Л. , см. Пашинина О.А., Уткина Т.М., Потехина Л.П.	3	91-93
Карцев В.В. , Щедрина Н.А., Галынкин В.А., Сибирцев В.С. О некоторых проблемных вопросах санитарной микробиологии пищевых продуктов на основе водных биологических ресурсов	2	84
Катунина Л.С. , см. Курилова А.А., Ковтун Ю.С., Таран Т.В.	2	95
Кафтырева Л.А. , см. Макарова М.А., Сужаева Л.В.	2	99
Килина Л.Н. , см. Степанова Е.Ю., Шахбазова Е.Н., Жадько Е.Н., Котляр Е.Ю., Захарова О.С., Хасанова Г.Р., Нагимова Ф.И., Галиуллин Н.И.	2	133
Килина Л.Н. , см. Шахбазова Е.Н., Жадько Е.Н., Котляр Е.Ю., Захарова О.С., Нагимова Ф.И., Галиуллин Н.И.	3	66-69
Кимайкина О.В. , см. Карбышева С.Б., Золовкина А.Г., Воеводская Л.Ю., Калина Е.В., Кореняк Н.А., Михайлова О.В., Поповцева А.В.	2	82
Кирцидели И. Ю. , Власов Д.Ю., Баранцевич Е.П., Крыленков В.А., Соколов В.Т. Микроскопические грибы-биодеструкторы в антропогенных местообитаниях полярного острова Известий ЦИК (Карское море)	2	84
Кирцидели И.Ю. , см. Власов Д.Ю., Панин А.Л., Зеленская М.С., Рябушева Ю.В., Сафронова Е.В., Крыленков В.А.	2	52
Кирцидели И.Ю. , см. Сазанова К.В.	2	121
Кирьянов С.А. , Левина Т.А., Макарова Н.Ю., Черноусова Л.Н., Смирнова Т.А., Ларионова Е.Е., Собкин А.Л., Соборникова О.Э., Суслев А.П., Нестеренко В.Г. Оценка эффективности новой мультиплексной ПЦР-диагностической тест-системы для быстрого определения множественной лекарственной устойчивости штаммов микобактерий туберкулезного комплекса	2	85
Киселева Е.П. , см. Филиппова Л.В., Васильева Н.В., Фролова Е.В., Учеваткина А.Е.	2	140
Клейменов Д.А. , см. Ярош Л.В., Семененко Т.А., Никитина Г.Ю., Баженов А.И., Эльгорт Д.А., Годков М.А., Суслев А.П.	2	154
Клемина А.Д. , Гончаренко А.А., Чуловская А.Л., Гарасько Е.В. Противогрибковая активность композитного материала с включением наночастиц серебра в матрице оксида кремния с применением поли-4-винилпирролидона	2	85
Клеузович А.А. , см. Блатун Л.А., Терехова Р.П., Митиш В.А., Ушаков А.А., Аскеров Н.Г.	2	45
Климко Н.Н. , Козлова Я.И., Хостелиди С.Н., Шадривова О.В., Борзова Ю.В. Распространенность тяжелых и хронических микотических заболеваний в Российской Федерации по модели LIFE program	1	3-8
Климко Н.Н. , см. Борзова Ю.В., Хостелиди С.Н., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М., Филиппова Л.В., Попова М.О., Потапенко В.Г., Зюзгин И.С., Зубаровская Н.И., Афанасьев Б.В., Васильева Н.В.	2	48
Климко Н.Н. , см. Десятник Е.А., Шадривова О.В., Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В., Чернопятова Р.М., Игнатъева С.М., Богомолова Т.С., Волкова А.Г., Васильева Н.В.	2	62
Климко Н.Н. , см. Десятник Е.А., Шадривова О.В., Хостелиди С.Н., Игнатъева С.М., Богомолова Т.С., Попова М.О., Зубаровская Л.С., Волкова А.Г., Васильева Н.В.	2	62
Климко Н.Н. , см. Игнатъева С.М., Богомолова Т.С., Спиридонова В.А., Борзова Ю.В., Хостелиди С.Н., Шадривова О.В., Десятник Е.А., Васильева Н.В.	2	79
Климко Н.Н. , см. Козлова О.П., Мирзабалаева А.К.	3	44-50
Климко Н.Н. , см. Козлова Я.И., Соболев А.В., Аак О.В., Бурыгина Е.В.	2	87
Климко Н.Н. , см. Мелехина Ю.Э., Борзова Ю.В., Асламазова Н.А., Богомолова Т.С., Чернопятова Р.М.	2	102
Климко Н.Н. , см. Мелехина Ю.Э., Хостелиди С.Н., Угольников Е.В., Феофанова С.Г., Шевяков М.А.	2	103
Климко Н.Н. , см. Одинцова Т.С., Борзова Ю.В., Десятник Е.А., Чернопятова Р.М., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М., Фролова Е.В., Филиппова Л.В., Васильева Н.В.	2	110
Климко Н.Н. , см. Райденко О.В.	2	118
Климко Н.Н. , см. Сорокина М.М., Сатурнов А.В., Хостелиди С.Н., Шагдилеева Е.В., Богомолова Т.С., Рауш Е.Р., Выборнова И.В., Мирзабалаева А.К.	2	131
Климко Н.Н. , см. Фролова Е.В., Шадривова О.В., Филиппова Л.В., Учеваткина А.Е., Хостелиди С.Н., Волкова А.Г., Попова М.О., Богомолова Т.С., Васильева Н.В.	2	140
Климко Н.Н. , см. Фролова Е.В., Шадривова О.В., Филиппова Л.В., Учеваткина А.Е., Волкова А.Г., Попова М.О. Зубаровская Л.С., Зюзгин И.С., Ружинская О.С., Богомолова Т.С., Васильева Н.В., Афанасьев Б.В.	3	37-43
Климко Н.Н. , см. Хостелиди С.Н., Мелехина Ю.Э., Горностаев Д.А., Семелев В.Н., Богомолова Т.С.	2	143
Климко Н.Н. , см. Хостелиди С.Н., Мелехина Ю.Э., Горностаев Д.А., Семелев В.Н., Богомолова Т.С., Тыренко В.В.	3	32-36
Климко Н.Н. , см. Хостелиди С.Н., Попова М.О., Волкова А.Г., Богомолова Т.С., Климович А.В., Подольцева Э.И., Белогурова М.Б., Медведева Н.В., Колбин А.С., Бойченко Э.Г., Зюзгин И.С., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В.	2	144
Климко Н.Н. , см. Хостелиди С.Н., Шагдилеева Е.В., Сорокина М.М., Мелехина Ю.Э., Сатурнов А.В., Такуев Е.К., Ямов Л.В., Рауш Е.Р., Богомолова Т.С., Выборнова И.В., Мирзабалаева А.К.	3	26-31
Климко Н.Н. , см. Хостелиди С.Н., Шадривова О.В., Борзова Ю.В., Десятник Е.А., Попова М.О., Волкова А.Г., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М., Зюзгин И.С., Колбин А.С., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В., Васильева Н.В.	2	144
Климко Н.Н. , см. Шагдилеева Е.В., Хостелиди С.Н., Рауш Е.Р., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М.	2	147
Климко Н.Н. , см. Шагдилеева Е.В., Хостелиди С.Н., Сатурнов А.В., Рауш Е.Р., Богомолова Т.С., Васильева Н.В.	2	147
Климко Н.Н. , см. Шадривова О.В., Десятник Е.А., Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В., Волкова А.Г., Попова М.О., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М., Чернопятова Р.М., Васильева Н.В.	2	148
Климко Н.Н. , Степанова А.А., Васильева Н.В., Аравийский Р.А., Борзова Ю.В., Чернопятова Р.М., Десятник Е.А.	3	70-79
Климко Н.Н. , см. Козлова О.П., Асламазова Н.А., Чернопятова Р.М., Мирзабалаева А.К.	2	87
Климович А.В. , см. Хостелиди С.Н., Попова М.О., Волкова А.Г., Богомолова Т.С., Подольцева Э.И., Белогурова М.Б., Медведева Н.В., Колбин А.С., Бойченко Э.Г., Зюзгин И.С., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В., Климко Н.Н.	2	144
Климович Н.С. , Оришак Е.А., Васильева Н.В. Дисбиоз кишечника с избыточным ростом <i>Candida</i>	2	86
Климович Н.С. , Оришак Е.А., Васильева Н.В., Шевяков М.А. Особенности видового спектра <i>Candida</i> spp. при дисбиозе кишечника	2	86
Климович Н.С. , см. Шевяков М.А., Юкина С.И., Васильева Н.В.	2	150
Климушкин Е.И. , см. Феоктистова Н.А., Петрукова Н.А., Райчинец Ю.А.	2	139
Князева О.Р. , Красько А.Г. Эпидемиологическая ситуация по Лайм-боррелиозу на территории Республики Беларусь в 2011-2013 гг.	2	86
Кобзева Е.И. , см. Низова А.В., Грищенко Н.С., Рудницкая Т.И., Шрамко П.А., Потапов В.Д.	2	106
Коваленко А.Д. , см. Ластовка О.Н., Рыжков А.Л.	2	98
Ковалишена О.В. , см. Широкова И.Ю.	2	151
Ковтун Ю.С. , см. Курилова А.А., Катунина Л.С., Таран Т.В.	2	95
Коготкова О.И. , см. Зуенко А.А., Лямкин Г.И., Ляпустина Л.В.	2	76
Козлова О.П. , Асламазова Н.А., Чернопятова Р.М., Мирзабалаева А.К., Климко Н.Н. Случай успешного лечения распространенной формы актиномикоза органов брюшной полости и малого таза	2	87
Козлова О.П. , Мирзабалаева А.К., Климко Н.Н. Актиномикоз органов брюшной полости и малого таза	3	44-50
Козлова Ю.Н. , см. Морозова В.В., Ганичев Д.А., Саранина И.В., Тикунова Н.В.	2	104
Козлова Я.И. , см. Климко Н.Н., Хостелиди С.Н., Шадривова О.В., Борзова Ю.В.	1	3-8
Козлова Я.И. , Соболев А.В., Аак О.В., Бурыгина Е.В., Климко Н.Н. Микогенная аллергия у пациентов с атопическими заболеваниями в Санкт-Петербурге	2	87

Колбин А.С. , см. Хостелиди С.Н., Попова М.О., Волкова А.Г., Богомолова Т.С., Климович А.В., Подольцева Э.И., Белогурова М.Б., Медведева Н.В., Бойченко Э.Г., Зюзин И.С., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В., Клишко Н.Н.	2	144
Колбин А.С. , см. Хостелиди С.Н., Шадривова О.В., Борзова Ю.В., Десятки Е.А., Попова М.О., Волкова А.Г., Богомолова Т.С., Игнатьева С.М., Зюзин И.С., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	144
Колоджиева В.В. , см. Гончаров А.Е., Зуева Л.П., Соломенный А.П., Машарский А.Э., Кудрявцева А.В.	2	58
Коломиец В.Б. , см. Собкова Ж.В., Костенко И.Г., Рощенко Л.О.	2	130
Коломиец Н.Д. , см. Еремин В.Ф., Гасич Е.Л., Сосинович С.В., Домнич М.В., Шишкин Е.А., Нестеровская Е.И., Фисенко Е.Г., Карпов И.А.	2	68
Кондратенко О.В. , см. Петровская Е.В., Лямин А.В., Булгакова С.В., Жестков А.В.	2	113
Кондратюк Т.А. , Калиниченко А.И. Влияние натуральных эфирных масел на черные дрожжи <i>Exophiala alcalophila</i>	2	88
Коноплева В.И. , Евдокимова О.В., Кулешова Л.Ю., Фролова М.А., Бардина А.В., Алексеев В.В., Ершов А.Ю. Влияние структуры 4-метил-2г-бензо-1,3,4-триазепин-5-онов на противогрибковую активность	2	88
Кореняк Н.А. , см. Карбышева С.Б., Кимайкина О.В., Золовкина А.Г., Воеводская Л.Ю., Калина Е.В., Михайлова О.В., Поповцева А.В.	2	82
Корецкая И.И. , см. Свистова И.Д.	4	38-40
Корноухова Л.А. Оценка эффективности использования трудовых ресурсов как индикатор качества деятельности лаборатории	2	89
Корноухова Л.А. , Баранцевич Н.Е., Иванова Л.В., Чуркина И.В., Эмануэль В.Л., Шварц А.Л., Баранцевич Е.П. Резистентность <i>Klebsiella pneumoniae</i> к антибиотикам в стационарах Санкт-Петербурга и Ленинградской области	2	89
Коряковская Л.Г. , см. Барсуков А.Ф., Васильев О.Д., Степанов А.С., Рябинин И.А.	2	43
Косогова Т.А. , см. Теплякова Т.В., Ананько Г.Г., Бардашева А.В., Ильичева Т.Н.	2	15-25
Костенко И.Г. Проблемы острых вирусных кишечных инфекций у детей в Украине	2	89
Костенко И.Г. , см. Собкова Ж.В., Рощенко Л.О., Коломиец В.Б.	2	130
Косякова К.Г. , см. Трифонов А.В., Поваляхица Е.С.	2	135
Котенева Е.Н. , см. Ахметова С.Б., Абдулина Г.А., Николаева А.Б., Феоктистов В.А., Срауланова Б.М.	2	40
Котенева Е.Н. , см. Абдулина Г.А., Ахметова С.Б., Бейсембаева Г.А., Феоктистов В.А., Сайлау Ж.	2	35
Котенева Е.Н. , см. Ершова Н.Н., Лим В., Тумилович А.	2	70
Котляр Е.Ю. , см. Степанова Е.Ю., Шахбазова Е.Н., Жадько Е.Н., Захарова О.С., Хасанова Г.Р., Килина Л.Н., Нагимова Ф.И., Галиуллин Н.И.	2	133
Котляр Е.Ю. , см. Шахбазова Е.Н., Жадько Е.Н., Захарова О.С., Килина Л.Н., Нагимова Ф.И., Галиуллин Н.И.	3	66-69
Котрехова Л.П. , см. Новикова Н.В., Разнатовский К.И., Богданова Т.В., Чилина Г.А., Вашкевич А.А., Цурупа Е.Н., Резцова П.А.	2	109
Котрехова Л.П. , Разнатовский К.И., Богданова Т.В., Вашкевич А.А., Цурупа Е.Н. Особенности поражения кожи при псориазе волосистой части головы, ассоциированного с <i>Malassezia spp.</i>	2	90
Котрехова Л.П. , Разнатовский К.И., Вашкевич А.А., Цурупа Е.Н. Вторичная профилактика онихомикоза стоп у больных с высоким риском развития рецидива	2	90
Котылева М.П. , см. Ермоленко Е.И., Тарасова Е.А., Абураусулова И.Н., Суворов А.Н.	2	69
Котылева М.П. , см. Ермоленко Е.И., Тарасова Е.А., Рыбальченко О.В., Борщев Ю.Ю., Леонтьева Г.Ф., Крамская Т.А., Горшков М.П., Суворов А.Н.	2	69
Кравченко М.А. , см. Голубева Л.А., Вахрушева Д.В., Доценко И.А., Камаев Е.Ю., Белоусова К.В.	2	57
Кравченко М.А. , см. Еремеева Н.И., Канищев В.В., Вахрушева Д.В., Белоусова К.В., Умпелева Т.В.	2	67
Кравченко М.А. , см. Еремеева Н.И., Канищев В.В., Вахрушева Д.В., Белоусова К.В., Умпелева Т.В.	2	67
Краева Л.А. , Ценева Г.Я., Беспалова Г.И. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения различной длины волны на рост микроорганизмов <i>in vitro</i>	2	91
Крамская Т.А. , см. Ермоленко Е.И., Тарасова Е.А., Рыбальченко О.В., Борщев Ю.Ю., Леонтьева Г.Ф., Котылева М.П., Горшков М.П., Суворов А.Н.	2	69
Красникова Д.И. , см. Кунельская В.Я., Романенко С.Г., Шадрин Г.Б., Андреевкова О.А.	2	94
Краснова М.В. , см. Божкова С.А., Полякова Е.М., Рукина А.Н., Шабанова В.В.	2	46
Краснова М.В. , см. Божкова С.А., Полякова Е.М., Рукина А.Н.	2	47
Красько А.Г. , см. Князева О.Р.	2	86
Кременчуцкий Г.Н. , Степанский Д.А., Турлюн С.А., Крушинская Т.Ю., Юргель Л.Г., Шаповалова Г.А. Антагонистическая активность гиподермиды аэрококкового происхождения на условно-патогенные и патогенные микроорганизмы	2	91
Криворучко А.Б. , Сердюцкая М.В., Проценко А.Н., Иванов А.М. Возможности дифференциации положительных результатов серологических тестов на сифилис	2	92
Криворучко А.Б. , см. Жоголев К.Д., Жоголев С.Д., Огарков П.И., Сбойчаков В.Б., Иванников Ю.Г., Харитонов М.А., Иванов А.М., Иванов В.В., Удальцов О.Е.	2	71
Криворучко А.Б. , см. Жоголев К.Д., Жоголев С.Д., Огарков П.И., Сбойчаков В.Б., Иванников Ю.Г., Харитонов М.А., Иванов А.М., Иванов В.В., Удальцов О.Е.	2	71
Крутиков М.Г. , см. Терехова Р.П., Складан Г.А.	2	134
Крушинская Т.Ю. Учебные видеофильмы по медицинской микологии	2	92
Крушинская Т.Ю. , см. Кременчуцкий Г.Н., Степанский Д.А., Турлюн С.А., Юргель Л.Г., Шаповалова Г.А.	2	91
Крыленков В.А. , см. Кирцидели И. Ю., Власов Д.Ю., Баранцевич Е.П., Соколов В.Т.	2	84
Крыленков В.А. , см. Власов Д.Ю., Панин А.Л., Кирцидели И.Ю., Зеленская М.С., Рябушева Ю.В., Сафронова Е.В.	2	52
Куанышкалиева А.К. , Мукантаев К.Н., Укбаева Т.Д. Получение рекомбинантного белка gp51 антигена, экспрессированного в <i>Escherichia coli</i>	2	92
Кудрявцева А.В. , см. Гончаров А.Е., Зуева Л.П., Соломенный А.П., Машарский А.Э., Колоджиева В.В.	2	58
Кузнецова Л.С. , см. Громовых Т.И., Жилинская Н.В., Лушина К.В.	1	40-15
Кузнецова М.В. , Карпунина Т.И. Новые акценты в изучении биологических особенностей нозокомиальных штаммов <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	93
Кузнецова М.В. , Масленникова И.Л., Некрасова И.В. Оценка потенциальной патогенности клинических штаммов <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	93
Кулагина Л.М. , см. Юцковский А.Д., Паулов О.И.	2	153
Кулешова Л.Ю. , см. Коноплева В.И., Евдокимова О.В., Фролова М.А., Бардина А.В., Алексеев В.В., Ершов А.Ю.	2	88
Куличенко А.Н. , см. Савельева И.В., Савельев В.Н., Хацуков К.Х., Савельева Е.И., Бабеныхев Б.В., Антоненко А.Д., Васильева О.В.	2	121
Култанов Б.Ж. , см. Естемесов А.А., Ахметова С.Б., Джантасова А.Д., Досмагамбетова Р.С.	2	70
Кумпан Л.В. Самойленко И.Е., Решетников Т.А., Шпынов С.Н., Рудаков Н.В. Изучение нового генотипа <i>Candidatus Rickettsia tarasevichae</i> на биологических моделях (культуры клеток, морские свинки)	2	95
Кунельская В.Я. , Романенко С.Г., Шадрин Г.Б., Красникова Д.И., Андреевкова О.А. Роль грибковой биоты в этиологии хронического ларингита	2	94
Кунельская В.Я. , Шадрин Г.Б. Эпидемиология грибкового заболевания уха в городе Москве	2	94
Кунельская В.Я. , Шадрин Г.Б., Мачулин А.И. Экспериментальное исследование воздействия лазерного аппарата «Креолка» на полирезистентный штамм <i>Candida tropicalis</i>	2	95
Курилова А.А. , Катунина Л.С., Ковтун Ю.С., Таран Т.В. К вопросу совершенствования лабораторной диагностики легионеллеза	2	95
Курчатова М.Н. , см. Полуконова Н.В., Райкова С.В., Дурнова Н.А., Наволокин Н.А., Тырнов В.С.	2	115
Курченко И.Н. , см. Писмынная Ю. Б., Суббота А.Г., Наконечная Л.Т.	2	114
Кухар Е. , Сатанова С., Дайыров А. Биодетекторы жилых и административных зданий города Астана	2	96
Кухар Е.В. , Селеуова Л.А. Подбор методов хранения культур грибов – продуцентов специфических антигенов	2	96
Кучевалова О.Ю. , Янковская Г.В., Аствацатурьян Е.И. Структура возбудителей сепсиса	2	97

Кучевалова О.Ю., Янковская Г.В., Аствацатурьян Е.И., Махно Ю.Э., Аблякимова Л.Х. Характеристика возбудителей инвазивного кандидоза	2	97
Кучевалова М.В., см. Новикова В.В., Астахова А.В.	2	107
Лазаренко Л.Л., см. Лазуткина Е.Л., Чапленко Т.Н., Ландышев Ю.С., Базилевич А.Ю., Бардов В.С.	2	97
Лазуткина Е.Л., Чапленко Т.Н., Лазаренко Л.Л., Ландышев Ю.С., Базилевич А.Ю., Бардов В.С. Особенности течения бронхиальной астмы у больных из подтопленных районов Амурской области	2	97
Ландышев Ю.С., см. Лазуткина Е.Л., Чапленко Т.Н., Лазаренко Л.Л., Базилевич А.Ю., Бардов В.С.	2	97
Лапа Т.М., см. Бондаренко Е.В., Гусакова Е.Б.	2	48
Ларионова Е.Е., см. Кирьянов С.А., Левина Т.А., Макарова Н.Ю., Черноусова Л.Н., Смирнова Т.А., Собкин А.Л., Соборникова О.Э., Суслев А.П., Нестеренко В.Г.	2	85
Ластовка О.Н., Рыжков А.Л., Коваленко А.Д. Микробиология воздушной среды помещений канализационных насосных станции	2	98
Леванова Л.А., Захарова Ю.В., Отдушкина Л.Ю., Марковская А.А. Биологические свойства стафилококков, выделенных от ВИЧ-инфицированных детей	2	98
Левина Т.А., см. Кирьянов С.А., Макарова Н.Ю., Черноусова Л.Н., Смирнова Т.А., Ларионова Е.Е., Собкин А.Л., Соборникова О.Э., Суслев А.П., Нестеренко В.Г.	2	85
Леина Л.М., см. Медведева Т.В.	1	57-58
Леонтьева Г.Ф., см. Ермоленко Е.И., Тарасова Е.А., Рыбальченко О.В., Борщев Ю.Ю., Крамская Т.А., Котылева М.П., Горшков М.П., Суворов А.Н.	2	69
Лесняк В.Н., см. Данилевская О.В., Аверьянов А.В., Сазонов Д.В., Забозлаев Ф.Г.	1	9-13
Летяева О.И., см. Зотова М.А., Абрамовских О.С., Телешева Л.Ф., Батурина И.Л., Орнер И.Ю., Никушкина К.В.	2	76
Лим В., см. Ершова Н.Н., Котенева Е.Н., Тумилович А.	2	70
Липницкий А.В., Антонов В.А., Маркин А.М. Новое в таксономии возбудителей эндемических микозов (обзор)	4	3-7
Лисовская С.А., см. Халдеева Е.В., Глушко Н.И., Паршаков В.Р.	2	141
Лисовская С.А., Глушко Н.И., Халдеева Е.В. Клеточная активность штаммов <i>Candida albicans</i> в присутствии низких доз антимикотиков	2	98
Лисовская С.А., см. Глушко Н.И., Халдеева Е.В., Паршаков В.Р., Баязитова А.А.	2	56
Литвиненко И.В., см. Смирнова Т.А., Елисеева Т.А., Нестерова Е.В., Данилова О.П.	2	129
Лушина К.В., см. Громовых Т.И., Кузнецова Л.С., Жилинская Н.В.	1	40-45
Любимова А.В., см. Шалыпина Н.А., Зубаровская Л.С., Вавилов В.Н., Аверьянова М.Ю.	2	149
Лямин А.В., см. Петровская Е.В., Булгакова С.В., Жестков А.В., Кондратенко О.В.	2	113
Лямкин Г.И., см. Зуенко А.А., Коготкова О.И., Ляпустина Л.В.	2	76
Ляпустина Л.В., см. Зуенко А.А., Коготкова О.И., Лямкин Г.И.	2	76
Мадай Д.Ю., см. Афиногенова А.Г., Афиногенов Г.Е., Гордеев М.И.	2	39
Мадай Д.Ю., см. Афиногенова А.Г., Афиногенов Г.Е., Гордеев М.И.	2	40
Макаева Н.В., см. Червинец В.М., Алексеева Ю.А., Самоукина А.М., Михайлова Е.С.	2	146
Макарова В.Г., см. Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., Долгих О.В.	2	74
Макарова М.А., см. Егорова С.А., Блимман И.Б., Толузакова Н.В., Матвеева З.Н., Войтенкова Е.В., Сужаева Л.В.	2	65
Макарова М.А., см. Полушкина О.В., Суборова Т.Н., Егорова С.А.	2	115
Макарова М.А., Сужаева Л.В., Кафтырева Л.А. Находки <i>Escherichia coli</i> энтероаггративной группы у детей раннего возраста при дисбиозах кишечника	2	99
Макарова Н.Ю., см. Кирьянов С.А., Левина Т.А., Черноусова Л.Н., Смирнова Т.А., Ларионова Е.Е., Собкин А.Л., Соборникова О.Э., Суслев А.П., Нестеренко В.Г.	2	85
Макарчук А.А., Федотов В.П. Малассезиоз как осложняющий фактор при проведении эстетических процедур	2	99
Максимова М.Д., см. Родионов А.Н., Разнатовский К.И.	2	119
Малахова О.С., см. Волошина О.А., Ильяшенко М.Г.	2	52
Малейко М.Л., см. Зыкова Т.А., Геворкян Ю.А., Богомолова О.А., Панова Н.И., Ильченко С.А., Анаполян В.Х., Кадыкова Л.Е.	2	77
Малыш Н.Г. Результаты исследований чувствительности к антибиотикам актуальных штаммов <i>Klebsiella pneumoniae</i> и <i>Enterobacter cloacae</i>	2	100
Малярчук А.П., см. Соколова Т.В., Газарян О.Л.	2	130
Малярчук Т.А., Соколова Т.В. Сертаконазол при лечении больных с осложненным микозом стоп	2	100
Мамичева О.Ю., см. Калинина З.П., Дарьина М.Г., Захватова А.С.	2	80
Мамошин А.Н., см. Доршакова Е.В., Елинов Н.П.	4	41-45
Маркин А.М., см. Вьючнова Н.В., Спиридонов В.А., Шаров Т.Н.	2	55
Маркин А.М., Вьючнова Н.В., Шаров Т.Н., Викторов Д.В., Антонов В.А. Использование биоинформационного программного обеспечения при выборе мишеней для создания рекомбинантных антигенов особо опасных микромицетов	2	101
Маркин А.М., см. Вьючнова Н.В., Спиридонов В.А., Гришина М.А., Шаров Т.Н., Антонов В.А.	1	36-39
Маркин А.М., см. Липницкий А.В., Антонов В.А.	4	3-7
Марковская А.А., см. Леванова Л.А., Захарова Ю.В., Отдушкина Л.Ю.,	2	98
Маршалов К.Е., см. Григоренко Л.В.	2	59
Маслаков А.С., см. Шаталова О.В., Смушева О.Н., Шаталов А.А.	2	150
Масленникова И.Л., см. Кузнецова М.В., Некрасова И.В.	2	93
Масягутова Л.М., см. Гизатуллина Л.Г., Гарифуллин Б.Р.	2	56
Матвеева З.Н., см. Егорова С.А., Макарова М.А., Блимман И.Б., Толузакова Н.В., Войтенкова Е.В., Сужаева Л.В.	2	65
Матлаева А.С., см. Беляева Е.А., Червинец Ю.В., Червинец В.М., Червинец А.В., Трошин А.В., Пятова А.И.	2	45
Матущенко Е.В. Серологический мониторинг напряженности специфического иммунитета к вакциноуправляемым инфекциям	2	101
Махно Ю.Э., см. Кучевалова О.Ю., Янковская Г.В., Аствацатурьян Е.И., Аблякимова Л.Х.	2	97
Мачулин А.И., см. Кунельская В.Я., Шадрин Г.Б.	2	95
Машарский А.Э., см. Гончаров А.Е., Зуева Л.П., Соломенный А.П., Кудрявцева А.В., Колоджиева В.В.	2	58
Медведев Ю.А., см. Мухамедеева О.Р., Хисматуллина З.Р., Фархутдинов Р.Р., Петрова И.В.	1	14-17
Медведева Н.В., см. Хостелиди С.Н., Попова М.О., Волкова А.Г., Богомолова Т.С., Климович А.В., Подольцева Э.И., Белогурова М.Б., Колбин А.С., Бойченко Э.Г., Зюзин И.С., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В., Клишко Н.Н.	2	144
Медведева Т.В., Леина Л.М. XXII Конгресс европейской академии дерматологии и венерологии (EADV)	1	57-58
Медведева Т.В., Чилина Г.А., Богомолова Т.С. Этиологическая структура онихомикозов за 10-летний период наблюдения	2	101
Межазакис Ф.И., см. Вотивцев С.Н., Гончаров А.Е., Соусова Е.В.	2	54
Мелехина Ю.Э., см. Хостелиди С.Н., Горностаев Д.А., Семелев В.Н., Богомолова Т.С., Клишко Н.Н.	2	143
Мелехина Ю.Э., Борзова Ю.В., Асламазова Н.А., Богомолова Т.С., Чернопятотова Р.М., Клишко Н.Н. Случай успешного лечения инвазивного аспергиллёза гайморовой пазухи у иммунокомпетентной пациентки	2	102
Мелехина Ю.Э., см. Хостелиди С.Н., Горностаев Д.А., Семелев В.Н., Богомолова Т.С., Тыренко В.В., Клишко Н.Н.	3	32-36
Мелехина Ю.Э., см. Хостелиди С.Н., Шагдилеева Е.В., Сорокина М.М., Сатурнов А.В., Такуев Е.К., Ямов Л.В., Рауш Е.Р., Богомолова Т.С., Выборнова И.В., Мирзабалаева А.К., Клишко Н.Н.	3	26-31
Мелехина Ю.Э., Хостелиди С.Н., Угольников Е.В., Феофанова С.Г., Шевяков М.А., Клишко Н.Н. Случай успешного лечения кандидоза пищевода у пациентки с полиэндокринным синдромом и аутоиммунной гемолитической анемией	2	103
Мельникова Е.А., см. Андреева Т.С., Зайцева Е.А.	2	38
Меркулова С.А., см. Егорова Ю.С., Мехедова Т.В.	2	66

Метляева А.В. , Баженова С.И., Анненкова О.М. Способы повышения мотивации изучения медицинской микробиологии и иммунологии в учебных заведениях среднего профессионального образования	2	103
Мехедова Т.В. , см. Егорова Ю.С., Меркулова С.А.	2	66
Мильман Б.Л. , см. Зуткис А.А., Дмитриев А.В.	2	76
Мирзабалаева А.К. , см. Долго-Сабурова Ю.В., Жорж О.Н., Выборнова И.В., Богомолова Т.С., Шурпицкая О.А.	2	63
Мирзабалаева А.К. , см. Долго-Сабурова Ю.В.	2	63
Мирзабалаева А.К. , см. Жорж О.Н.	2	72
Мирзабалаева А.К. , см. Козлова О.П., Асламазова Н.А., Чернопятава Р.М., Клишко Н.Н.	2	87
Мирзабалаева А.К. , см. Козлова О.П., Клишко Н.Н.	3	44-50
Мирзабалаева А.К. , см. Сорокина М.М., Сатурнов А.В., Хостелиди С.Н., Шагдилеева Е.В., Богомолова Т.С., Рауш Е.Р., Выборнова И.В., Клишко Н.Н.	2	131
Мирзабалаева А.К. , см. Хостелиди С.Н., Шагдилеева Е.В., Сорокина М.М., Мелехина Ю.Э., Сатурнов А.В., Такуев Е.К., Ямов Л.В., Рауш Е.Р., Богомолова Т.С., Выборнова И.В., Клишко Н.Н.	3	26-31
Миронов А.Ю. , см. Фролова Я.Н., Харсеева Г.Г., Зленко Д.М., Воробьева Е.Н., Петров А.В.	2	141
Митиш В.А. , см. Блатун Л.А., Терехова Р.П., Клеузович А.А., Ушаков А.А., Аскеров Н.Г.	2	45
Михайлова Е.С. , см. Червинец В.М., Алексеева Ю.А., Самоукина А.М., Макаева Н.В.	2	146
Михайлова О.В. , см. Карбышева С.Б., Кимайкина О.В., Золоткина А.Г., Воеводская Л.Ю., Калина Е.В., Кореньяк Н.А., Поповцева А.В.	2	82
Михайлова Ю.В. , см. Рябинин И.А., Васильева Н.В., Богомолова Т.С., Чилина Г.А.	1	50-56
Михайлова Ю.В. , см. Рябинин И.А., Чилина Г.А., Богомолова Т.С.	4	26-31
Мовчан К.Н. , Дарына М.Г., Алексеев П.С., Савушкин Ю.Н., Артюшин Б.С., Русакевич К.И. Методологические аспекты организации мониторинга системы эпидемиологического контроля в стационарах	2	104
Мовчан К.Н. , см. Дарына М.Г., Алборов А.Х., Чистяков Д.Б., Савушкин Ю.Н., Сомов М.В.	2	61
Мовчан К.Н. , см. Светличная Ю.С., Дарына М.Г., Чистяков Д.Б., Сомов М.В.	2	125
Морев С.И. , см. Гарасько Е.В., Поздышева Т.И., Гретченко Г.А.	2	55
Морозова В.В. , Козлова Ю.Н., Ганичев Д.А., Саранина И.В., Тикунова Н.В. Исследование спектра клинических изолятов патогенных бактерий, чувствительных к бета-лактамам, при синдроме диабетической стопы	2	104
Морозова Т.П. , см. Домотенко Л.В., Подкопаев Я.В., Акимова Н.А., Храмов М.В., Шепелин А.П.	2	64
Москалёв А.В. , Павлов О.Н., Бареева Р.С. Нарушения взаимоотношения иммунной системы макроорганизма и его микробиоты – вариант вторичных иммунодефицитных состояний	2	105
Москалёв А.В. , Павлов О.Н., Бареева Р.С. Candida albicans при эрозивно-язвенных поражениях гастродуоденальной области – маркеры микотической инфекции	2	104
Мукантаев К.Н. , см. Куанышкалиева А.К., Укбаева Т.Д.	2	92
Мукантаев К.Н. , Укбаева Т.Д., Ахаева М.А. Иммуноферментный анализ на основе рекомбинантного VP1 антигена для диагностики ящура	2	105
Муравьева В.В. , см. Припутневич Т.В., Ильина Е.Н.	2	117
Мусатов В.Б. , см. Петрова Л.Ю., Шестакова Т.И., Григорьева Л.Г., Филоненко Е.В.	2	113
Мустафаев М.Ш. , см. Хараева З.Ф., Мустафаев Ф.М.	2	142
Мустафаев Ф.М. , см. Хараева З.Ф., Мустафаев М.Ш.	2	142
Мухаммадеева О.Р. , Хисматуллина З.Р., Медведев Ю.А., Фархутдинов Р.Р., Петрова И.В. Генерация активных форм кислорода фагоцитами больших зооантропонозной трихофитией на разных этапах лечения	1	14-17
Наволокин Н.А. , см. Полуконова Н.В., Райкова С.В., Дурнова Н.А., Курчатова М.Н., Тьрнов В.С.	2	115
Нагимова Ф.И. , см. Степанова Е.Ю., Шахбазова Е.Н., Жадько Е.Н., Котляр Е.Ю., Захарова О.С., Хасанова Г.Р., Килина Л.Н., Галиуллин Н.И.	2	133
Нагимова Ф.И. , см. Шахбазова Е.Н., Жадько Е.Н., Котляр Е.Ю., Захарова О.С., Килина Л.Н., Галиуллин Н.И.	3	66-69
Наконечная Л.Т. , см. Письменная Ю. Б., Суббота А.Г., Курченко И.Н.	2	114
Наумкина Е.В. , Пядочкина Т.В., Иванова С.Ф., Пахалкова Е.В. Характеристика микробиоты половых путей родильниц по результатам микробиологического мониторинга	2	105
Некрасова И.В. , см. Кузнецова М.В., Масленникова И.Л.	2	93
Нестеренко В.Г. , см. Кирьянов С.А., Левина Т.А., Макарова Н.Ю., Черноусова Л.Н., Смирнова Т.А., Ларионова Е.Е., Собкин А.Л., Соборникова О.Э., Суслев А.П.	2	85
Нестерова Е.В. , см. Смирнова Т.А., Литвиненко И.В., Елисеева Т.А., Данилова О.П.	2	129
Нестеровская Е.И. , см. Еремин В.Ф., Гасич Е.Л., Сосинович С.В., Домнич М.В., Шишкин Е.А., Фисенко Е.Г., Карпов И.А., Коломиец Н.Д.	2	68
Неупокоева О.В. , см. Еремин Н.В., Казей В.И., Чуринов А.А., Фомина Т.И., Ермолаева Л.А., Федорова Е.П., Васильева Н.В., Богомолова Т.С., Выборнова И.В., Босак И.А., Елинов Н.П., Пурмаль А.А., Рыдкина Е.Б., Гурова Е.В.	1	23-28
Нечаева О.В. , Ульянов В.Ю., Заряский Д.А., Тихомирова Е.И., Вакараева М.М. Влияние биосовместимого полимерного соединения на выживаемость возбудителей инвазивных микозов	2	106
Низова А.В. , Грищенко Н.С., Рудницкая Т.И., Шрамко П.А., Кобзева Е.И., Потапов В.Д. Проблемы подготовки специалистов в области медицинской микробиологии	2	106
Никитина Г.Ю. , см. Ярош Л.В., Семенов Т.А., Баженов А.И., Эльгорт Д.А., Клейменов Д.А., Годков М.А., Суслев А.П.	2	154
Николаева А.Б. , см. Ахметова С.Б., Котенева Е.Н., Абдулина Г.А., Феоктистов В.А., Срауланова Б.М.	2	40
Николаева Н.В. , см. Карпунина Т.И., Бусырев Ю.Б., Якушев Р.М., Якушева Д.Э.	2	83
Николаева Н.В. , Карпунина Т.И., Новоселова И.П. Анализ фаголизальности клинических штаммов грамположительных и грамотрицательных бактерий	2	107
Никушкина К.В. , см. Зотова М.А., Абрамовских О.С., Телешева Л.Ф., Батурина И.Л., Орнер И.Ю., Летяева О.И.	2	76
Новикова В.В. , Астахова А.В., Кучевасова М.В. Анализ этиологической структуры микозов ногтей, кожи стоп и кистей у пациентов краевого кожно-венерологического диспансера	2	107
Новикова Л.А. , Бахметьева Т.М., Бялик Л.Р., Бахметьев А.А. Эффективность итраконазола в комплексном лечении онихомикозов	2	107
Новикова Л.А. , Буравкова А.Г., Пришельцева Ю.В. Опыт наружной терапии микозов стоп	2	108
Новикова Л.А. , Бялик Л.Р., Горовой В.Е. К вопросу о терапии острого кандидозного вульвовагинита	2	109
Новикова Л.А. , см. Бялик Л.Р.	2	50
Новикова Н.В. , Котрехова Л.П., Разнатовский К.И., Богданова Т.В., Чилина Г.А., Васькевич А.А., Цурупа Е.Н., Резцова П.А. Спектр возбудителей бактериально-грибковых инфекций у больных микробной экземой	2	109
Новоселова И.П. , см. Николаева Н.В., Карпунина Т.И.	2	107
Огарков П.И. , см. Жоголев К.Д., Жоголев С.Д., Сбойчаков В.Б., Иванников Ю.Г., Харитонов М.А., Иванов А.М., Иванов В.В., Криворучко А.Б., Удальцов О.Е.	2	71
Огарков П.И. , см. Жоголев К.Д., Жоголев С.Д., Сбойчаков В.Б., Иванников Ю.Г., Харитонов М.А., Иванов А.М., Иванов В.В., Криворучко А.Б., Удальцов О.Е.	2	71
Огарков П.И. , см. Жоголев С.Д., Жоголев К.Д., Сбойчаков В.Б., Харитонов М.А., Иванов В.В., Иванников Ю.Г., Удальцов О.Е.	2	72
Огарков П.И. , см. Жоголев С.Д., Жоголев К.Д., Сбойчаков В.Б., Харитонов М.А., Иванов В.В., Иванников Ю.Г., Удальцов О.Е.	2	72
Одинцова Т.С. , Борзова Ю.В., Десятник Е.А., Чернопятава Р.М., Богомолова Т.С., Игнатьева С.М., Фролова Е.В., Филиппова Л.В., Васильева Н.В., Клишко Н.Н. Случай криптококкоза легких на фоне идиопатического дефицита CD4 клеток	2	110
Омаров Т.Р. Противомикозные препараты в комплексном лечении язвенной болезни желудка, ассоциированной с Helicobacter pylori	2	110
Омарова С.М. , Алиева А.И., Акаева Ф.С., Горелова В.Г. Усовершенствование методов диагностики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в хирургических стационарах	2	110
Орешкова С.Ф. , см. Старостина Е.В., Боробова Е.А., Смирнова О.Ю., Карпенко Л.И.	2	132

Оришак Е.А. , см. Климович Н.С., Васильева Н.В., Шевяков М.А.	2	86
Оришак Е.А. , см. Климович Н.С., Васильева Н.В.	2	86
Орлов С.В. , см. Серкова М.Ю., Ткаченко Е.И., Авалуева Е.Б., Иванов С.В., Шевяков М.А.	4	8-12
Орнер И.Ю. , см. Зотова М.А., Абрамовских О.С., Телешева Л.Ф., Батурина И.Л., Никушкина К.В., Летяева О.И.	2	76
Орнер И.Ю. , см. Абрамовских О.С., Зотова М.А., Телешева Л.Ф., Долгушина В.Ф., Батурина И.Л., Алехина К.А.	2	36
Осипян Л.Л. , см. Саркисян Э.Ю.	2	124
Отдушкина Л.Ю. , см. Леванова Л.А., Захарова Ю.В., Марковская А.А.	2	98
Павлов О.Н. , см. Москалёв А.В., Бареева Р.С.	2	105
Павлов О.Н. , см. Москалёв А.В., Бареева Р.С.	2	104
Павлова И.Э. , Доршакова Е.В. Антифунгальная активность строительных биоцидов в отношении <i>Stachybotrys</i> spp.	2	111
Павлова И.Э. , см. Доршакова Е.В., Богомолова Т.С., Чилина Г.А., Васильева Н.В.	3	87-90
Панин А.Л. , см. Власов Д.Ю., Кирцидели И.Ю., Зеленская М.С., Рябушева Ю.В., Сафронова Е.В., Крыленков В.А.	2	52
Панова Н.И. , см. Зыкова Т.А., Геворкян Ю.А., Богомолова О.А., Малейко М.Л., Ильченко С.А., Анаполян В.Х., Кадыкова Л.Е.	2	77
Паршаков В.Р. , см. Глушко Н.И., Халдеева Е.В., Лисовская С.А., Баязитова А.А.	2	56
Паршаков В.Р. , см. Халдеева Е.В., Лисовская С.А., Глушко Н.И.	2	141
Паулов О.И. , см. Юцковский А.Д., Кулагина Л.М.	2	153
Пахалкова Е.В. , см. Наумкина Е.В., Пядочкина Т.В., Иванова С.Ф.	2	105
Пахомов Ю.Д. , см. Блинкова Л.П., Горбатко Е.С., Поликарпова С.В. Альтшулер М.Л.	2	46
Пахрудинова А.И. , см. Саидов М.С., Саидова Б.М.	2	123
Пашинина О.А. , Сычева М.В., Карташова О.Л. Изменения факторов персистенции <i>Candida albicans</i> под влиянием вирулентных и авирулентных штаммов энтерококков	2	112
Пашинина О.А. , Карташова О.Л., Уткина Т.М., Потехина Л.П. Характеристика биологических свойств клинических изолятов <i>Candida albicans</i>	3	91-93
Перова А.В. , см. Афанасьевская Е.В., Гордина Е.М., Горвиц Э.С.	2	39
Перунова Н.Б. , см. Челпаченко О.Е., Иванова Е.В., Андрющенко С.В., Данилова Е.И., Федотова Л.П.	3	13-19
Перьянова О.В. , Хохлова О.Е., Алабушева А.В., Еремеева О.Г., Боброва О.П. Этиологическая структура и антибиотикорезистентность возбудителей пневмонии у онкологических больных с опухолями желудочно-кишечного тракта	2	112
Петров А.В. , см. Фролова Е.Н., Харсеева Г.Г., Миронов А.Ю., Зленко Д.М., Воробьева Е.Н.	2	141
Петрова И.В. , см. Мухаммадеева О.Р., Хисматуллина З.Р., Медведев Ю.А., Фархутдинов Р.Р.	1	14-17
Петрова Л.А. , см. Попова Н.Н.	2	116
Петрова Л.Ю. , Мусатов В.Б., Шестакова Т.И., Григорьева Л.Г., Филоненко Е.В. Резистентность шигелл к антибактериальным препаратам, рекомендуемым для определения чувствительности Enterobacteriaceae, выделенных при кишечных инфекциях	2	113
Петровская Е.В. , Ламин А.В., Булгакова С.В., Жестков А.В., Кондратенко О.В. Антибиотикорезистентность микробиоты, выделенной при бактериурии у пациентов после трансплантации почки	2	113
Петрукова Н.А. , см. Феоктистова Н.А., Климушкин Е.И., Райчинец Ю.А.	2	139
Пинегина О.Н. , Рауш Е.Р., Васильева Н.В. Определение чувствительности к антимикотикам <i>Candida</i> spp. в составе биофлоры	4	46-48
Пинегина О.Н. , см. Степанова А.А., Васильева Н.В.	4	32-37
Письменная Ю.Б. , Суббота А.Г., Курченко И.Н., Наконечная Л.Т. Микробиота гипсокартона	2	114
Пичхадзе Г.М. , см. Смирнова И.Э., Треножникова Л.П., Галимбаева Р.Ш.	2	128
Пластун В.О. , Райкова С.В., Дурнова Н.А. Действие экстрактов очитков на некоторые штаммы микроорганизмов	2	114
Повалюхина Е.С. , см. Трифионов А.В., Косякова К.Г.	2	135
Подколзин А.Т. , см. Бондаренко А.П., Караванская Т.Н., Троценко О.Е., Прохорев Е.В., Тригорлова Т.Н., Бондарь О.Б.	2	47
Подкопаев Я.В. , см. Домотенко Л.В., Морозова Т.П., Акимов А.А., Храмов М.В., Шепелин А.П.	2	64
Подольцева Э.И. , см. Хостелиди С.Н., Попова М.О., Волкова А.Г., Богомолова Т.С., Климович А.В., Белогурова М.Б., Медведева Н.В., Колбин А.С., Бойченко Э.Г., Зюзин И.С., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В., Клишко Н.Н.	2	144
Поздышева Т.И. , см. Гарасько Е.В., Гретченко Г.А., Морев С.И.	2	55
Поликарпова С.В. , см. Блинкова Л.П., Горбатко Е.С., Пахомов Ю.Д., Альтшулер М.Л.	2	46
Полищук А.Г. , см. Данилова Е.Ю., Шабашова Н.В., Фролова Е.В., Руднева М.В.	2	60
Полищук А.Г. , см. Белоцерковская Е.В., Богомолова Т.С., Авдеев Ю.Л.	2	45
Полосенко О.В. , Шепелин А.П. Питательные среды, используемые при диагностике грибковых заболеваний	2	114
Полуконова Н.В. , Райкова С.В., Дурнова Н.А., Наволокин Н.А., Курчатова М.Н., Тирнов В.С. Антимикробная активность экстракта антоциановой формы кукурузы <i>Zea mays</i> L. Разные способы получения	2	115
Полухина О.В. , Суборова Т.Н., Егорова С.А., Макарова М.А. Сравнительная характеристика методов применения селективных агаровых сред и ПЦР для выявления энтеробактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра и металло-β-лактамазы	2	115
Полякова Е.М. , см. Божкова С.А., Краснова М.В., Рукина А.Н.	2	47
Полякова Е.М. , см. Божкова С.А., Краснова М.В., Рукина А.Н., Шабанова В.В.	2	46
Попова М.О. , см. Десятник Е.А., Шадривова О.В., Хостелиди С.Н., Игнатъева С.М., Богомолова Т.С., Зубаровская Л.С., Волкова А.Г., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	62
Попова М.О. , см. Хостелиди С.Н., Волкова А.Г., Богомолова Т.С., Климович А.В., Подольцева Э.И., Белогурова М.Б., Медведева Н.В., Колбин А.С., Бойченко Э.Г., Зюзин И.С., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В., Клишко Н.Н.	2	144
Попова М.О. , см. Хостелиди С.Н., Шадривова О.В., Борзова Ю.В., Волкова А.Г., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М., Зюзин И.С., Колбин А.С., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	144
Попова М.О. , см. Шадривова О.В., Десятник Е.А., Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В., Волкова А.Г., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М., Чернопяткова Р.М., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	148
Попова М.О. , см. Борзова Ю.В., Хостелиди С.Н., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М., Филиппова Л.В., Потапенко В.Г., Зюзин И.С., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	48
Попова М.О. , см. Фролова Е.В., Шадривова О.В., Филиппова Л.В., Учеваткина А.Е., Хостелиди С.Н., Волкова А.Г., Богомолова Т.С., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	140
Попова М.О. , см. Фролова Е.В., Шадривова О.В., Филиппова Л.В., Учеваткина А.Е., Волкова А.Г., Зубаровская Л.С., Зюзин И.С., Ружинская О.С., Богомолова Т.С., Васильева Н.В., Афанасьев Б.В., Клишко Н.Н.	3	37-43
Попова Н.Н. , Петрова Л.А. Микробный пейзаж мочи у пациентов ожогового отделения	2	116
Поповцева А.В. , см. Карбышева С.Б., Кимайкина О.В., Золоткина А.Г., Воеводская Л.Ю., Калина Е.В., Корняк Н.А., Михайлова О.В.	2	82
Поспелова С.В. , см. Гордина Е.М., Горвиц Э.С., Тимашева О.А.	2	58
Потапенко В.Г. , см. Борзова Ю.В., Хостелиди С.Н., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М., Филиппова Л.В., Попова М.О., Зюзин И.С., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	48
Потапов В.Д. , см. Низова А.В., Грищенко Н.С., Рудницкая Т.И., Шрамко П.А., Кобзева Е.И.	2	106
Потехина Л.П. , Уткина Т.М. Регуляция роста и способности <i>Candida albicans</i> образовывать биопленки растительными экстрактами полыни	2	116
Потехина Л.П. , см. Пашинина О.А., Карташова О.Л., Уткина Т.М.	3	91-93
Потехина Л.П. , см. Уткина Т.М.	2	137
Прангхофер С. , Элмигер Р., Зумштейн М., Де Респинес С., Боссхард П.П. Быстрое определение дерматомицетов по MALDI-TOF масс-спектрометрии	2	117
Припутневич Т.В. , Муравьева В.В., Ильина Е.Н. Возможность видовой идентификации дрожжевых грибов методом MALDI-TOF MS без использования предварительной экстракции белков	2	117

Приходько Ю.Н. , см. Шнейдер Ю.А., Каримова Е.В., Смирнова И.П.	2	152
Пришельцева Ю.В. , см. Новикова Л.А., Буравкова А.Г.	2	108
Прохорев Е.В. , см. Бондаренко А.П., Каравянская Т.Н., Троценко О.Е., Подколзин А.Т., Тригорлова Т.Н., Бондарь О.Б.	2	47
Проценко А.Н. , см. Криворучко А.Б., Сердюцкая М.В., Иванов А.М.	2	92
Пурмаль А.А. , см. Еремина Н.В., Казей В.И., Чурин А.А., Фомина Т.И., Ермолаева Л.А., Федорова Е.П., Неупокоева О.В., Васильева Н.В., Богомолова Т.С., Выборнова И.В., Босак И.А., Елинов Н.П., Рыдкина Е.Б., Гурова Е.В.	1	23-28
Пыж А.Э. , Рудниченко Ю.А. Особенности сочетанного действия салициловой кислоты и ионов меди на внеклеточные гемоллизины <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	118
Пядочкина Т.В. , см. Наумкина Е.В., Иванова С.Ф., Пахалкова Е.В.	2	105
Платова А.И. , см. Беляева Е.А., Червинец Ю.В., Червинец В.М., Червинец А.В., Трошин А.В., Матлаева А.С.	2	45
Раводин Р.А. Интеллектуальная система поддержки принятия врачебных решений в дерматовенерологии	3	59-65
Разнатовский К.И. , см. Котрехова Л.П., Богданова Т.В., Вашкевич А.А., Цурупа Е.Н.	2	90
Разнатовский К.И. , см. Котрехова Л.П., Вашкевич А.А., Цурупа Е.Н.	2	90
Разнатовский К.И. , см. Новикова Н.В., Котрехова Л.П., Богданова Т.В., Чилина Г.А., Вашкевич А.А., Цурупа Е.Н., Резцова П.А.	2	109
Разнатовский К.И. , см. Родионов А.Н., Максимова М.Д.	2	119
Райдено О.В. , Клишко Н.Н. Лечение онихомикоза стоп, обусловленного <i>Trichophyton rubrum</i> , у ВИЧ-инфицированных пациентов	2	118
Райкова С.В. , см. Пластун В.О., Дурнова Н.А.	2	114
Райкова С.В. , см. Полуконова Н.В., Дурнова Н.А., Наволокин Н.А., Курчатова М.Н., Тырнов В.С.	2	115
Райчинец Ю.А. , см. Феоктистова Н.А., Петрукова Н.А., Климушкин Е.И.	2	139
Рамазанова Б.А. , Батырбаева Д.Ж., Каркимбаева Г.А., Сереев А.Г. Способность <i>Candida albicans</i> , выделенных из системы корневых каналов зубов у детей, формировать биопленки	2	119
Рауш Е.Р. , см. Пинегина О.Н., Васильева Н.В.	4	46-48
Рауш Е.Р. , см. Сорокина М.М., Сатурнов А.В., Хостелиди С.Н., Шагдилеева Е.В., Богомолова Т.С., Выборнова И.В., Мирзабалаева А.К., Клишко Н.Н.	2	131
Рауш Е.Р. , см. Хостелиди С.Н., Шагдилеева Е.В., Сорокина М.М., Мелехина Ю.Э., Сатурнов А.В., Такуев Е.К., Ямов Л.В., Богомолова Т.С., Выборнова И.В., Мирзабалаева А.К., Клишко Н.Н.	3	26-31
Рауш Е.Р. , см. Шагдилеева Е.В., Хостелиди С.Н., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М., Клишко Н.Н.	2	147
Рауш Е.Р. , см. Шагдилеева Е.В., Хостелиди С.Н., Сатурнов А.В., Богомолова Т.С., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	147
Резцова П.А. , см. Новикова Н.В., Котрехова Л.П., Разнатовский К.И., Богданова Т.В., Чилина Г.А., Вашкевич А.А., Цурупа Е.Н.	2	109
Решетников Т.А. , см. Кумпан Л.В., Самойленко И.Е., Шпынов С.Н., Рудаков Н.В.	2	95
Родионов А.Н. , Разнатовский К.И., Максимова М.Д. Эффективность узкополосной (311 нм) УФВ-терапии в лечении мелкобляшечного параспориоза	2	119
Родыгина А.Н. , Сметова И.Е. Исследование эквивалентности <i>in vitro</i> противогрибкового препарата флуконазол	2	119
Романенко С.Г. , см. Кунельская В.Я., Шадрин Г.Б., Красникова Д.И., Андреевкова О.А.	2	94
Рощенко Л.О. , см. Собкова Ж.В., Костенко И.Г., Коломиец В.Б.	2	130
Рудаков Н.В. , см. Кумпан Л.В., Самойленко И.Е., Решетников Т.А., Шпынов С.Н.	2	95
Руднева М.В. , см. Данилова Е.Ю., Шабашова Н.В., Фролова Е.В., Полищук А.Г.	2	60
Рудницкая Т.И. , см. Низова А.В., Грищенко Н.С., Шрамко П.А., Кобзева Е.И., Потапов В.Д.	2	106
Рудниченко Ю.А. , см. Пыж А.Э.	2	118
Ружинская О.С. , см. Фролова Е.В., Шадривова О.В., Филиппова Л.В., Учеваткина А.Е., Волкова А.Г., Попова М.О., Зубаровская Л.С., Зюзгин И.С., Богомолова Т.С., Васильева Н.В., Афанасьев Б.В., Клишко Н.Н.	3	37-43
Рукина А.Н. , см. Божкова С.А., Краснова М.В., Полякова Е.М., Шабанова В.В.	2	46
Рукина А.Н. , см. Божкова С.А., Полякова Е.М., Краснова М.В.	2	47
Русакевич К.И. , см. Мовчан К.Н., Дарьина М.Г., Алексеев П.С., Савушкин Ю.Н., Артюшин Б.С.	2	104
Рыбальченко О.В. , см. Ермоленко Е.И., Тарасова Е.А., Борщев Ю.Ю., Леонтьева Г.Ф., Крамская Т.А., Котылева М.П., Горшков М.П., Суворов А.Н.	2	69
Рыдкина Е.Б. , см. Еремина Н.В., Казей В.И., Чурин А.А., Фомина Т.И., Ермолаева Л.А., Федорова Е.П., Неупокоева О.В., Васильева Н.В., Богомолова Т.С., Выборнова И.В., Босак И.А., Елинов Н.П., Пурмаль А.А., Гурова Е.В.	1	23-28
Рыжков А.Л. , см. Ластовка О.Н., Коваленко А.Д.	2	98
Рябинин И.А. Видовая идентификация возбудителей аспергиллеза из рода <i>Neosartorya Malloch & Cain</i> . Обзор литературы	2	9-14
Рябинин И.А. Клинические случаи аспергиллеза, вызванные <i>Neosartorya spp.</i> , и некоторые биологические свойства этих микромицетов (обзор)	3	20-25
Рябинин И.А. , см. Десятник Е.А.	2	61
Рябинин И.А. , Васильева Н.В., Богомолова Т.С., Чилина Г.А., Михайлова Ю.В. Выявление родственных связей у клинических изолятов <i>Aspergillus fumigatus</i> Fres. и <i>A. niger</i> v. Tiegh. посредством анализа масс-спектров их протеомов	1	50-56
Рябинин И.А. , см. Ацапкина А.А., Богомолова Т.С., Чилина Г.А., Васильева Н.В.	2	41
Рябинин И.А. , см. Барсуков А.Ф., Васильев О.Д., Коряковская Л.Г., Степанов А.С.	2	43
Рябинин И.А. , Чилина Г.А. Связь результатов MALDI-TOF-масс-спектрометрии с культуральными свойствами <i>Aspergillus fumigatus</i>	2	120
Рябинин И.А. , Чилина Г.А., Богомолова Т.С., Михайлова Ю.В. Необычные варианты <i>Aspergillus spp.</i> в культуре	4	26-31
Рябушева Ю.В. , см. Власов Д.Ю., Панин А.Л., Кирцидели И.Ю., Зеленская М.С., Сафронова Е.В., Крыленков В.А.	2	52
Савельев В.Н. , см. Савельева И.В., Куличенко А.Н., Хацуков К.Х., Савельева Е.И., Бабенышев Б.В., Антоненко А.Д., Васильева О.В.	2	121
Савельев С.И. , Зубочнок Н.В., Ясная Е.С., Богданова Т.Ю. Особенности штаммов сальмонелл, циркулирующих на территории Липецкой области	2	120
Савельева Е.И. , см. Савельева И.В., Куличенко А.Н., Савельев В.Н., Хацуков К.Х., Бабенышев Б.В., Антоненко А.Д., Васильева О.В.	2	121
Савельева И.В. , Куличенко А.Н., Савельев В.Н., Хацуков К.Х., Савельева Е.И., Бабенышев Б.В., Антоненко А.Д., Васильева О.В. Микробиологические и молекулярно-биологические аспекты характеристики холерных вибрионов – возбудителей современной холеры Эль Тор	2	121
Савочкина Ю.А. , см. Ворошилова Т.М., Филиппова Ю.Н., Зыбина Н.Н., Афиногенова А.Г., Афиногенов Г.Е.	2	54
Савушкин Ю.Н. , см. Дарьина М.Г., Мовчан К.Н., Алборов А.Х., Чистяков Д.Б., Сомов М.В.	2	61
Савушкин Ю.Н. , см. Мовчан К.Н., Дарьина М.Г., Алексеев П.С., Артюшин Б.С., Русакевич К.И.	2	104
Савченко Т.А. , см. Ахтариева А.А., Габидуллин Ю.З., Камалова А.А.	2	40
Савченко Т.А. , см. Ахтариева А.А., Габидуллин Ю.З., Камалова А.А.	2	41
Сазанова К.В. , Кирцидели И.Ю. Влияние УФ на микроскопические грибы, изолированные из естественных и антропогенных Антарктических местобитаний	2	121
Сазонов Д.В. , см. Данилевская О.В., Аверьянов А.В., Лесняк В.Н., Забозлаев Ф.Г.	1	9-13
Саидов М.С. , Абдулатипова С.М., Сунгурова И.М., Саидова З.М. Антибиотикорезистентность пневмококков в амбулаторной практике	2	122
Саидов М.С. , Джалилов Х.М.Н., Царуева Т.В., Аджиева Р.К., Саидова Б.М., Юсупова М.Т. К вопросу об антибактериальной терапии фторхинолонами больных с бактериальными хроническими простатитами	2	122
Саидов М.С. , Пахрудинова А.И., Саидова Б.М. Антибиотикорезистентность штаммов шигелл, выделенных в Буйнакском районе республики Дагестан	2	123
Саидова Б.М. , см. Саидов М.С., Джалилов Х.М.Н., Царуева Т.В., Аджиева Р.К., Юсупова М.Т.	2	122
Саидова Б.М. , см. Саидов М.С., Пахрудинова А.И.	2	123
Саидова З.М. , см. Саидов М.С., Абдулатипова С.М., Сунгурова И.М.	2	122

Сайлау Ж. , см. Абдулина Г.А., Ахметова С.Б., Бейсембаева Г.А., Котенева Е.Н., Феоктистов В.А.,	2	35
Самойленко И.Е. , см. Кумпан Л.В., Решетников Т.А., Шпынов С.Н., Рудаков Н.В.	2	95
Самоукина А.М. , см. Червинец В.М., Алексеева Ю.А., Михайлова Е.С., Макаева Н.В.	2	146
Самышкина Н.Е. , Бурмистрова А.Л., Хомич Ю.С., Бахарева Л.И. Гендерные различия микоцидного ответа лейкоцитов периферической крови здоровых лиц в отношении клинических изолятов <i>Candida albicans</i>	2	123
Саперкин Н.В. , Широкова И.Ю., Сергеева А.В., Чубукова О.А., Алексеева И.Г. Изучение чувствительности <i>Candida</i> spp. к антимикотикам	2	124
Саранина И.В. , см. Морозова В.В., Козлова Ю.Н., Ганичев Д.А., Тикунова Н.В.	2	104
Саркисян Э.Ю. , Осипян Л.Л. Вульвовагинальный кандидоз у разных возрастных групп в Армении	2	124
Сатанова С. , см. Кухар Е., Дайыров А.	2	96
Сатурнов А.В. , см. Шагдильева Е.В., Хостелиди С.Н., Рауш Е.Р., Богомолова Т.С., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	147
Сатурнов А.В. , см. Хостелиди С.Н., Шагдильева Е.В., Сорокина М.М., Мелехина Ю.Э., Такуев Е.К., Ямов Л.В., Рауш Е.Р., Богомолова Т.С., Выборнова И.В., Мирзабалаева А.К., Клишко Н.Н.	3	26-31
Сатурнов А.В. , см. Сорокина М.М., Хостелиди С.Н., Шагдильева Е.В., Богомолова Т.С., Рауш Е.Р., Выборнова И.В., Мирзабалаева А.К., Клишко Н.Н.	2	131
Сафронова Е.В. , см. Власов Д.Ю., Панин А.Л., Кирцидели И.Ю., Зеленская М.С., Рябушева Ю.В., Крыленков В.А.	2	52
Сачивкина Н.П. Оценка продуцентов хитиноподобных ферментов	2	124
Сбойчиков В.Б. , см. Жоголев К.Д., Жоголев С.Д., Огарков П.И., Иванников Ю.Г., Харитонов М.А., Иванов А.М., Иванов В.В., Криворучко А.Б., Удальцов О.Е.	2	71
Сбойчиков В.Б. , см. Жоголев К.Д., Жоголев С.Д., Огарков П.И., Иванников Ю.Г., Харитонов М.А., Иванов А.М., Иванов В.В., Криворучко А.Б., Удальцов О.Е.	2	71
Сбойчиков В.Б. , см. Жоголев С.Д., Огарков П.И., Жоголев К.Д., Харитонов М.А., Иванов В.В., Иванников Ю.Г., Удальцов О.Е.	2	72
Сбойчиков В.Б. , см. Жоголев С.Д., Огарков П.И., Жоголев К.Д., Харитонов М.А., Иванов В.В., Иванников Ю.Г., Удальцов О.Е.	2	72
Светличная Ю.С. , Мовчан К.Н., Дарьина М.Г., Чистяков Д.Б., Сомов М.В. О показателях частоты встречаемости в медицинских учреждениях возбудителей гнойно-септических инфекций, резистентных к антимикробным препаратам	2	125
Свистова И.Д. , Корецкая И.И. Накопление опасных для человека почвенных микромицетов в зоне влияния автомагистрали «Дон»	4	38-40
Севостьянова М.Ю. Разработка системы ДНК-диагностики уреазопозитивных микробов мочевыделительного тракта	2	125
Селеуова Л.А. , см. Кухар Е.В.	2	96
Семелев В.Н. , см. Хостелиди С.Н., Мелехина Ю.Э., Горностаев Д.А., Богомолова Т.С., Клишко Н.Н.	2	143
Семелев В.Н. , см. Хостелиди С.Н., Мелехина Ю.Э., Горностаев Д.А., Богомолова Т.С., Тыренко В.В., Клишко Н.Н.	3	32-36
Семененко Т.А. , см. Ярош Л.В., Никитина Г.Ю., Баженов А.И., Эльгорт Д.А., Клейменов Д.А., Годков М.А., Суслов А.П.	2	154
Семериков В.В. , см. Александрова Г.А., Баландина С.Ю.	2	38
Сергеева А.В. , см. Саперкин Н.В., Широкова И.Ю., Чубукова О.А., Алексеева И.Г.	2	124
Сергеева А.В. , Чубукова О.А. Использование ПЦР-метода для этиологической расшифровки атипичных внебольничных пневмоний на территории Нижегородской области	2	126
Сергеева Л.Е. К проблеме развития микромицетов на бумаге: накопление летучих органических соединений	2	126
Сердюцкая М.В. , см. Криворучко А.Б., Проценко А.Н., Иванов А.М.	2	92
Сереков А.Г. , см. Рамазанова Б.А., Батырбаева Д.Ж., Каркимбаева Г.А.	2	119
Серкова М.Ю. , Ткаченко Е.И., Авалуева Е.Б., Орлов С.В., Иванов С.В., Шевяков М.А. Кишечный биотоп у пациентов с раком легкого, получающих химиотерапию	4	8-12
Сибирцев В.С. Новые методы биотестирования с использованием микроорганизмов	2	127
Сибирцев В.С. Новые технологии экспресс-анализа микробной контаминации различных сред и продукции	2	127
Сибирцев В.С. , см. Карцев В.В., Щедрина Н.А., Галынкин В.А.	2	84
Сидорова Н.А. , см. Андреев В.П., Соболев П.С.	2	38
Складан Г.А. , см. Терехова Р.П., Крутиков М.Г.	2	134
Скопенко О.Л. Мониторинг микробиологического пейзажа новорожденных в акушерском стационаре БУЗ ВО Медсанчасть «Северсталь»	2	128
Смехова И.Е. , см. Родыгина А.Н.	2	119
Смирнова И.П. , см. Шнейдер Ю.А., Каримова Е.В., Приходько Ю.Н.	2	152
Смирнова И.П. , Каримова Е.В., Шнейдер Ю.А., Березов Т.Т.	2	83
Смирнова И.Э. , Пичхадзе Г.М., Треножникова Л.П., Галимбаева Р.Ш. Новые инновационные лекарственные формы флуконазола и итраконазола с повышенной антифунгальной активностью	2	128
Смирнова О.Ю. , см. Старостина Е.В., Боробова Е.А., Орешкова С.Ф., Карпенко Л.И.	2	132
Смирнова Т.А. , Литвиненко И.В., Елисеева Т.А., Нестерова Е.В., Данилова О.П. Этиология инфекций кожи и мягких тканей у пациентов с осложненными дерматитами	2	129
Смирнова Т.А. , см. Кирьянов С.А., Левина Т.А., Макарова Н.Ю., Черноусова Л.Н., Ларионова Е.Е., Собкин А.Л., Соборникова О.Э., Суслов А.П., Нестеренко В.Г.	2	85
Смусева О.Н. , см. Шаталова О.В., Маслаков А.С., Шаталов А.А.	2	150
Смусева О.Н. , Камышова Д.А., Шаталова О.В. Безопасность применения противогрибковых препаратов в клинической практике	2	129
Собкин А.Л. , см. Кирьянов С.А., Левина Т.А., Макарова Н.Ю., Черноусова Л.Н., Смирнова Т.А., Ларионова Е.Е., Соборникова О.Э., Суслов А.П., Нестеренко В.Г.	2	85
Собкова Ж.В. , Костенко И.Г., Рощенко Л.О., Коломиец В.Б. Изучение этиологической значимости <i>Candida</i> spp. в структуре возбудителей внутрибольничных инфекций в ОРИТ многопрофильного стационара	2	130
Соболев А.В. , см. Козлова Я.И., Аак О.В., Бурьгина Е.В., Клишко Н.Н.	2	87
Соболев П.С. , см. Андреев В.П., Сидорова Н.А.	2	38
Соборникова О.Э. , см. Кирьянов С.А., Левина Т.А., Макарова Н.Ю., Черноусова Л.Н., Смирнова Т.А., Ларионова Е.Е., Собкин А.Л., Суслов А.П., Нестеренко В.Г.	2	85
Соколов В.Т. , см. Кирцидели И. Ю., Власов Д.Ю., Баранцевич Е.П., Крыленков В.А.	2	84
Соколова Т.В. , Малярчук А.П., Газарян О.Л. Микозы крупных складок у амбулаторных больных	2	130
Соколова Т.В. , см. Малярчук Т.А.	2	100
Соловский М.В. , см. Ананьева Е.П., Караваева А.В.	4	22-25
Соловьева Г.И. , см. Журавлева Н.П., Елинов Н.П., Васильева Н.В., Фролова Е.В.	1	46-49
Соловьева Г.И. , см. Журавлева Н.П., Елинов Н.П., Васильева Н.В., Фролова Е.В.	2	73
Соломенный А.П. Мобильные элементы в геноме эпидемических штаммов и вклад их в лекарственную устойчивость	2	131
Соломенный А.П. , см. Гончаров А.Е., Зуева Л.П., Машарский А.Э., Кудрявцева А.В., Колоджиева В.В.	2	58
Сомов М.В. , см. Дарьина М.Г., Мовчан К.Н., Алборов А.Х., Чистяков Д.Б., Савушкин Ю.Н.	2	61
Сомов М.В. , см. Светличная Ю.С., Мовчан К.Н., Дарьина М.Г., Чистяков Д.Б.	2	125
Сорокина М.М. , Сатурнов А.В., Хостелиди С.Н., Шагдильева Е.В., Богомолова Т.С., Рауш Е.Р., Выборнова И.В., Мирзабалаева А.К., Клишко Н.Н. Случай успешного лечения микотического перитонита (возбудитель – <i>Candida albicans</i>) у пациентки с острым панкреонекрозом	2	131
Сорокина М.М. , см. Хостелиди С.Н., Шагдильева Е.В., Мелехина Ю.Э., Сатурнов А.В., Такуев Е.К., Ямов Л.В., Рауш Е.Р., Богомолова Т.С., Выборнова И.В., Мирзабалаева А.К., Клишко Н.Н.	3	26-31
Сосинович С.В. , см. Еремий В.Ф., Гасич Е.Л., Домнич М.В., Шишкин Е.А., Нестеровская Е.И., Фисенко Е.Г., Карпов И.А., Коломиец Н.Д.	2	68
Соусова Е.В. , см. Вотивцев М.Н., Гончаров А.Е., Межазакис Ф.И.	2	54
Спиридонов В.А. , см. Вьючнова Н.В., Гришина М.А., Маркин А.М., Шаров Т.Н., Антонов В.А.	1	36-39

Спиридонов В.А. , см. Вьючнова Н.В., Маркин А.М., Шаров Т.Н.	2	55
Спиридонова В.А. , см. Игнатъева С.М., Богомолова Т.С., Борзова Ю.В., Хостелиди С.Н., Шадривова О.В., Десятки Е.А., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	79
Сраулкианова Б.М. , см. Ахметова С.Б., Котенева Е.Н., Абдулина Г.А., Николаева А.Б., Феоктистов В.А.	2	40
Старостина Е.В. , Боробова Е.А., Орешкова С.Ф., Смирнова О.Ю., Карпенко Л.И. Отработка условий культивирования рекомбинантного штамма <i>Escherichia coli</i> DH5αFl/pMEL-TCl – продуцента ДНК-вакцины против меланомы	2	132
Стафеев А.А. , см. Чеснокова М.Г., Чесноков В.А.	2	146
Степанов А.С. , см. Барсуков А.Ф., Васильев О.Д., Коряковская Л.Г., Рябинин И.А.	2	43
Степанова А.А. , см. Ямагучи М., Шимицу К., Кавамото С., Васильева Н.В.	2	153
Степанова А.А. , см. Ямагучи М., Шимицу К., Кавамото С., Васильева Н.В.	1	29-35
Степанова А.А. , см. Васильева Н.В., Богомолова Т.С., Босак И.А., Выборнова И.В., Филиппова Л.В.	2	50
Степанова А.А. , Васильева Н.В., Аравийский Р.А., Борзова Ю.В., Чернопяткова Р.М., Десятки Е.А., Клишко Н.Н. Электронно-микроскопическое изучение аспергиллеза легких человека на примере архивного биопсийного материала	3	70-79
Степанова А.А. , Васильева Н.В., Пинегина О.Н. Сканирующая электронная микроскопия биопленок уретральных и венозных катетеров	4	32-37
Степанова А.А. , Голубева О.А., Глушко Т.А. Ультраструктура латеральных клеточных стенок, септ и порового аппарата клеток вегетативного мицелия <i>Fusarium incarnatum</i>	2	132
Степанова А.А. , см. Ямагучи М., Шимицу К., Кавамото С., Васильева Н.В.	4	13-18
Степанова Е.Ю. , Шахбазова Е.Н., Жадько Е.Н., Котляр Е.Ю., Захарова О.С., Хасанова Г.Р., Килина Л.Н., Нагимова Ф.И., Галиуллин Н.И. Первый случай рецидивирующего криптококкового менингита у ВИЧ-инфицированного пациента в Татарстане: диагностика и лечение	2	133
Степанский Д.А. , см. Кременчуцкий Г.Н., Турлюн С.А., Крушинская Т.Ю., Юргель Л.Г., Шаповалова Г.А.	2	91
Стижак Н.П. , Кайтанджан Е.И., Щеткина Е.Е., Чеботкевич В.Н. Этиология бактериемий и фунгемий у онкогематологических больных	2	133
Стижак Н.П. , см. Чеботкевич В.Н., Бессмельцев С.С., Бурылев В.В., Кайтанджан Е.И.	2	145
Суббота А.Г. , см. Письменная Ю. Б., Курченко И.Н., Наконечная Л.Т.	2	114
Суборова Т.Н. , см. Полухина О.В., Егорова С.А., Макарова М.А.	2	115
Суворов А.Н. , см. Ермоленко Е.И., Тарасова Е.А., Котылева М.П., Абурашулова И.Н.	2	69
Суворов А.Н. , см. Ермоленко Е.И., Тарасова Е.А., Рыбальченко О.В., Борщев Ю.Ю., Леонтьева Г.Ф., Крамская Т.А., Котылева М.П., Горшков М.П.	2	69
Сужаева Л.В. , см. Егорова С.А., Макарова М.А., Блиман И.Б., Толузакова Н.В., Матвеева З.Н., Войтенкова Е.В.	2	65
Сужаева Л.В. , см. Макарова М.А., Кафтырева Л.А.	2	99
Сунгурова И.М. , см. Саидов М.С., Абдулатипова С.М., Саидова З.М.	2	122
Суслов А.П. , см. Кирьянов С.А., Левина Т.А., Макарова Н.Ю., Черноусова Л.Н., Смирнова Т.А., Ларионова Е.Е., Собкин А.Л., Соборникова О.Э., Нестеренко В.Г.	2	85
Суслов А.П. , см. Ярош Л.В., Семененко Т.А., Никитина Г.Ю., Баженов А.И., Эльгорт Д.А., Клейменов Д.А., Годков М.А.	2	154
Сулова Т.А. , см. Евдокимов А.В., Файзуллина А.И., Бурмистрова А.Л.	2	65
Суфияров Р.С. , см. Габидулин З.Г., Идиатуллина Г.А., Габидулин Ю.З.	2	55
Сысолятин П.Г. , см. Байдик О.Д.	2	26-30
Сычева М.В. , см. Пашинина О.А., Карташова О.Л.	2	112
Такуев Е.К. , см. Хостелиди С.Н., Шагдильева Е.В., Сорокина М.М., Мелехина Ю.Э., Сатурнов А.В., Ямов Л.В., Рауш Е.Р., Богомолова Т.С., Выборнова И.В., Мирзабалаева А.К., Клишко Н.Н.	3	26-31
Таран Т.В. , см. Курилова А.А., Катунина Л.С., Ковтун Ю.С.	2	95
Тарасова Е.А. , см. Ермоленко Е.И., Котылева М.П., Абурашулова И.Н., Суворов А.Н.	2	69
Тарасова Е.А. , см. Ермоленко Е.И., Рыбальченко О.В., Борщев Ю.Ю., Леонтьева Г.Ф., Крамская Т.А., Котылева М.П., Горшков М.П., Суворов А.Н.	2	69
Телешева Л.Ф. , см. Зотова М.А., Абрамовских О.С., Батурина И.Л., Орнер И.Ю., Никушкина К.В., Летяева О.И.	2	76
Телешева Л.Ф. , см. Абрамовских О.С., Зотова М.А., Долгушина В.Ф., Орнер И.Ю., Батурина И.Л., Алехина К.А.	2	36
Теплякова Т.В. , Косогова Т.А., Ананько Г.Г., Бардашева А.В., Ильичева Т.Н. Противовирусная активность базидиальных грибов. Обзор литературы	2	15-25
Терехова Р.П. , см. Блатун Л.А., Митиш В.А., Клеузович А.А., Ушаков А.А., Аскеров Н.Г.	2	45
Терехова Р.П. , Складан Г.А., Крутиков М.Г. Инфекция, вызванная <i>Aspergillus spp.</i> , у больных с термическими поражениями	2	134
Техова И.Г. , Дарьина М.Г., Алборов А.Х., Захватова А.С., Жарков А.В. Проблемы обеспечения инфекционной безопасности в стационарах посредством дезинфекционно-стерилизационных средств и оборудования	2	134
Тикунова Н.В. , см. Морозова В.В., Козлова Ю.Н., Ганичев Д.А., Саранина И.В.	2	104
Тимашева О.А. , см. Гордина Е.М., Горювец Э.С., Поспелова С.В.	2	58
Тихомирова Е.И. , см. Нечаева О.В., Ульянов В.Ю., Зярянский Д.А., Вакараева М.М.	2	106
Тихомирова О.М. Микоциногенная активность дрожжей микробной ассоциации «Тибетский рис»	2	135
Ткаченко Е.И. , см. Серкова М.Ю., Авалуева Е.Б., Орлов С.В., Иванов С.В., Шевяков М.А.	4	8-12
Толузакова Н.В. , см. Егорова С.А., Макарова М.А., Блиман И.Б., Матвеева З.Н., Войтенкова Е.В., Сужаева Л.В.	2	65
Треножникова Л.П. , см. Смирнова И.Э., Пичхадзе Г.М., Галимбаева Р.Ш.	2	128
Тригорлова Т.Н. , см. Бондаренко А.П., Караванская Т.Н., Троценко О.Е., Подколзин А.Т., Прохорев Е.В., Бондарь О.Б.	2	47
Тригубович А.М. , см. Гончарова И.А., Арашкова А.А.	2	58
Трифонов А.В. , Повалюхина Е.С., Косякова К.Г. Устойчивость к антибиотикам бактерий-контаминантов дезинфицирующих растворов	2	135
Трофимова С.В. , см. Ичеткина А.А., Иванова И.П.	2	79
Трофимова С.В. , Ичеткина А.А., Иванова И.П. Влияние излучения плазмы на фосфолипидный состав микроорганизмов	2	136
Троценко О.Е. , см. Бондаренко А.П., Караванская Т.Н., Подколзин А.Т., Прохорев Е.В., Тригорлова Т.Н., Бондарь О.Б.	2	47
Трошин А.В. , см. Беляева Е.А., Червинец Ю.В., Червинец В.М., Червинец А.В., Пятава А.И., Матлаева А.С.	2	45
Трошин А.В. , см. Червинец А.В., Чаркова А.Р., Авдеенкова Т.А.	2	146
Тумилович А. , см. Ершова Н.Н., Котенева Е.Н., Лим В.	2	70
Турлюн С.А. , см. Кременчуцкий Г.Н., Степанский Д.А., Крушинская Т.Ю., Юргель Л.Г., Шаповалова Г.А.	2	91
Тыренко В.В. , см. Хостелиди С.Н., Мелехина Ю.Э., Горностаев Д.А., Семелев В.Н., Богомолова Т.С., Клишко Н.Н.	3	32-36
Тырнов В.С. , см. Полуконова Н.В., Райкова С.В., Дурнова Н.А., Наволокин Н.А., Курчатова М.Н.	2	115
Угольников Е.В. , см. Мелехина Ю.Э., Хостелиди С.Н., Феофанова С.Г., Шевяков М.А., Клишко Н.Н.	2	103
Удальцов О.Е. , см. Жоголев К.Д., Жоголев С.Д., Огарков П.И., Сбойчаков В.Б., Иванников Ю.Г., Харитонов М.А., Иванов А.М., Иванов В.В., Криворучко А.Б.	2	71
Удальцов О.Е. , см. Жоголев К.Д., Жоголев С.Д., Огарков П.И., Сбойчаков В.Б., Иванников Ю.Г., Харитонов М.А., Иванов А.М., Иванов В.В., Криворучко А.Б.	2	71
Удальцов О.Е. , см. Жоголев С.Д., Огарков П.И., Жоголев К.Д., Сбойчаков В.Б., Харитонов М.А., Иванов В.В., Иванников Ю.Г.	2	72
Удальцов О.Е. , см. Жоголев С.Д., Огарков П.И., Жоголев К.Д., Сбойчаков В.Б., Харитонов М.А., Иванов В.В., Иванников Ю.Г.	2	72
Укбаева Т.Д. , см. Куанышкалиева А.К., Мукантаев К.Н.	2	92
Укбаева Т.Д. , см. Мукантаев К.Н., Ахаева М.А.	2	105
Ульянов В.Ю. , см. Нечаева О.В., Зярянский Д.А., Тихомирова Е.И., Вакараева М.М.	2	106
Умпелева Т.В. , см. Еремеева Н.И., Кравченко М.А., Канищев В.В., Вахрушева Д.В., Белоусова К.В.	2	67
Умпелева Т.В. , см. Кравченко М.А., Еремеева Н.И., Канищев В.В., Вахрушева Д.В., Белоусова К.В.	2	67
Устинова О.Ю. , см. Зайцева Н.В., Макарова В.Г., Долгих О.В.	2	74

Уткин Е.В. , Оптимизация антибактериальной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза	2	136
Уткина Т.М. , см. Пашинина О.А., Карташова О.Л., Потехина Л.П.	3	91-93
Уткина Т.М. , Потехина Л.П. Влияние растительных экстрактов хвойных растений на персистентные свойства <i>Candida albicans</i>	2	137
Уткина Т.М. , см. Потехина Л.П.	2	116
Учеваткина А.Е. , см. Фролова Е.В., Шадривова О.В., Филиппова Л.В., Волкова А.Г., Попова М.О. Зубаровская Л.С., Зюзгин И.С., Ружинская О.С., Богомолова Т.С., Васильева Н.В., Афанасьев Б.В., Клишко Н.Н.	3	37-43
Учеваткина А.Е. , см. Филиппова Л.В., Васильева Н.В., Фролова Е.В., Киселева Е.П.	2	140
Учеваткина А.Е. , см. Фролова Е.В., Шадривова О.В., Филиппова Л.В., Хостелиди С.Н., Волкова А.Г., Попова М. О., Богомолова Т.С., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	140
Ушаков А.А. , см. Блатун Л.А., Терехова Р.П., Митиш В.А., Клеузович А.А., Аскеров Н.Г.	2	45
Файзуллина А.И. , см. Евдокимов А.В., Сулова Т.А., Бурмистрова А.Л.	2	65
Файзуллина Е.В. , Онихомикоз: результаты клинико-социального исследования	2	138
Файзуллина Е.В. , Современные тенденции эпидемиологии онихомикоза	1	18-22
Файзуллина Е.В. , Факторы риска микозов стоп и онихомикоза	2	137
Файзуллина Е.В. , Закирова А.А., Глушко Н.И. Эпидемиологическое и клинико-лабораторное исследование микозов	2	138
Фархутдинов Р.Р. , см. Мухаммадеева О.Р., Хисматуллина З.Р., Медведев Ю.А., Петрова И.В.	1	14-17
Федорова Е.П. , см. Еремина Н.В., Казей В.И., Чуринов А.А., Фомина Т.И., Ермолаева Л.А., Неупокоева О.В., Васильева Н.В., Богомолова Т.С., Выборнова И.В., Босак И.А., Елинов Н.П., Пурмаль А.А., Рыдкина Е.Б., Гурова Е.В.	1	23-28
Федотов В.П. , см. Макаруч А.А.		99
Федотова Л.П. , см. Челпаченко О.Е., Перунова Н.Б., Иванова Е.В., Андрищенко С.В., Данилова Е.И	3	13-19
Федько И.В. , см. Шилова И.В., Дмитрук С.Е.	2	151
Фельдблюм И.В. , см. Чарушина И.П., Александрова Г.А., Баландина С.Ю.	3	83-86
Фельдблюм И.В. , см. Чарушина И.П., Александрова Г.А., Баландина С.Ю.	2	31-34
Феоктистов В.А. , см. Абдулина Г.А., Ахметова С.Б., Бейсембаева Г.А., Котенева Е.Н., Сайлау Ж.	2	35
Феоктистов В.А. , см. Ахметова С.Б., Котенева Е.Н., Абдулина Г.А., Николаева А.Б., Сраулканова Б.М.	2	40
Феоктистова Н.А. , Петрукова Н.А., Климушкин Е.И., Райчищев Ю.А. Разработка антимикробных биопрепаратов на основе специфических бактериофагов	2	139
Феофанова С.Г. , см. Мелехина Ю.Э., Хостелиди С.Н., Угольникова Е.В., Шевяков М.А., Клишко Н.Н.	2	103
Филиппова Л.В. , см. Фролова Е.В., Шадривова О.В., Учеваткина А.Е., Хостелиди С.Н., Волкова А.Г., Попова М. О., Богомолова Т.С., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	140
Филиппова Л.В. , см. Фролова Е.В., Шадривова О.В., Учеваткина А.Е., Волкова А.Г., Попова М.О. Зубаровская Л.С., Зюзгин И.С., Ружинская О.С., Богомолова Т.С., Васильева Н.В., Афанасьев Б.В., Клишко Н.Н.	3	37-43
Филиппова Л.В. , Васильева Н.В., Фролова Е.В., Учеваткина А.Е., Киселева Е.П. Влияние вориконазола на взаимодействие макрофагов со штаммами <i>Scurtosoccus neoforgmans</i> разной вирулентности	2	140
Филиппова Л.В. , см. Борзова Ю.В., Хостелиди С.Н., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М., Попова М.О., Потапенко В.Г., Зюзгин И.С., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	48
Филиппова Л.В. , см. Васильева Н.В., Богомолова Т.С., Степанова А.А., Босак И.А., Выборнова И.В.	2	50
Филиппова Л.В. , см. Одинцова Т.С., Борзова Ю.В., Десятик Е.А., Чернопятова Р.М., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М., Фролова Е.В., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	110
Филиппова Ю.Н. , см. Ворошилова Т.М., Зыбина Н.Н., Савочкина Ю.А., Афиногенова А.Г., Афиногенов Г.Е.	2	54
Филоненко Е.В. , см. Петрова Л.Ю., Мусатов В.Б., Шестакова Т.И., Григорьева Л.Г.	2	113
Фищенко Е.Г. , см. Еремич В.Ф., Гасич Е.Л., Сосинович С.В., Домнич М.В., Шишкин Е.А., Нестеровская Е.И., Карпов И.А., Коломиец Н.Д.	2	68
Фищенко Р.Р. , см. Бадамшина Г.Г.	2	42
Фомина Т.И. , см. Еремина Н.В., Казей В.И., Чуринов А.А., Ермолаева Л.А., Федорова Е.П., Неупокоева О.В., Васильева Н.В., Богомолова Т.С., Выборнова И.В., Босак И.А., Елинов Н.П., Пурмаль А.А., Рыдкина Е.Б., Гурова Е.В.	1	23-28
Фролова Е.В. , см. Данилова Е.Ю., Шабашова Н.В., Полищук А.Г., Руднева М.В.	2	60
Фролова Е.В. , см. Журавлева Н.П., Елинов Н.П., Васильева Н.В., Соловьева Г.И.	2	73
Фролова Е.В. , см. Журавлева Н.П., Елинов Н.П., Васильева Н.В., Соловьева Г.И.	1	46-49
Фролова Е.В. , см. Одинцова Т.С., Борзова Ю.В., Десятик Е.А., Чернопятова Р.М., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М., Филиппова Л.В., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	110
Фролова Е.В. , см. Филиппова Л.В., Васильева Н.В., Учеваткина А.Е., Киселева Е.П.	2	140
Фролова Е.В. , Шадривова О.В., Филиппова Л.В., Учеваткина А.Е., Волкова А.Г., Попова М.О. Зубаровская Л.С., Зюзгин И.С., Ружинская О.С., Богомолова Т.С., Васильева Н.В., Афанасьев Б.В., Клишко Н.Н. Прогностическое значение иммунологических показателей у гематологических больных инвазивным аспергиллезом	3	37-43
Фролова Е.В. , Шадривова О.В., Филиппова Л.В., Учеваткина А.Е., Хостелиди С.Н., Волкова А.Г., Попова М. О., Богомолова Т.С., Васильева Н.В., Клишко Н.Н. Динамика иммунологических показателей при инвазивном аспергиллезе у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток	2	140
Фролова М.А. , см. Коноплева В.И., Евдокимова О.В., Кулешова Л.Ю., Бардина А.В., Алексеев В.В., Ершов А.Ю.	2	88
Фролова Я.Н. , см. Воронина Н.А., Харсеева Г.Г., Гасретова Т.Д.	2	53
Фролова Я.Н. , Харсеева Г.Г., Миронов А.Ю., Зленко Д.М., Воробьева Е.Н., Петров А.В. Биологические свойства <i>Corynebacterium diphtheriae</i> tox+ в составе биоплёнки	2	141
Халдеева Е.В. , Лисовская С.А., Глушко Н.И., Паршаков В.Р. Грибы-биодеструкторы старинных кирпичных зданий Казани	2	141
Халдеева Е.В. , см. Баязитова А.А., Глушко Н.И.	2	4
Халдеева Е.В. , см. Глушко Н.И., Лисовская С.А., Паршаков В.Р., Баязитова А.А.	2	56
Халдеева Е.В. , см. Лисовская С.А., Глушко Н.И.	2	98
Хараева З.Ф. , Мустафаев М.Ш., Мустафаева Ф.М. Микробиологические особенности дентального периимплантита	2	142
Харитонов М.А. , см. Жоголев С.Д., Огарков П.И., Жоголев К.Д., Сбойчаков В.Б., Иванов В.В., Иванников Ю.Г., Удальцов О.Е.	2	72
Харитонов М.А. , см. Жоголев С.Д., Огарков П.И., Жоголев К.Д., Сбойчаков В.Б., Иванов В.В., Иванников Ю.Г., Удальцов О.Е.	2	72
Харитонов М.А. , см. Жоголев К.Д., Жоголев С.Д., Огарков П.И., Сбойчаков В.Б., Иванников Ю.Г., Иванов А.М., Иванов В.В., Криворучко А.Б., Удальцов О.Е.	2	71
Харитонов М.А. , см. Жоголев К.Д., Жоголев С.Д., Огарков П.И., Сбойчаков В.Б., Иванников Ю.Г., Иванов А.М., Иванов В.В., Криворучко А.Б., Удальцов О.Е.	2	71
Харсеева Г.Г. , Воронина Н.А. <i>Corynebacterium non diphtheriae</i> : идентификация, свойства, роль в патологии	2	142
Харсеева Г.Г. , см. Воронина Н.А., Фролова Я.Н., Гасретова Т.Д.	2	53
Харсеева Г.Г. , см. Фролова Я.Н., Миронов А.Ю., Зленко Д.М., Воробьева Е.Н., Петров А.В.	2	141
Харченко Е.П. О возможности прогнозирования пандемий гриппа	2	143
Хасанова Г.Р. , см. Степанова Е.Ю., Шахбазова Е.Н., Жадько Е.Н., Котляр Е.Ю., Захарова О.С., Килина Л.Н., Нагимова Ф.И., Галиуллин Н.И.	2	133
Хачуков К.Х. , см. Савельева И.В., Куличенко А.Н., Савельев В.Н., Савельева Е.И., Бабеныхев Б.В., Антоненко А.Д., Васильева О.В.	2	121
Хисматуллина З.Р. , см. Мухаммадеева О.Р., Медведев Ю.А., Фархутдинов Р.Р., Петрова И.В.	1	14-17
Хомич Ю.С. , см. Самышкина Н.Е., Бурмистрова А.Л., Бахарева Л.И.	2	123
Хомутенко И.А. , см. Зыкова Т.А., Богомолова О.А., Шевченко А.Н.	2	77
Хостелиди С.Н. , см. Десятик Е.А., Шадривова О.В., Игнатъева С.М., Богомолова Т.С., Попова М.О., Зубаровская Л.С., Волкова А.Г., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	62
Хостелиди С.Н. , см. Клишко Н.Н., Козлова Я.И., Шадривова О.В., Борзова Ю.В.	1	3-8

Хостелиди С.Н. , см. Мелехина Ю.Э., Угольников Е.В., Феофанова С.Г., Шевяков М.А., Клишко Н.Н.	2	103
Хостелиди С.Н. , см. Фролова Е.В., Шадривова О.В., Филиппова Л.В., Учеваткина А.Е., Волкова А.Г., Попова М. О., Богомолова Т.С., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	140
Хостелиди С.Н. , см. Шагдильева Е.В., Рауш Е.Р., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М., Клишко Н.Н.	2	147
Хостелиди С.Н. , см. Шагдильева Е.В., Сатурнов А.В., Рауш Е.Р., Богомолова Т.С., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	147
Хостелиди С.Н. , Мелехина Ю.Э., Горностаев Д.А., Семелев В.Н., Богомолова Т.С., Клишко Н.Н. Случай успешного лечения редкого микоза лёгких, вызванного <i>Ascreptomium spp.</i> , у пациента с острым миелобластным лейкозом	2	143
Хостелиди С.Н. , Мелехина Ю.Э., Горностаев Д.А., Семелев В.Н., Богомолова Т.С., Тыренко В.В., Клишко Н.Н. Случай успешного лечения редкого микоза лёгких, вызванного <i>Ascreptomium spp.</i> , у пациента с острым миелобластным лейкозом (М4Э0)	3	32-36
Хостелиди С.Н. , Попова М.О., Волкова А.Г., Богомолова Т.С., Климович А.В., Подольцева Э.И., Белогурова М.Б., Медведева Н.В., Колбин А.С., Бойченко Э.Г., Зюзгин И.С., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В., Клишко Н.Н. Особенности диагностики и лечения мукороза в Санкт-Петербурге в 2010-2012 гг.	2	144
Хостелиди С.Н. , см. Борзова Ю.В., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М., Филиппова Л.В., Попова М.О., Потапенко В.Г., Зюзгин И.С., Зубаровская Н.И., Афанасьев Б.В., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	48
Хостелиди С.Н. , см. Десятник Е.А., Шадривова О.В., Борзова Ю.В., Чернопятова Р.М., Игнатъева С.М., Богомолова Т.С., Волкова А.Г., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	62
Хостелиди С.Н. , см. Игнатъева С.М., Богомолова Т.С., Спиридонова В.А., Борзова Ю.В., Шадривова О.В., Десятник Е.А., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	79
Хостелиди С.Н. , см. Сорокина М.М., Сатурнов А.В., Шагдильева Е.В., Богомолова Т.С., Рауш Е.Р., Выборнова И.В., Мирзабалаева А.К., Клишко Н.Н.	2	131
Хостелиди С.Н. , см. Шадривова О.В., Десятник Е.А., Борзова Ю.В., Волкова А.Г., Попова М.О., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М., Чернопятова Р.М., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	148
Хостелиди С.Н. , Шагдильева Е.В., Сорокина М.М., Мелехина Ю.Э., Сатурнов А.В., Такуев Е.К., Ямов Л.В., Рауш Е.Р., Богомолова Т.С., Выборнова И.В., Мирзабалаева А.К., Клишко Н.Н. Случай успешного лечения кандидозного перитонита (возбудитель – <i>Candida albicans</i>) у пациентки с острым панкреонекрозом	3	26-31
Хостелиди С.Н. , Шадривова О.В., Борзова Ю.В., Десятник Е.А., Попова М.О., Волкова А.Г., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М., Зюзгин И.С., Колбин А.С., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В., Васильева Н.В., Клишко Н.Н. Диагностика и лечение инвазивного аспергиллеза в сочетании с другими инвазивными микозами у гематологических и онкологических больных в Санкт-Петербурге	2	144
Хохлова О.Е. , см. Перьянова О.В., Алабушева А.В., Еремеева О.Г., Боброва О.П.	2	112
Храмов М.В. , см. Домотенко Л.В., Подкопаев Я.В., Морозова Т.П., Акимова Н.А., Шепелин А.П.	2	64
Царуева Т.В. , см. Саидов М.С., Джалилов Х.М.Н., Аджиева Р.К., Саидова Б.М., Юсупова М.Т.	2	122
Ценева Г.Я. , см. Краева Л.А., Беспалова Г.И.	2	91
Цурупа Е. Н. , см. Котрехова Л.П., Разнатовский К.И., Вашкевич А.А.	2	90
Цурупа Е.Н. , см. Котрехова Л.П., Разнатовский К.И., Богданова Т.В., Вашкевич А.А.	2	90
Цурупа Е.Н. , см. Новикова Н.В., Котрехова Л.П., Разнатовский К.И., Богданова Т.В., Чилина Г.А., Вашкевич А.А., Резцова П.А.	2	109
Чапленко Т.Н. , см. Лазуткина Е.Л., Лазаренко Л.Л., Ландышев Ю.С., Базилевич А.Ю., Бардов В.С.	2	97
Чаркова А.Р. , см. Червинец А.В., Авдеенкова Т.А., Трошин А.В.	2	146
Чаркова А.Р. , Червинец Ю.В., Червинец В.М. Особенности микробиоценоза влагалища у клинически здоровых женщин репродуктивного возраста	2	145
Чарушина И.П. , см. Баландина С.Ю., Александрова Г.А.	2	42
Чарушина И.П. , Фельдблюм И.В., Александрова Г.А., Баландина С.Ю. Сравнительная оценка интенсивности контаминации объектов внешней среды инфекционным стационара различными микромицетами	2	31-34
Чарушина И.П. , Фельдблюм И.В., Александрова Г.А., Баландина С.Ю. Сравнительная оценка контаминации микромицетами объектов больничной среды отделений реанимации и интенсивной терапии инфекционного и хирургического стационаров	3	83-86
Чеботкевич В.Н. , Бессмельцев С.С., Бурyleв В.В., Кайтанджан Е.И., Стижак Н.П. Диагностика инфекционных осложнений у больных гемобластозами	2	145
Чеботкевич В.Н. , см. Стижак Н.П., Кайтанджан Е.И., Щетинкина Е.Е.	2	133
Челпаченко О.Е. , Перунова Н.Б., Иванова Е.В., Андрищенко С.В., Данилова Е.И., Федотова Л.П. Микробиологические аспекты антимикотической фитотерапии (обзор)	3	13-19
Червинец А.В. , см. Беляева Е.А., Червинец Ю.В., Червинец В.М., Трошин А.В., Пятова А.И., Матлаева А.С.	2	45
Червинец А.В. , Чаркова А.Р., Авдеенкова Т.А., Трошин А.В. Микробиоценоз полости рта крыс в условиях резекции щитовидной железы	2	146
Червинец В.М. , Алексеева Ю.А., Самоукина А.М., Михайлова Е.С., Макаева Н.В. Микробиологический мониторинг слюны и кала у клинически здоровых подростков	2	146
Червинец В.М. , см. Беляева Е.А., Червинец Ю.В., Червинец А.В., Трошин А.В., Пятова А.И., Матлаева А.С.	2	45
Червинец В.М. , см. Чаркова А.Р., Червинец Ю.В.	2	145
Червинец Ю.В. , см. Беляева Е.А., Червинец В.М., Червинец А.В., Трошин А.В., Пятова А.И., Матлаева А.С.	2	45
Червинец Ю.В. , см. Чаркова А.Р., Червинец В.М.	2	145
Чернопятова Р.М. , см. Десятник Е.А., Шадривова О.В., Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В., Игнатъева С.М., Богомолова Т.С., Волкова А.Г., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	62
Чернопятова Р.М. , см. Мелехина Ю.Э., Борзова Ю.В., Асламазова Н.А., Богомолова Т.С., Клишко Н.Н.	2	102
Чернопятова Р.М. , см. Шадривова О.В., Десятник Е.А., Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В., Волкова А.Г., Попова М.О., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	148
Чернопятова Р.М. , см. Козлова О.П., Асламазова Н.А., Мирзабалаева А.К., Клишко Н.Н.	2	87
Чернопятова Р.М. , см. Одинцова Т.С., Борзова Ю.В., Десятник Е.А., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М., Фролова Е.В., Филиппова Л.В., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	110
Чернопятова Р.М. , см. Степанова А.А., Васильева Н.В., Аравийский Р.А., Борзова Ю.В., Десятник Е.А., Клишко Н.Н.	3	70-79
Черноусова Л.Н. , см. Кирьянов С.А., Левина Т.А., Макарова Н.Ю., Смирнова Т.А., Ларионова Е.Е., Собкин А.Л., Соборникова О.Э., Суслов А.П., Нестеренко В.Г.	2	85
Чесноков В.А. , см. Чеснокова М.Г., Стафеев А.А.	2	146
Чеснокова М.Г. , Чесноков В.А., Стафеев А.А. Биодеструкция материалов зубных протезов	2	146
Чилина Г.А. , см. Ацапкина А.А., Рябинин И.А., Богомолова Т.С., Васильева Н.В.	2	41
Чилина Г.А. , см. Медведева Т.В., Богомолова Т.С.	2	101
Чилина Г.А. , см. Доршакова Е.В., Павлова И.Э., Богомолова Т.С., Васильева Н.В.	3	87-90
Чилина Г.А. , см. Новикова Н.В., Котрехова Л.П., Разнатовский К.И., Богданова Т.В., Вашкевич А.А., Цурупа Е.Н., Резцова П.А.	2	109
Чилина Г.А. , см. Рябинин И.А.	2	120
Чилина Г.А. , см. Рябинин И.А., Богомолова Т.С., Михайлова Ю.В.	4	26-31
Чилина Г.А. , см. Рябинин И.А., Васильева Н.В., Богомолова Т.С., Михайлова Ю.В.	1	50-56
Чистяков Д.Б. , см. Дарьина М.Г., Мовчан К.Н., Алборов А.Х., Савушкин Ю.Н., Сомов М.В.	2	61
Чистяков Д.Б. , см. Светличная Ю.С., Мовчан К.Н., Дарьина М.Г., Сомов М.В.	2	125
Чубукова О.А. , см. Саперкин Н.В., Широкова И.Ю., Сергеева А.В., Алексеева И.Г.	2	124
Чубукова О.А. , см. Сергеева А.В.	2	126
Чулковская А.Л. , см. Клемина А.Д., Гончаренко А.А., Гарасько Е.В.	2	85
Чурин А.А. , см. Еремина Н.В., Казей В.И., Фомина Т.И., Ермолаева Л.А., Федорова Е.П., Неупокоева О.В., Васильева Н.В., Богомолова Т.С., Выборнова И.В., Босак И.А., Елинов Н.П., Пурмаль А.А., Рыдкина Е.Б., Гурова Е.В.	1	23-28

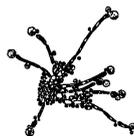
Чуркина И.В. , см. Корноухова Л.А., Баранцевич Н.Е., Иванова Л.В., Эмануэль В.Л., Шварц А.Л., Баранцевич Е.П.	2	89
Шабанова В.В. , см. Божкова С.А., Краснова М.В., Полякова Е.М., Рукина А.Н.	2	46
Шабашова Н.В. , см. Данилова Е.Ю., Фролова Е.В., Полищук А.Г., Руднева М.В.	2	60
Шагдилеева Е.В. , см. Сорокина М.М., Сатурнов А.В., Хостелиди С.Н., Богомолова Т.С., Рауш Е.Р., Выборнова И.В., Мирзабалаева А.К., Клишко Н.Н.	2	131
Шагдилеева Е.В. , см. Хостелиди С.Н., Сорокина М.М., Мелехина Ю.Э., Сатурнов А.В., Такуев Е.К., Ямов Л.В., Рауш Е.Р., Богомолова Т.С., Выборнова И.В., Мирзабалаева А.К., Клишко Н.Н.	3	26-31
Шагдилеева Е.В. , Хостелиди С.Н., Рауш Е.Р., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М., Клишко Н.Н. Случаи микст-микозов (инвазивных кандидоза и аспергиллеза) у гематологических больных	2	147
Шагдилеева Е.В. , Хостелиди С.Н., Сатурнов А.В., Рауш Е.Р., Богомолова Т.С., Васильева Н.В., Клишко Н.Н. Инвазивный кандидоз на отделениях реанимации и интенсивной терапии Ленинградской областной клинической больницы	2	147
Шадринова О.В. , см. Десятки Е.А., Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В., Чернопяткова Р.М., Игнатъева С.М., Богомолова Т.С., Волкова А.Г., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	62
Шадринова О.В. , см. Десятки Е.А., Хостелиди С.Н., Игнатъева С.М., Богомолова Т.С., Попова М.О., Зубаровская Л.С., Волкова А.Г., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	62
Шадринова О.В. , см. Игнатъева С.М., Богомолова Т.С., Спиридонова В.А., Борзова Ю.В., Хостелиди С.Н., Десятки Е.А., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	79
Шадринова О.В. , см. Клишко Н.Н., Козлова Я.И., Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В.	1	3-8
Шадринова О.В. , см. Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В., Десятки Е.А., Попова М.О., Волкова А.Г., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М., Зюзгин И.С., Колбин А.С., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	144
Шадринова О.В. , Десятки Е.А., Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В., Волкова А.Г., Попова М.О., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М., Чернопяткова Р.М., Васильева Н.В., Клишко Н.Н. Инвазивный аспергиллез у гематологических пациентов	2	148
Шадринова О.В. , см. Фролова Е.В., Филиппова Л.В., Учеваткина А.Е., Хостелиди С.Н., Волкова А.Г., Попова М.О., Богомолова Т.С., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.	2	140
Шадринова О.В. , см. Фролова Е.В., Филиппова Л.В., Учеваткина А.Е., Волкова А.Г., Попова М.О. Зубаровская Л.С., Зюзгин И.С., Ружинская О.С., Богомолова Т.С., Васильева Н.В., Афанасьев Б.В., Клишко Н.Н.	3	37-43
Шадрин Г.Б. , см. Кунельская В.Я., Мачулин А.И.	2	95
Шадрин Г.Б. , см. Кунельская В.Я., Романенко С.Г., Красникова Д.И., Андреевская О.А.	2	94
Шадрин Г.Б. , см. Кунельская В.Я.	2	94
Шалаяпина Н.А. , Любимова А.В., Зубаровская Л.С., Вавилов В.Н., Аверьянова М.Ю. Преобладание инфицирования ванкомицин-резистентными энтерококками в отделениях разного профиля	2	149
Шанаева Е.А. , см. Волошина О.А., Гуськова Е.Н.	2	53
Шаповалова Г.А. , см. Кременчуцкий Г.Н., Степанский Д.А., Турлюн С.А., Крушинская Т.Ю., Юргель Л.Г.	2	91
Шаров Т.Н. , см. Маркин А.М., Вьючнова Н.В., Викторов Д.В., Антонов В.А.	2	101
Шаров Т.Н. , см. Вьючнова Н.В., Спиридонов В.А., Гришина М.А., Маркин А.М., Антонов В.А.	1	36-39
Шаров Т.Н. , см. Вьючнова Н.В., Спиридонов В.А., Маркин А.М.	2	55
Шаталов А.А. , см. Шаталова О.В., Смушева О.Н., Маслаков А.С.	2	150
Шаталова Е.В. , Жилыева Л.В., Ефремова Н.Н. Иммунологические аспекты при Candida-бактериальной инфекции у иммуносупрессированных животных	2	149
Шаталова О.В. , см. Смушева О.Н., Камышова Д.А.	2	129
Шаталова О.В. , Смушева О.Н., Маслаков А.С., Шаталов А.А. Антимикробная терапия трофических язв	2	150
Шахбазова Е.Н. , Жадько Е.Н., Котляр Е.Ю., Захарова О.С., Килина Л.Н., Нагимова Ф.И., Галиуллин Н.И. Лабораторная диагностика криптококкоза в республиканском центре по профилактике и борьбе со СПИД и другими инфекционными заболеваниями в городе Казани	3	66-69
Шахбазова Е.Н. , см. Степанова Е.Ю., Жадько Е.Н., Котляр Е.Ю., Захарова О.С., Хасанова Г.Р., Килина Л.Н., Нагимова Ф.И., Галиуллин Н.И.	2	133
Шварц А.Л. , см. Корноухова Л.А., Баранцевич Н.Е., Иванова Л.В., Чуркина И.В., Эмануэль В.Л., Баранцевич Е.П.	2	89
Шевченко А.Н. , см. Зыкова Т.А., Богомолова О.А., Хомутенко И.А.	2	77
Шевяков М.А. , см. Мелехина Ю.Э., Хостелиди С.Н., Угольников Е.В., Феофанова С.Г., Клишко Н.Н.	2	103
Шевяков М.А. , Климович Н.С., Юкина С.И., Васильева Н.В. Перспективы пробиотиков в лечении кандидоза слизистых оболочек	2	150
Шевяков М.А. , см. Серкова М.Ю., Ткаченко Е.И., Авалуева Е.Б., Орлов С.В., Иванов С.В.	4	8-12
Шевяков М.А. , см. Климович Н.С., Оришак Е.А., Васильева Н.В.	2	86
Шепелин А.П. Современное состояние и тенденции в нормативно-правовом регулировании производства и применения препаратов для диагностики инфекционных болезней	2	150
Шепелин А.П. , см. Домотенко Л.В., Подкопаев Я.В., Морозова Т.П., Акимова Н.А., Храмов М.В., Шепелин А.П., см. Полосенко О.В.	2	64
Шепелин А.П. , см. Петрова Л.Ю., Мусатов В.Б., Григорьева Л.Г., Филоненко Е.В.	2	114
Шестакова Т.И. , см. Петрова Л.Ю., Мусатов В.Б., Григорьева Л.Г., Филоненко Е.В.	2	113
Шилова И.В. , Федько И.В., Дмитрук С.Е. Антифунгальные свойства экстрактов растений Сибири	2	151
Шимицу К. , см. Ямагучи М., Кавамото С., Степанова А.А., Васильева Н.В.	1	29-35
Шимицу К. , см. Ямагучи М., Кавамото С., Степанова А.А., Васильева Н.В.	2	153
Шимицу К. , см. Ямагучи М., Кавамото С., Степанова А.А., Васильева Н.В.	4	13-18
Широкова И.Ю. , Ковалишенина О.В. Роль Staphylococcus в этиологии инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи	2	151
Широкова И.Ю. , см. Саперкин Н.В., Сергеева А.В., Чубукова О.А., Алексеева И.Г.	2	124
Шишкин Е.А. , см. Еремин В.Ф., Гасич Е.Л., Сосинович С.В., Домнич М.В., Нестеровская Е.И., Фисенко Е.Г., Карпов И.А., Коломиец Н.Д.	2	68
Шнейдер Ю.А. , Каримова Е.В., Смирнова И.П., Приходько Ю.Н. Оценка ингибирующей способности L-лизин-α-оксидазы – фермента гриба Trichoderma harzianum Rifai в отношении вируса кольцевой пятнистости табака	2	152
Шнейдер Ю.А. , см. Каримова Е.В., Смирнова И.П., Березов Т.Т.	2	83
Шоныхбаева С.С. , см. Байдуйсенова А.У., Байдуйсенова А.Г., Алмагамбетов К.Х.	2	42
Шпынов С.Н. , см. Кумпан Л.В., Самойленко И.Е., Решетников Т.А., Рудаков Н.В.	2	95
Шрамко П.А. , см. Низова А.В., Грищенко Н.С., Рудницкая Т.И., Кобзева Е.И., Потапов В.Д.	2	106
Шурлицкая О.А. , см. Долго-Сабурова Ю.В., Мирзабалаева А.К., Жорж О.Н., Выборнова И.В., Богомолова Т.С.	2	63
Щедрина Н.А. , см. Карцев В.В., Галынкин В.А., Сибирцев В.С.	2	84
Щербак О.Н. , Андреева И.Д., Казмирчук В.В. Антифунгальная активность 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(2'-метоксифенил)-5Н-пиридо[4,3':5,6]пириано[2,3-d]пиримидин-4-илсульфанил) ацетамида	2	152
Щетинкина Е.Е. , см. Стижак Н.П., Кайтанджан Е.И., Чеботкевич В.Н.	2	133
Элмигер Р. , см. Прангхофер С., Зумштейн М., Де Респинес С., Боссхард П.П.	2	117
Эльгорт Д.А. , см. Ярош Л.В., Семененко Т.А., Никитина Г.Ю., Баженов А.И., Клейменов Д.А., Годков М.А., Суслев А.П.	2	154
Эмануэль В.Л. , см. Корноухова Л.А., Баранцевич Н.Е., Иванова Л.В., Чуркина И.В., Шварц А.Л., Баранцевич Е.П.	2	89
Юкина С.И. , см. Шевяков М.А., Климович Н.С., Васильева Н.В.	2	150
Юргель Л.Г. , см. Кременчуцкий Г.Н., Степанский Д.А., Турлюн С.А., Крушинская Т.Ю., Шаповалова Г.А.	2	91
Юсупова М.Т. , см. Саидов М.С., Джалилов Х.М.Н., Царуева Т.В., Аджиева Р.К., Саидова Б.М.	2	122
Юцковский А.Д. , Кулагина Л.М., Паулов О.И. К опыту работы микологического центра ГАУЗ ККВД г. Владивостока	2	153
Якушев Р.М. , см. Карпунина Т.И., Бусырев Ю.Б., Николаева Н.В., Якушева Д.Э.	2	83
Якушева Д.Э. , см. Карпунина Т.И., Бусырев Ю.Б., Николаева Н.В., Якушев Р.М.	2	83

Ямагучи М., Шимицу К., Кавамото С., Степанова А.А., Васильева Н.В. Динамика клеточных компонентов в ходе почкования дрожжевых клеток <i>Cryptococcus albidus</i>	1	29-35
Ямагучи М., Шимицу К., Кавамото С., Степанова А.А., Васильева Н.В. Электронномикроскопическое исследование материнской клетки <i>Rhodotorula minuta</i>	2	153
Ямагучи М., Шимицу К., Кавамото С., Степанова А.А., Васильева Н.В. Ультраструктурное исследование клеточных компонентов в ходе почкования <i>Malassezia pachydermatis</i>	4	13-18
Ямов Л.В., см. Хостелиди С.Н., Шагдилеева Е.В., Сорокина М.М., Мелехина Ю.Э., Сатурнов А.В., Такуев Е.К., Рауш Е.Р., Богомолова Т.С., Выборнова И.В., Мирзабалаева А.К., Клишко Н.Н.	3	26-31
Янковская Г.В., см. Куцевалова О.Ю., Аствацатурьян Е.И.	2	97
Янковская Г.В., см. Куцевалова О.Ю., Аствацатурьян Е.И., Махно Ю.Э., Аблякимова Л.Х.	2	97
Ярош Л.В., Семенов Т.А., Никитина Г.Ю., Баженов А.И., Эльгорт Д.А., Клейменов Д.А., Годков М.А., Суслов А.П. Серологические свойства HBsAg и мутации в S-гене	2	154
Ясная Е.С., см. Савельев С.И., Зубчонок Н.В., Богданова Т.Ю.	2	120

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ ПО КЛЮЧЕВЫМ СЛОВАМ ТОМ 16 (2014), №№ 1-4

- A. niger*, №1, стр. 9
Acetoniium spp., №3, стр. 32
Aspergillus persii, №3, стр. 3
Aspergillus, №1, стр. 50
A. tanneri, №3, стр. 3
 активность прорастания спор, №1, стр. 46
 актиномикоз, актиномицеты, №3, стр. 44
 аллергопродуцент, №1, стр. 46
 альвеоскопия, №1, стр. 9
 амикацин, №3, стр.22
 анаэробная инфекция, №3, стр. 44
 антигрибковая терапия, №3, стр. 13
 антимиотики, №3, стр. 20; №3, стр. 66
 антимиотическая профилактика, №3, стр. 26
 антимиотические компоненты растений, №3, стр. 13
 антиоксидантная активность, №3, стр. 80
 антифунгальная терапия, №3, стр. 37
 аспергиллез, №2, стр. 9; №3, стр. 20; №3, стр. 70
 аспергиллема, аспергиллы, №2, стр. 26
 базидиальные грибы, №2, стр. 15
 базидиомицеты, №3, стр. 80
 биодеструкция, №3, стр. 87
 биоиндикация почв, №3, стр.38
 биологические свойства, №3, стр. 91
 биопленки, №3, стр.32; №3, стр.46
 биоциды, №3, стр. 87
 бластомикоз, №3, стр. 3
 ВИЧ-инфекция, №2, стр. 31; №3, стр. 66;
 внутривидовое типирование, №1, стр. 50
 вориконозол, №3, стр. 32
 гемобластоз, №3, стр. 37
 гиперингибирующая активность, №1, стр. 40
 гистоплазмоз, №3, стр. 3
 глубинное культивирование, №3, стр. 80
 двусторонний синусит, №2, стр. 26
 деление клеток, №1, стр. 29
 дерматовенерология, №3, стр. 59
 диагностика, №1, стр. 9
 динамика компонентов клетки, №1, стр. 29
 ДНК-сиквенирование, №2, стр. 9
 дрожжевой полисахарид, №3, стр.22
 замораживание-замещение, №1, стр. 29; №3, стр. 13
in vitro, №3, стр. 13; №3, стр.32
 изменчивость, №3, стр.26
 иммунный ответ, №3, стр. 37
 инвазивные микозы, №3, стр. 26
 инвазивный аспергиллез, №1, стр. 9; №3, стр. 3; №3, стр. 37
 интеллектуальные системы, №3, стр. 59
 интенсивность контаминации, №2, стр. 31
 инфекционный процесс, №3, стр. 91
 инфекционный стационар, №2, стр. 31
Candida albicans, №3, стр. 26; №3, стр. 91
Candida species, №3, стр.32; №3, стр.46
 CBLO100, №1, стр. 23
Coccidioides spp., №1, стр. 36
Cryptococcus albidus, №1, стр. 29
Cryptococcus, №3, стр. 19
 кандидозный перитонит, №3, стр. 26
 катетер-ассоциированные инфекции, №3, стр.32; №3, стр.46
 киллер-токсин, №3, стр. 19
 кишечная микробиота, №3, стр. 8
 кокцидиоидомикоз, №3, стр. 3
 колония, №3, стр.26
 комплексное клинико-социальное исследование, №1, стр. 18
 контаминация, №3, стр. 83
 конфокальная лазерная эндомикроскопия (КЛЭМ), №1, стр. 9
 криптококкоз внелегочный, №3, стр. 66
 легкие человека, №3, стр. 70
 лекарственные растения, №3, стр. 13
 люминол-индуцированная хемилюминесценция, №1, стр. 14
Malassezia pachydermatis, №3, стр. 13
 MALDI-TOF-масс-спектрометрия, №1, стр. 50
 масс-спектрометрия микробных маркеров, №3, стр. 8
 медицина, №3, стр. 59
 микозы стоп, №1, стр. 18
 микозы, №1, стр. 3; №3, стр. 13
 микотическая пневмония, №3, стр. 32
 микотические заболевания, №1, стр. 3
 микотоксины, №3, стр. 20
 микроцин, №3, стр. 19
 микро- и макроскопические характеристики видов, №3, стр. 3
 микромицеты, №3, стр.38; №3, стр. 83
 микромицеты-биодеструкторы, №3, стр.41
 микроскопическое и культуральное исследование, №3, стр. 51
 мицелий, №3, стр. 80
 морфология, №2, стр. 26
Neosartorya, №2, стр. 9; №3, стр. 20
 номенклатура, №3, стр. 3
 одонтогенный синусит, №2, стр. 26
 онихомикоз, №1, стр. 18; №3, стр. 3

- острая токсичность, №1, стр. 23; №3, стр.22
острый миелобластный лейкоз, №3, стр. 32
острый панкреонекроз, №3, стр. 26
Piptoporus betulinus, №1, стр. 40
паракокцидиоидомикоз, №3, стр. 3
патогенные вирусы, №2, стр. 15
плесневые и дрожжевые микромицеты, №2, стр. 31
полимерный комплекс амикацина, №3, стр.22
почкование, №3, стр. 13
препараты пенициллиновой группы, №3, стр. 44
природные субстраты, №3, стр.41
протеом, №1, стр. 50
противовирусная активность, №2, стр. 15
противомикробная активность, №3, стр.22
противоплесневые препараты, №1, стр. 40
рак легкого, №3, стр. 8
ОРИТ хирургического и инфекционного профиля, №3, стр. 83
резистентность, №3, стр.46
световая и электронная микроскопия, №3, стр. 70
сканирующая электронная микроскопия, №3, стр. 13; №3, стр.32
сополимер N-винил-2-пирролидон-котоновой кислоты, №3, с.22
спонтанная и индуцированная селекция, №1, стр. 46
Trametes versicolor, №1, стр. 40
таксономия, №3, стр. 3; №3, стр. 19
типичность морфологии колоний, №1, стр. 46
токсигенные, оппортунистические и аллергенные виды, №3, стр.38
трихофития зооантропонозная, №1, стр. 14
трихофития морских свинок, №1, стр. 23
ультраструктура, №1, стр. 29; №3, стр.13; №3, стр.32; №3, стр. 70;
фагоциты, №1, стр. 14
флуконазол, №3, стр. 66
«Форэкс-Хлор Дисолид», №1, стр. 36
Fomitopsis officinalis, №1, стр. 40
Fusarium javanicum var. *radicicola*, №1, стр. 46
фунгистатическое действие, №3, стр. 87
фунгицид, №3, стр. 19
фунгицидная активность, №1, стр. 40
фунгицидное действие, №3, стр. 87
химиотерапия, №3, стр. 8
хитиная активность, №1, стр. 40
хроническое гранулематозное заболевание, №3, стр. 3
целлюлазы, №3, стр.41
цитостатическая полихимиотерапия, №3, стр. 37
чувствительность к дезинфектантам, №1, стр. 36
«Экор-Форте», №1, стр. 36
экспоненциальная фаза роста, №1, стр. 29; №3, стр. 13
эпидемиология и этиология дерматомикозов, №3, стр. 51
эффективность терапии онихомикоза, №3, стр. 51



Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (СЗГМУ)
Научно-исследовательский институт медицинской микологии им. П.Н.Кашкина (НИИ ММ) СЗГМИ им. И.И. Мечникова
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.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov
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»
Пер. № 77-1396 от 20.12.1999 г. ISSN 1999-6780
Журнал включен в реферативный журнал и базы ВИНТИ.
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 СЗГМУ».
Подписано в печать 16.03.2015. Формат 60×90 1/8. Бумага офсетная. Гарнитура Times. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 10,5. Тираж 999 экз.