УСПЕХИ МЕДИЦИНСКОЙ МИКОЛОГИИ

Том XXVIII

МАТЕРИАЛЫ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ МИКОЛОГИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
Москва, 13-14 мая 2026 года

Москва
Национальная Академия Микологии
2026

ББК 28.591+51.230
УДК 576.3+582.28(083.71)+615.282.03-085
У78

Редакционная коллегия:

Бурова С.А. (главный редактор)

Сергеев А.Ю.

Касихина Е.И. (ответственный секретарь)

Кулько А.Б.

Кураков А.В.

Липницкий А.В.

Миронов А.Ю.

Харсеева Г.Г.

У78 **Успехи медицинской микологии.** – Т. 28. – М.: Национальная академия микологии. 2026. – 350 с.

ISBN 978-5-901578-48-3

В двадцатый восьмой том периодического издания «Успехи медицинской микологии» вошли материалы семи медицинских и фармацевтических секций Междисциплинарной микологической конференции, состоявшейся в Москве в мае 2026 года. «Успехи медицинской микологии» выходят с 2003 г. и реферируются в Российском индексе научного цитирования (РИНЦ) и базе данных CrossRef. Международное название журнала: Advances in Medical Mycology.

Издано в Российской Федерации в рамках программы и по рекомендации Ученого Совета Национальной академии микологии

© Национальная академия микологии, 2026

Глава I

БИОЛОГИЯ БОЛЕЗНЕТВОРНЫХ ГРИБОВ И НОВЫЕ ДАННЫЕ ПО ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗУ МИКОЗОВ

DOI: 10. 14427/amm.2026.xxviii.01

БЕЛОК С АМИЛОИДНЫМИ СВОЙСТВАМИ Bgl2p ИЗ КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ ДРОЖЖЕЙ SACCHAROMYCES CEREVISIAE: ВЫДЕЛЕНИЕ, ХАРАКТЕРИСТИКА, СОДЕРЖАНИЕ В ПРОДУКТАХ ПИТАНИЯ

Ахтямов А.Ф.[1], Аристова Д.О.[2], Калебина Т.С.[2]

[1] МГУ имени М.В. Ломоносова,

[2] Институт фармации им. А.П. Нелюбина ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Ключевую роль во взаимодействии клетки дрожжей с окружающей средой, включая организм человека, играет клеточная поверхность. Данный компартмент дрожжевой клетки состоит из плазматической мембраны, периплазматического пространства и клеточной стенки, важным компонентом которой являются белки, в частности, мажорный консервативный белок с амилоидными свойствами Bgl2p. (Kalebina et al., 2008). В последние десятилетия наблюдается увеличение амилоидозов у людей (Chiti F., Dobson C.M, 2017), при этом, развитие некоторых амилоидозов объясняют возможностью индукции этого заболевания дрожжами. Эти микроорганизмы в последнее время все чаще присутствуют в пищевой промышленности в виде продукта питания, что свидетельствует о возрастании частоты контактов клеток человека с поверхностными структурами дрожжевой клетки, в частности с амилоидными белками КС, такими как Bgl2p. При этом речь не идет о традиционном использовании дрожжей в таких процессах как пивоварение, хлебопечение и т.д. В свою очередь известно, что продукты питания напрямую влияют на экологию человека (Mondragon Portocarrero ADC, Miranda Lopez JM., 2024).

В литературе давно известен факт развития системного амилоидоза при введении мышам лиофилизированных клеток дрожжей *Candida sp* (Mann SJ, Blank F., 1975). Накапливаются данные, что и другие систематические группы дрожжей могут участвовать в развитии такого амилоидоза как болезнь Альцгеймера (Alonso et al, 2017). Значение ранее считавшегося безопасным вида *Saccharomyces cerevisiae* пересматривается с начала 2000-х годов, поскольку данный микроорганизм был обнаружен при широком спектре системных инфекций кровотока и инфекций жизненно важных органов человека (Muñoz et al, 2005). Помимо этого, в недавних работах (Meng et al., 2023; Meng et al., 2023) показано, что прионный белок Sup35 *S. cerevisiae* ускоряет развитие агрегатов а-синуклеина при инфицировании назальной полости трансгенных мышей, а белок Ure2p этого же микроорганизма способствует фибриллизации Tau белка млекопитающего. Исследование, которое было выполнено в нашей лаборатории, показало, что белок Bgl2p *S.cerevisiae* может рассматриваться как индуктор процесса фибриллообразования с участием инсулина (Прозоров и др., 2023). Таким образом, в последнее время накапливается все большее количество данных об индукции амилоидозов в организме млекопитающих белками дрожжей *S. cerevisiae*. Bgl2p является обильной составляющей поверхности клетки данного микроорганизма и потенциально способен иметь высокую частоту контактов с белками клеток млекопитающих, в том числе человека. Растущая тенденция использования клеток дрожжей в качестве

самостоятельного продукта питания приводит к вопросу о содержании в них белка с амилоидными свойствами Bgl2p.

В докладе будут представлены новые данные, характеризующие способность белка Bgl2p образовывать высокомолекулярные агрегаты, а также сведения о его содержании в продуктах питания. Будет охарактеризована способность этого белка накапливаться во внешней среде в различных, в том числе стрессовых, условиях. В данном исследовании использовались методы электронной микроскопии и вестерн-блот анализа.

Полученные результаты развивают представления касательно амилоидных свойств белков КС и их возможного воздействия на организм человека.

Список литературы

1. Kalebina TS, Plotnikova TA, Gorkovskii AA et al. Amyloid-like properties of Saccharomyces cerevisiae cell wall glucantransferase Bgl2p: prediction and experimental evidences. Prion. 2008 Apr-Jun;2(2):91-6. doi: 10.4161/pri.2.2.6645. Epub 2008 Apr 18. PMID: 19098439; PMCID: PMC2634524.
2. Chiti F., Dobson C.M. Protein Misfolding, Amyloid Formation, and Human Disease: A Summary of Progress Over the Last Decade. Annu Rev Biochem 2017, 86: 27-68. doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-045115.
3. Mondragon Portocarrero ADC, Miranda Lopez JM. Food Environment and Its Effects on Human Nutrition and Health. Nutrients. 2024 Jun 1;16(11):1733. doi: 10.3390/nu16111733. PMID: 38892666; PMCID: PMC11174789.
4. Mann SJ, Blank F. Systemic amyloidosis in mice inoculated with lyophilized Candida cells. Infect Immun. 1975 Jun;11(6):1371-4. doi: 10.1128/iai.11.6.1371-1374.1975. PMID: 49301; PMCID: PMC415224.
5. Alonso R, Pisa D, Aguado B, Carrasco L. Identification of Fungal Species in Brain Tissue from Alzheimer's Disease by Next-Generation Sequencing. J Alzheimers Dis. 2017;58(1):55-67. doi: 10.3233/JAD-170058. PMID: 28387676.
6. Muñoz P, Bouza E, Cuenca-Estrella M et al. Saccharomyces cerevisiae fungemia: an emerging infectious disease. Clin Infect Dis. 2005 Jun 1;40(11):1625-34. doi: 10.1086/429916. Epub 2005 Apr 25. PMID: 15889360.
7. Meng L, Liu C, Li Y et al. The yeast prion protein Sup35 initiates a-synuclein pathology in mouse models of Parkinson's disease. Sci Adv. 2023 Nov 3;9(44):eadj1092. doi: 10.1126/sciadv.adj1092. Epub 2023 Nov 1. PMID: 37910610; PMCID: PMC10619926.
8. Meng L, Liu C, Liu M et al. The yeast protein Ure2p triggers Tau pathology in a mouse model of tauopathy. Cell Rep. 2023 Nov 28;42(11):113342. doi: 10.1016/j.celrep.2023.113342. Epub 2023 Oct 31. PMID: 37897723.
9. Прозоров М.А., Рекстина В.В., Кудряшова И.Б. и соавт. Формирование b-структур и фибриллярных ассоциатов молекулами инсулина НовоРапид в присутствии клеточных стенок дрожжей Saccharomyces cerevisiae. Иммунопатология, аллергол, инфектол. 2023; 3:60-65. DOI: 10.14427/jipai.2023.3.60

ПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ИЗОЛЯТОВ, МИКРОСИМБИОЦЕНОЗА ЖЕНСКОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ТРАКТА ПРИ ЭУБИОЗЕ И КАНДИДОЗНОМ ДИСБИОЗЕ

Барышникова Н.В., Николенко М.В., Сивкова Д.С., Тетерина Е.А.

Тюменский государственный медицинский университет

Вопрос временной организации биологической активности микросимбионтов репродуктивного тракта женщин при эубиозе и кандидозном дисбиозе является актуальным на протяжении многих лет. Полученные данные отличаются вариативностью и многообразием выводов. Симбиотические взаимоотношения между грибами рода *Candida* бактериальной микробиотой и макроорганизмом могут существовать долгие годы [1, 2,].

Цель исследования. Изучение показателей суточной пролиферативной активности представителей нормальной микрофлоры женского репродуктивного тракта при эубиозе и кандидозном дисбиозе.

Для исследования суточной пролиферативной активности были использованы клинические изоляты выделенные из 12 биотопов женского репродуктивного тракта, состоящих из 43 культур. Биотопы по выделенному видовому составу были разделены на 2 группы: эубиоза и кандидозного дисбиоза. В первую вошли биотопы в составе микробиоты которых превалировали *Lactobacillus sp.* в количестве 106–107 КОЕ/мл. C. albicans обнаруживали в количестве 101–102 КОЕ/мл. Облигатная и факультативная анаэробная микрофлора не была обнаружена. Во второй группе *Lactobacillus sp.*, высевались в количестве 102–104 КОЕ/мл. либо отсутствовали. Ассоциативная микрофлора представлена *Escherichia coli (E. coli)., Staphylococcus aureus (S. aureus).*, *Enterococcus faecium, (E. faecium)*. Дрожжеподобные грибы *C. albicans* определялись в титре 104–106 КОЕ/мл. В эксперименте исходная концентрация микробной взвеси культуры - 0,5 ед по McFarland (MF), что соответствует 150 млн. в 1 мл. Из исходной микробной взвеси получали рабочую концентрацию микроорганизмов в растворе хлорида натрия, из которой затем производили высев на поверхность плотного питательного агара в чашки Петри. Бактерии высевали каждые 3 часа. Через 24 часа инкубации при температуре 370С подсчитывали количество колониеобразующих единиц на 1 мл (КОЕ/мл). Суточную пролиферативную активность штаммов оценивали по ОМЧ в чашках Петри. Суточную динамику пролиферативной активности *C. albicans* включало 6 контрольных точек, через каждые 4 часа проводили высев исследуемой культуры для определения ОМЧ. В работе использована исходная концентрация микробной взвеси (0,3 ед McFarland, которую получали при помощи прибора для определения мутности микробной суспензии – Densi-La-Meter фирмы Lachema (Чехия). Из исходной концентрации готовили рабочую концентрацию микробной взвеси, из которой делали высев на поверхность чашек Петри. Статистическую обработку материалов осуществляли с использованием программ: Primer of Biostatics Version 4.03 by Stanton A. Glantz,

1998; Microsoft Office Excel 2010. У всех выделенных культур наблюдалась суточная динамика пролиферативной активности. В первой группе *Lactobacillus sp.* демонстрируют циркадианные ритмы (период ритма – около 24-х часов) пролиферативной активности с пиком в 11.00 часов дня. При снижении количества *Lactobacillus sp*. и доминировании в микросимбиоценозе облигатной микрофлоры, регистрировались ультрадианные ритмы (период ритма – около 12 часов). Акрофазы отмечались, как правило, в дневное время суток. Точки минимальной активности *E.coli* и *Enterococcus sp.* были отмечены в 11:00 и 20:00, максимальной активности в 17:00. Пролиферация *Lactobacillus sp.* имела максимальный пик в 11:00 и минимальный в 02:00.

Таким образом, изучение изменений соотношения ультрадианных и циркадианных ритмов позволяет отличать патологические нарушения хроноинфраструктуры от приспособительных изменений.

Список литературы

1. Елинов Н.П., Васильева Н.В., Степанова А.А., Чилина Г.А. Candida. Кандидозы. Лабораторная диагностика.Под ред. проф. Н.П. Елинова. СПб.: Коста, 2010. 224 с.
2. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина. М.: Триада-Х, 2000. С. 9–24.

ВЛИЯНИЕ KLEBSIELLA PNEUMONIAE НА РАЗМНОЖЕНИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКУЮ ТРАНСФОРМАЦИЮ CANDIDA ALBICANS

Биканова М.Г., Марковская А.А.

Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России

Кишечный микробиом человека выполняет множество функций, направленных на поддержание гомеостаза и определяющих состояние здоровья, качество и продолжительность жизни человека [1]. Огромный видовой состав, сложные межмикробные взаимоотношения, динамичность во времени – все это делает кишечный микробиом объектом пристального изучения [1, 2]. При этом сейчас активно изучается не столько качественный и количественный состав микробиоты кишечника в норме [2] и при патологических состояниях [3], в настоящее время активно исследуются межмикробные факторы и механизмы взаимодействия микробов [3]. Как в любом сложном и многокомпонентном сообществе микроорганизмы в кишечном микробиоме вступают в разные типы симбиотических взаимоотношений – от синергизма до антагонизма. Многие факторы их взаимодействия уже известны.

Довольно часто при развитии микроэкологических нарушений в кишечнике формируется взаимосвязь между клесиеллами и грибами рода *Candida*. *Klebsiella* имеют высокие адаптационные способности к окружающей среде и к макроорганизму. Представители данного рода входят в состав факультативной

микробиоты кишечника, верхних дыхательных путей, кожи, слизистых, влагалища.

Грибы рода *Candida* являются представителями не только кишечного микробиома, их присутствие регистрируют в составе микробиоты кожи, слизистых полости рта, половых органов. В видовой структуре чаще доминирует *Candida albicans* [4,5]. Обычно они не вызывают проблем у человека при нормальном иммунном статусе. [6] Кандидоз слизистых является эндогенной инфекций, а желудочно-кишечный тракт является основным резервуаром данных микромицетов, возникает необходимость изучения характера взаимодействия грибов Candida albicans с другими представителями кишечного биотопа. [6,7]

Цель: оценка влияния *Klebsiella* pneumoniae на размножение и морфологическую трансформацию *Candida albicans*.

Материалы и методы: В экспериментах были использованы 38 штаммов грибов *C. albicans*, изолированных из кишечного микробиома ВИЧ-инфицированных детей в возрасте 25±2 месяца. В качестве условно-патогенных микроорганизмов были взяты 28 штаммов *Klebsiella pneumoniae*. На проведение исследования было получено согласие этического комитета (выписка из протокола заседания №331/к от 11.09.2024 г.) Все пациенты, включенные в исследование, подписывали информированное добровольное согласие. Изоляцию микросимбионтов проводили стандартным бактериологическим методом, идентификацию осуществляли на анализаторе VITEK 2 Compact (BioMerieux, Франция).

Оценивали влияние *K.pneumoniae* на пролиферативные свойства грибов, конструируя бактериально-грибковые консорциумы. Количество микроорганизмов разных видов в консорциуме составило по 0,5 Ед по Мак-Фарленду. Сокультивировали их в жидкой питательной среде в течение суток, затем делали посевы по Голду на среду Сабуро (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск). Для получения клебсиелл количественные высевы из бульонной ассоциации делали на среду Эндо (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск). Также оценивали влияние K. pneumoniae на морфологическую трансформацию грибов *Candida albicans,* т.е. способность формировать ростовые трубки в белковой среде.

Проверку гипотезы о нормальности распределения переменных в рассматриваемой совокупности оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Характер распределения данных не соответствовал нормальному, поэтому для статистической обработки применяли непараметрические методы оценки статистической значимости (критерий $\chi 2$ и критерия Манна-Уитни). Результаты представлены в относительных числах и в виде медианы с интерквартильным размахом - Me (25-й; 75-й). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты исследования:

У 33% детей с ВИЧ-инфекцией формировались ассоциации *K.pneumoniae* и C.albicans. Отмечали, что в этих ассоциациях грибы имели низкие

количественные уровни 2,4 (2,0; 3,2) lg КОЕ/г, а титры клебсиелл в ассоциациях достигали 7,2 (5,6; 8,1) lg КОЕ/г (p=0,001). Если же грибы выделяли в монокультурах, то их количественный уровень достигал 3,5 (2,9; 3,8) lg КОЕ/г. Отсутствие грибов в микробиоме не сказывалось на количественном уровне *K.pneumoniae*, так как в монокультурах титр клебсиелл составил 7,1 (6,6; 7,5) lg КОЕ/г. Полученные результаты позволяют предположить формирование антагонистических взаимоотношений клебсиелл и грибов, однако, опыты по наличию прямого антагонизма между этими микросимбионтами показали его отсутствие. В связи с этим нами был оценен in vitro характер влияния *K.pneumoniae.* на пролиферативные свойства и количественный уровень *C.albicans.*

Опыты in vitro по сокультивированию *K.pneumoniae* и *C.albicans* показали, что титры грибов после инкубирования с клебсиеллами составляют 2,3 (2; 2,5) lg, тогда как монокультура *C.albicans* достигала титров в 4,2 (3,1; 4,5) lg КОЕ/г (p=0,01). При совместном культивировании с клебсиеллами только 12,3% культур образовывали ростовые трубки, тогда как в монокультурах около 78% (p=0,01). С учетом полученных данных можно предположить, что при нормализации количественного уровня клебсиелл в результате коррекции микробиоты, грибы *C.albicans* будут количественно повышаться и проявлять свой патогенный потенциал. Поэтому при наличии в микробиоме ассоциации «*K.pneumoniae* + *C.albicans*» необходимо проводить контроль количественного уровня микромицетов после селективной деконтаминации условно-патогенных бактерий для решения вопроса об антифунгальной терапии. При лабораторной диагностике кандидомикозов необходимо учитывать, что тест на «ростовые трубки» для видовой идентификации *C.albicans* в присутствии K.pneumoniae имеет низкую диагностическую значимость.

Таким образом, между клебсиеллами и грибами *C.albicans* формируются антагонистические взаимоотношения. Основными факторами антагонизма K.pneumoniae по отношению к грибам являются секретируемые ингибиторы пролиферативной активности и морфологической трансформации. Полученные данные могут быть использованы для оптимизации лабораторной диагностики кандидомикозов и коррекции кишечного микробиоценоза у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Список литературы

1. Gut microbiome and health: mechanistic insights. / W.M. de Vos, H. Tilg, M. Van Hul, P.D. Cani // Gut. – 2022. - 71(5). – P. 1020-1032. doi: 10.1136/gutjnl-2021-326789.
2. Мазуркевич Р. Н. Кишечный микробиом: пространственная структура и динамика во времени / Р.Н. Мазуркевич Р. Н., Е.Н. Боброва, Т.В. Иванова // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2022. — Т. 77(3). — С. 145–158.
3. Бакулин И. Г., Серкова М. Ю. Лекарственно-микробные взаимодействия и пути коррекции ятрогенного дисбиоза кишечника. / И. Г. Бакулин, М. Ю. Серкова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.- 2022.- 207(11). – С. 26–35.

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-26-35
4. Особенности кишечной микробиоты у впервые выявленных больных туберкулезом легких с ВИЧ-инфекцией / Л. Ю. Отдушкина, А. Ю. Миронов, А.А. Марковская, Е. В. Самоделкина, Ю. В. Захарова, С. С. Афанасьев, Л. А. Леванова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2025- №1. – С. 52-58. https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-1-52-58
5. Muzaheeda, Alshehrib B. A., Rabaanc A. A, El-Masrya O. S., Acharyaf S., Alzahrania F.M. A 20-year retrospective clinical analysis of Candida infections in tertiary centre: Single-center experience. // Journal of Infection and Public Health. – 2022. – V. 15.- P. 69–74. DOI: 10.1016/j.jiph.2021.11.014.
6. Shrivastava M., Whiteway M. Candida albicans: a historical overview of investigations into an important human pathogen. / M. Shrivastava, M. Whiteway // Canadian Journal of Microbiology. - 2025. – Vol. 71. – P. 1-21. https://doi.org/10.1139/cjm-2025-0036.
7. Микробиологические свойства условно-патогенных сахаромицетов рода Candida при хронических, рецидивирующих инфекционно - воспалительных процессах (обзор литературы). / И.П. Кольцов, Н.В. Стрельникова, Е.В. Витько, Л.Г. Витько, О.Е. Савлюк // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2023. - № 1. – С. 19–26. doi: 10.34215/1609-1175-2023-1-19-26

ГРИБЫ НА МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЯХ: МАСКАХ МЕДИЦИНСКИХ

Черепахина Н.Е., Никитина М.Б., Чиркова В.Н., Гонтарева Н.В.
ВНИИ медицинской техники (ВНИИИМТ) Росздравнадзора, Москва

При исследованиях бионагрузки масок медицинских, что является обязательным условием контроля их качества как медицинских изделий, в настоящее время используется методика, изложенная в ГОСТ Р 58396-2019 Маски медицинские. Требования и методы испытаний, пункт 5.2.5.

Материалы и методы: Маску взвешивают, помещают флакон в орбитальный шейкер и встряхивают в течение 5 мин со скоростью 250 об/мин. После этапа экстракции 100 мл экстрагированной жидкости фильтруют через фильтр 0,45 мкм и помещают в чашку, содержащую триптический соевый агар (ТСА), для подсчета общего количества жизнеспособных аэробных микроорганизмов. Другие 100 мл аликвоты той же экстрагированной жидкости фильтруют тем же способом и содержимое высевают на декстрозный агар Сабуро с хлорамфениколом для подсчета грибов. Чашки инкубируют в течение трех дней при температуре 30°С и семи дней при температуре от 20°С до 25°С. Общая бионагрузка складывается из двух составляющих: бактериального компонента и количества колоний грибов, отнесенных к единице массы изделия.

Результаты и обсуждение:

ВНИИИМТ проводит исследование медицинских масок со времени пандемии COVID-19, когда вступил в силу ГОСТ Р 58396-2019. Мониторинг результатов микробиологической чистоты (бионагрузки) лаборатория

микробиологических исследований медицинских изделий ведет с 2020г..В течение этого времени наблюдаем улучшения качества медицинских изделий масок медицинских по показателю микробиологическая чистота.

Период, календарный год	Количество изделий, не отвечающих требованиям, % от исследованных	В том числе по общему превышению бионагрузки, % от исследованных	В том числе только за счет выявления грибов, % от исследованных	Количество изделий, не имеющих грибного загрязнения, % от исследованных
2020	56	11	4	0
2021	43	6	0	0
2022	21	4	0	2
2023	11	0	0	3
2024	11	0	0	3
2025	7	0	0	5

Данные правого столбца показывают, что еще слишком мала доля медицинских масок, не имеющих грибного компонента в структуре своих биозагрязнителей. В данный период времени отмечаем поступление изделий, показатель бионагрузки которых практически во всех случаях не превышает установленный норматив, составляющий не более 30 КОЕ на 1грамм массы изделия, но лишь у единиц производителей маски имеют допустимое бактериальное, при этом полностью лишены грибного загрязнения. Пока же в подавляющем большинстве случаев на материалах масок обнаруживаются не только бактериальные, но и грибные комменсалы. Численность их как правило не превышает нескольких единиц на 1 изделии, но так как методика нацелена на обнаружение исключительно жизнеспособных спор и иных грибных начал, эта ситуация тревожит самим фактом их наличия на средствах защиты органов дыхания. Грибы получили новую своеобразную экологическую нишу, которую они заполняют. Это может быть связано с недостаточным контролем исходного сырья, микологическое загрязнение в процессе производства, либо хранения, либо транспортировки, и т.д. нетканые материалы многослойных медицинских масок по-видимому, обеспечивают долговременное существование грибных организмов в этой нише, поскольку обнаруживаются они даже спустя 5 лет (таков гарантийный срок изделий) со дня изготовления. В нашу задачу не входила видовая идентификация обнаруживаемых грибов-загрязнителей, поэтому приводим лишь список обнаруженных на масках представителей родов куда отнесем *Aspergillus, Penicillum, Cladosporium, Alternaria, Mucor, Fusarium* и целый ряд других. Чаще других встречались темноокрашенные гифомицеты. Важно не забывать, что присутствие даже неспецифичных сапротрофных грибов и их метаболитов в окружающей среде опасно микотоксическим

взаимодействием, провокативной способностью к развитию микозов и аллергических реакций - от ринита до бронхолегочного аспергиллеза, и частота всех форм патологий неуклонно растет. Совершенно недопустимо, чтобы медицинские изделия, предназначенные для защиты органов дыхания, становились бы дополнительной причиной развития патологий при их использовании. Поэтому внимание к анализу качества сырья, его хранению и технологическому процессу изготовления масок медицинских должно быть предметно нацелено в том числе на недопущение микоинфицирования. Интересно было бы также проследить биоразрушение материалов медицинских масок под воздействием биодеструкторов-грибов-загрязнителей

Список литературы

1. ГОСТ Р 58396-2019 Маски медицинские. Требования и методы испытаний

МИКОТИЧЕСКАЯ КОЛОНИЗАЦИЯ ПРОТЕЗНОЙ БАЗИСНОЙ ПОВЕРХНОСТИ В КОНТЕКСТЕ С АНАЛИЗОМ ВЫЯВЛЕННЫХ МИКРОБНЫХ АССОЦИАНТОВ

Чеснокова М.Г.[1,2], Чесноков В.А.[3], Миронов А.Ю.[4,5]

[1] Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ

[2] Омский государственный технический университет

[3] МЦ стоматология доктора Жеребцова, Омск

[4] Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора

[5] ФНКЦ СМП и медицинских технологий ФМБА, Москва

Поверхность базиса акрилового протеза при длительном использовании играет важную роль при формировании микробиоценоза слизистой оболочки полости рта пациентов [1-3]. В связи с этим представляет особую актуальность установление микотической колонизации протезной базисной поверхности при проведении анализа микробных ассоциантов.

Цель: определить характер колонизации дрожжеподобными грибами рода Candida и изучить особенности микробиоценоза поверхности протезов полости рта пациентов при ортопедической реабилитации.

Материал и методы. Изучены особенности качественной и количественной характеристики микробиоценоза поверхности протезов полости рта с различной длительностью использования при ортопедической реабилитации пациентов. Осуществляли бактериологическое и микологическое исследование базисной поверхности протезов с проведением видовой идентификации выделенных клинических изолятов.

Результаты. Анализ микробиологических исследований биоматериала поверхности зубных съемных пластинчатых протезов позволил установить колонизацию представителями микробиоты *Staphylococcus epidermidis, S.*

saprophyticus, S. haemolyticus, S.aureus, Micrococcus spp., Enterococcus faecalis и Klebsiella pneumoniae, Actinomyces spp., Lactobacillus spp., Corynebacterium spp. Микологическое изучение материала протезов пациентов установило присутствие в различной концентрации дрожжеподобных грибов рода *Candida* 7,23±0,07 lgKOE/мл, относящихся к виду *Candida albicans*.

Заключение. Полученные результаты микробиологических исследований позволили определить характер бактериально-грибковых ассоциаций микробиоценоза поверхности съемных пластинчатых протезов.

Список литературы

1. Чеснокова М.Г., Чесноков В.А., Миронов А.Ю. Оценка поверхности биопленки клинических штаммов дрожжеподобных грибов на зубных протезах с применением сканирующей электронной микроскопии и лазерной интерференционной микроскопии. Клиническая лабораторная диагностика. 2024; 69 (6): 278-85
2. Чеснокова М.Г., Чесноков В.А., Миронов А.Ю. и др. Анализ микрорельефа биопленки грибов Candida albicans базисных пластмасс методом лазерной модуляционной интерференционной микроскопии. Клиническая лабораторная диагностика. 2022; 67 (7): 407-13
3. Керимханов К.А., Беделов Н.Н., Иорданишвили А.К. Протезный стоматит: лечение и профилактика. Медицинский алфавит. 2024; 18: 25-28.

ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОБНОГО ПЕЙЗАЖА ПРИ СЕБОРЕЙНОМ ДЕРМАТИТЕ ЛИЦА

Хисматулина И.М.[1], Лисовская С.А.[1,2], Мукминова М.М.[1], Терехова А.А.[1]

[1] Казанский государственный медицинский университет

[2] Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии

Введение. Себорейный дерматит (СД) - хроническое воспалительное заболевание кожи, в патогенезе которого важную роль играют микробные факторы. Однако структура микробных ассоциаций и их связь с тяжестью заболевания остаются недостаточно изученными.

Цель. Охарактеризовать микробный пейзаж кожи лица при СД, включая бактерии и грибы, а также оценить взаимоствязь микробных показателей со степенью тяжести дерматоза.

Методы. Обследовано 90 пациентов с СД лица (основная группа), средний возраст 24,5 [21; 39,8] лет, из них 60 (66,7%) женщин и 30 (33,3%) мужчин и 48 здоровых добровольцев (контрольная группа), средний возраст 23 [22; 33] лет, из них из них 31 (64,6%) женщина и 17 (35,4%) мужчин. Диагноз верифицирован клинически, тяжесть оценена по шкале SEDASI, средний балл составил 15,8 ± 3,2. Проведено микробиологическое исследование, оценивались частота выделения и титр микроорганизмов.

Результаты. Частота выделения и титр *S. aureus* были значимо выше при СД, чем у здоровых лиц (100% vs 20,1%, ОШ=648, p<0,001). В отношении частоты

встречаемости и титра *S. epidermidis* и *C. acnes* значимых различий не выявлено. *Enterococcus spp.* определялся только у пациентов с СД и не был обнаружен у здоровых лиц (5,6%, p=0,024). Выделение *M. furfur* зарегистрировано у 89 (98,9%) пациентов с СД и у 48 (100%) здоровых (различия незначимы, p=0,419), но титр микроорганизма был выше при СД (2,13 vs 1,99, p<0,001). Частота встречаемости *C. albicans* (36,7% vs 2,1%, ОШ=79,2, p<0,001) и *C. non-albicans* (82,2% vs 0%, ОШ=1133, p<0,001) была выше при СД, в сравнении с лицами контрольной группы. Бактериально-бактериальные (≥2 видов) полимикробные ассоциации обнаруживались у 89 (98,9%) пациентов, наиболее часто (74 пациента) встречалась тройная ассоциация *S. aureus + C. acnes + S. epidermidis* (82,2%). Корреляционный анализ показал умеренные положительные связи между *C. acnes, S. aureus* и *S. epidermidis* (p=0,31–0,48, p<0,01). Бактериально-грибковые ассоциации у пациентов с СД определялись в 98,9% случаев, наиболее часто была выделена триада *M. furfur + S. aureus + C. acnes.* При анализе связи компонентов микробного пейзажа с тяжестью СД (SEDASI) выявлена прямая зависимость титров *S. aureus* (p=0,51, p<0,001), *M. furfur* (p=0,48, p<0,001) от степени тяжести дерматоза.

Выводы. Микробный пейзаж кожи лица при СД характеризовался: 1) формированием полимикробных ассоциаций у 89 (98,9%) пациентов; 2) ключевой ролью S. aureus (выявлялся у 88 (97,8%) больных, коррелировал с тяжестью течения заболевания); 3) комбинацией высоких титров M. furfur и S. aureus как прогностическим маркером тяжелого течения (ОШ=32,4).

ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩИЕ С ГЛИКОКОНЪЮГАТАМИ БЕЛКИ И ЦИТОЛИЗИНЫ ПРОБИОТИКОВ ПРОТИВОДЕЙСТВУЮТ ОППОРТУНИСТИЧЕСКИМ МИКРОБИОЦЕНОЗАМ ОТКРЫТЫХ ПОЛОСТЕЙ ОРГАНИЗМА

Лахтин В.М.[1], Лахтин М.В.[2], Байракова А.Л.[1]

[1]Институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва

[2] проект Э-М, Москва

Введение. Фармабиотики симбиотических микроорганизмов характеризуются повышенным спросом в медицине. К ним можно отнести связывающие гликоконъюгаты (ГК) белки и цитолизины пробиотических культур, противодействующие условно патогенным микробам (УПМ) мукозальных биотопов открытых полостей организма.

Цель исследования. На основании собственных результатов суммировать потенциал антимикробного действия связывающих ГК метаболитов культуральных жидкостей производственных штаммов пробиотических бактерий кишечника организма [1-9], а также развить представления для дальнейшего конструирования комбинационных пробиотических средств для профилактики и терапии инфекционных болезней [10, 11].

Методы. Тестировали изоляты и штаммы *C. albicans, C. tropicalis, C. krusei, C. glabrata, Staphylococcus aureus*. Рост УПМ ингибировали свободными (в суспензиях УПМ) и дисковыми связывающими ГК (www.lectinity.com) белками в микропанели и на агаре. Все тестируемые белки характеризовались высоким сродством к SYPRO protein stain (Bio-Rad Lab.). Анионные и катионные ГК-связывающие белки лактобацилл (аБЛ, кБЛ) Ацилакта (консорциума штаммов *Lactobacillus helveticus* NK1, *L. helveticus* 100аш, *L. casei/paracasei* А3III24) и пробиотических бифидобактерий (аББ, кББ) (*Bifidobacterium adolescentis* МС-42, *B. bifidum 1, B. gallinarum* ГБ) тестировались в субцитоагглютинирующих дозах. Для сравнения использовали стандартные наборы диск-антибиотиков. Антимикробные активности пробиотических метаболитов определялись стандартными методами с использованием диффузионных технологий.

Результаты и обсуждение. 1. Белки и их ассоциаты охарактеризованы изоэлектрофокусированием без детергента и электрофорезом в пластинах полиакриламидного геля в присутствии детергента. Идентифицированы штамм-зависимые и штамм-специфичные белки, ассоциаты белков с полисахаридами и другими экзополимерными соединениями (катионные белки и олигопептиды, бактериоцины), гидролазы. Установлена локализация гидролаз - аБЛ (преимущественно слабоанионных белков). 2. Белки характеризовались широким спектром антимикробного действия. 2.1. Против *S. aureus*. аБЛ: отсроченный лизис краевых областей массива стафилококков на фоне отсутствия действия аББ. 2.2. Против *C. albicans*. аББ: лизис в течение 2-3 суток краевых (пограничных) областей массива гриба. кБЛ: отсроченный (но ранее, чем в присутствии кББ) лизис наиболее защищенных (внутренних, утолщенных/ многослоевых) областей массива. 3. Синергизм аБЛ, кБЛ, аББ и кББ (внутривидовой и межродовой) проявлялся во взаимодополняющем действии против стафилококков и кандид. Ингибирование роста УПМ зависело от типа пробиотического метаболита, антибиотика, изолята/ штамма, фазового состояния среды, температуры и времени контакта с клетками-мишенями. 4. Результаты указывают на в том числе бифазный механизм цитолиза УПМ в присутствии ГК-связывающих белков (лектинбиотиков) культуральных жидкостей пробиотиков: а) сначала лектинбиотики (в комплексе с лизиновыми ГК или без них) находят клеточные мишени и связываются с ними (опсонизируют их), б) затем происходит цитолиз лизином, изначально доставленным к мишени или в результате связывания лизина с опсонизированным лектинбиотиком. Разнообразие механизмов цитолиза обусловлено тем, что молекулы типов лектинбиотиков могут одновременно содержать независимые распознающий клеточные мишени модуль (лектиновый) и литический модуль (оба модуля - либо в мономерной молекуле лектинбиотика, либо в различных субъединицах молекулы), как это описано для ряда ферментов углеводного обмена, в том числе фаговых эндолизинов и гидролаз [8-10].

Выводы. Распознающие и связывающие ГК белки культур пробиотиков, их сочетания и комплексы с лизинами и экзополимерными соединениями (полисахаридами и другими) перспективны в качестве фармабиотиков, в том

числе как ингредиенты для конструирования фагопробиотиков и эндолизинов (комбинаций фаговых и пробиотических лизинов) – антимикробных препаратов с широкой и повышенной эффективностью для профилактики и терапии социально значимых болезней. Такие пробиотические метаболиты вместе с клетками-пробиотиками помогут скорректировать дисбиозы и стабилизировать нормальную работу микробиома организма в целом (в том числе микробиоценозов мукозальных биотопов открытых полостей), заменить в ряде случаев некоторые антибиотики, быть синергичными с другими антибиотиками, защитить организм от побочного действия лекарств, создать благоприятные условия для действия бактериофагов.

Список литературы

1. Лахтин В.М., Байракова А.Л., Лахтин М.В. и др. Антибиотики-подобные системы пробиотиков в исследовании зависимых от гликоконъюгатов процессов в микробных массивах на примерах кандид и стафилококков. Проблемы научной мысли. 2023; 2 (6): 3-7
2. Лахтин В.М., Лахтин М.В., Давыдкин И.Ю. и др. Метаболические оси кишечника против вирусных и микробных инфекций: про/пре/постбиотическое влияние. Актуальные вопросы профилактической медицины и санитарно-эпидемиологического благополучия населения: факторы, технологии, управление и оценка рисков. Сборник научных трудов. Специальный выпуск: по материалам межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы эпидемиологии и гигиены: наука и практика. Ответы на глобальные вызовы» Н. Новгород: Медиаль, 2022. – С. 356-359.
3. Лахтин В.М., Лахтин М.В. и др. Распознающие метаболитные системы пробиотических микроорганизмов вместо пробиотиков и вместе с ними. Уральский научный вестник. 2022. (7): 3-28.
4. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Мелихова А.В. и др. Стратегии усиления активностей высокомолекулярных постбиотиков Ацилакта, культур лактобацилл и бифидобактерий. Известия ГГТУ. Медицина, фармация. – 2020. - № 4. – С. 171-173.
5. Лахтин В.М., Лахтин М.В., Байракова А.Л. и др. Принципы конструирования бифидолактобациллярных пробиотиков. Лабораторная диагностика. Восточная Европа. 2024. Том 13, № 1. Приложение. С. 71-72.
6. Лахтин В.М., Лахтин М.В., Байракова А.Л. и др. Системные метаболиты и принципы конструирования метаболитных пробиотических фитопрепаратов и фитопробиотиков. Актуальные вопросы профилактической медицины, организации здравоохранения и обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения: факторы, технологии, оценка рисков. Сборник научных трудов. Выпуск 4, посв. 95-летию ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора Медиаль, 2024. С. 215-218.
7. Лахтин В.М., Лахтин М.В., Байракова А.Л. и др. Перспективы использования гликоконъюгат-распознающих метаболитов микроорганизмов в регуляции микробиоценозов. Проблемы научной мысли. 2022; 2 (5): 3-17.
8. Лахтин В.М., Лахтин М.В., Киселева И.А. и др. Многоуровневое распознавание в изучении вирусов: системные подходы к борьбе с инфекциями. Приднепровский

научный вестник. 2026; 2 (1): 36-48.
9. Lakhtin V.M., Lakhtin M.V., Davydkin V.Yu. et al. Enzybiotics with lectin properties and lectinbiotics with enzyme activities - multifunctional modulators of communications in organism: fundamentals and unlimited potential in food industry, biosensors and medicine. European Journal of Biology and Biotechnology (EJBIO). – 2021. - V. 2 (1): 38-46. DOI: http://dx.doi.org/10.24018/ejbio.2021.2.1.150
10. Воробьев А.М., Анурова М.Н., Алешкин А.В. и др. Эндолизины и перспективы их применения для лечения инфекций, вызванных полирезистентными бактериями (обзор). Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021; 24(10): 13-22. DOI:10.29296/25877313-2021-10-02
11. Пасивкина М.А., Зубкова Е.С., Анурова М.Н., Лаишевцев А.И. Комбинированная стратегия: бактериофаги и пробиотики против энтеропатогенов. Биотехнологии, 219-220. DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-109

АНТИМИКРОБНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОБИОТИКОВ, ФАГОБИОТИКОВ, ИХ МЕТАБОЛИТОВ В СВЯЗИ С КОМБИНИРОВАНИЕМ ЭТИХ ФАКТОРОВ (ОБЗОР)

Лахтин В.М.[1], Лахтин М.В.[2], Морозова Е.В.[1], Ефимова О.Г.[1]

[1] Институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва

[2] Э-М, Москва

Введение. Поиск новых источников антимикробных (в том числе противогрибковых) эффекторов, их конструирование, усиление действия в комбинациях против выборочных оппортунистических патогенов и оппортунистических микробиоценозов (ОМБ) мукозальных биотопов открытых полостей организма остаются актуальными и в настоящее время. Среди антимикробных эффекторов выделяются пробиотики (П), фагобиотики (Ф) и их производные – фармабиотики, в том числе метаболиты (М), взаимодополняемо и синергистически функционирующие в ОМБ и воздействующие на них защищаемых организм человека образом [1]. Однако антимикробный (в том числе противогрибковый) потенциал совместного действия П, Ф и их М остается малоисследованным.

Цель исследования. На основании собственных результатов дать интегрированную прогностическую оценку антимикробного, в том числе противогрибкового, потенциала совместного применения П, Ф и их М.

Материалы и методы исследования. Изоляты и штаммы *Candida albicans, C. tropicalis, C. krusei, C. glabrata u Staphylococcus aureus* – музейные, из коллекций нормофлоры организма и от пациентов, проходящих обследование при клиническом диагностическом центре Института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского. Микроорганизмы ингибировали свободными и дисковыми очищенными изоэлектрофокусированием в полиакриламидном геле метаболитами культуральных жидкостей

пробиотических бактерий и консорциумов (из коллекции нормофлоры Интитута им. Г.Н. Габричевского): лактобацилл (Л) Ацилакта (мультиштаммовго пробиотика, содержащего *L. casei/paracasei* A3III24, *L. helveticu*s NK1, 100аш) и бифидобактерий (Б) (*B. bifidum* 1 и *B. adolescentis* МС-42 из кишечника человека, *B. gallinarum* ГБ из кишечника бройлеров) в микропанели и на агаре.

Результаты и их обсуждение. 1. *Общие закономерности антимикробного действия П и их М* : в раннем и отсроченном лизисе оппортунистических микробиоценозов посредством М; в инициирующем твердофазную, имитирующую поверхностноклеточную фазу, сборку мишеней ОМБ на метаболитах П [2]; в каскадном/ сборочном действии [2]; по типу «мишень-в-мишени» [3]; в отношении клеток условных патогенов с повышенным сродством к П и их М; через кофункционирование лектинбиотиков (гликоконъюгаты-распознающих и связывающих белков) [4, 6] и энзибиотиков (ферментов с литическим действием) [5, 6] в жидкой и на твердой фазах. Антимикробное действие М, в зависимости от типов мишеней: а) против *S. aureus* (анионные М: Л >> Б; катионные М:); б) против кандид: преимущественно против группы I эпидемически значимых кандид, характеризующихся высоким уровнем метаболизма (*C. albicans, C. tropicalis*, снижение доли этих видов в популяционном массиве кандид в ОМБ) (анионные М: Б >> Л; катионные М: Л > Б; территориальный синергизм М:); в) против аспергиллов (*A. niger* в ОМБ с *C. albicans*) в результате предварительного воздействия на *C. albicans*: ; г) с учетом синергизма с антимикотиками; д) М вместе с клеточными П []. 2. *Ф и эндолизины (Э) в антимикробном действии* [7, 8, 9]. Характерны: безопасность, , высокая специфичность к штаммовым патогенам грамотрицательных или грамположительных бактерий; быстрота действия; нацеленность комбинированных Ф или Э, Ф и Э против ОМБ; биосовместимость с организмом, высокая результативность (в том числе персонифицированного лечения). 3. *Противогрибковое совместное действие П, Ф и их М* [10, 11] в направлении этиотропной терапии микозов, как объяснение эффективности применяемых Ф, в том числе на фоне корректирующего и нормализующего воздействия Ф на микробиоценозы мукозальных биотопов открытых полостей организма. 4. *Стратегии функционирования комбинаций П, Ф и их М в ОМБ:* а) усиление противогрибкового действия пробиотических систем [8]; б) участие в борьбе грибов за микроэкологические ниши; в) перераспределение/ перестройка микроэкологической видовой инфраструктуры (видового состава) в ОМБ. 5. *Перспективы комбинированного действия П и Ф и их М* [1, 5, 6, 7]: Ф на фоне П; П до и после Ф; против ОМБ (массивов и биопленок) мукозальных биотопов открытых полостей организма; с учетом действия антибиотиков (в том числе антимикотиков) как факторов перестройки видовых микроэкологических ниш в ОМБ; поиск и конструирование новых, в том числе персонифицированных, средств борьбы с ОМБ - Ф, Э, П, метаболитов П (в том числе пробиотических лектинбиотиков и энзибиотиков – антибиотикоподобных ферментов, сходных по действию с Э фагов [5, 6], а также экзогенных и эндогенных, формирующихся в результате деятельности микроорганизмов в биотопах пребиотиков)

для синергичного совместного профилактическиго и терапевтического применения; разработка и направленное использование в ОМБ дополнительных цитолитических систем с другими механизмами воздействия организма (в том числе системы комплемента человека и систем с участием лизоцима), потенциально синергичных с Ф, П и их М. Остаются первоочередными процедуры применения Ф, П и их М с частичной заменой используемых в терапии пациента антибиотиков в связи с мультирезистентными к антибиотиками бактериями, а также применения Ф, П и их М вместе с антибиотиками нового поколения [12]. Для усиления пробиотического компартмента в ОМБ целесообразно использовать и фитодобавки (растворимые в физиологических буферах фитометаболиты, особенно обладающие пребиотическим и избирательным гидролитическим действием). Необходимо дальнейшее изучение противогрибковой суперсистемы организма человека [4], влияния метаболитов П на поддержку и статус мукозальных органов.

Выводы. Приведенные выше данные указывают на перспективный широкий потенциал комбинированного использования П и Ф и их М в антимикробной, в том числе антигрибковой, защите мукозальных биотопов открытых полостей организма. П и Ф и их М перспективны, особенно против дрожжеподобных (включая кандиды) грибов, а также других микрогрибов (аспергиллов).

Список литературы

1. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Афанасьев С.С. и др. Биопленки грибов: решающая роль инициатора сборки в пролонгировании резистентности и деградации . Успехи медицинской микологии. 2015. Т. 14. С. 196-198. Doi: 10.14427/amm2015.xiv.04.
2. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Афанасьев С.С. и др. Кандидные маркеры болезней урогенитальных биотопов: реактивность к лектинам пробиотиков . Acta Biomedica Scientifica. 2018. Т. 3. № 1. С. 49-53. DOI:10.29413/ABS.2018-3.1.7.
3. Лахтин В.М., Лахтин М.В. Биопленки клинических штаммов Candida albicans и Staphylococcus aureus: лизис в присутствии лектинов пробиотиков как стратегия терапии «мишень-в-мишени» . Успехи медицинской микологии. 2020; 21: 44-48.
4. Лахтин М.В., Лахтин В.М. Бифидобактерии и лактобациллы - источники антимикотиков распознающей гликоконъюгаты сети. Современная микология в России. 2020. Том 8. С. 412-413.
5. Лахтин В.М., Лахтин М.В., Комбарова С.Ю. и др. Лектинбиотики против биопленок патогенов: новые возможности для терапии. Проблемы медицинской микологии. 2021. № 2. С. 104-105.
6. Lakhtin V.M. et al. Enzybiotics with lectin properties and lectinbiotics with enzyme activities - multifunctional modulators of communications in organism: fundamentals and unlimited potential in food industry, biosensors and medicine . European Journal of Biology and Biotechnology. 2021. V. 2 (1): 38-46. DOI: 10.24018/ejbio.2021.2.1.150
7. Воробьев А.М., Анурова М.Н., Алешкин А.В. и др. Эндолизины и перспективы их применения для лечения инфекций, вызванных полирезистентными бактериями

(обзор) . Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021; 24(10): 13-22. DOI: 10.29296/25877313-2021-10-02
8. Choi Y., Kang A., Eunsol Seo E. et al. Combination of bacteriophage-probiotics alleviates intestinal barrier dysfunction by regulating gut microbiome in a chick model of multidrug-resistant Salmonella infection. J. Anim. Sci. Biotechnol. 2026; 17(1): 14. doi: 10.1186/s40104-025-01324-4.
9. Запевалов А.Т., Пасивкина М.А., Анурова М.Н. Разработка коктейля бактериофагов, специфичных в отношении возбудителей инфекционных поражений кожи и мягких тканей, с перспективой применения в изделиях медицинского назначения . 5-й Российский микробиологический конгресс (Волгоград, 29 сентября – 03 октября 2025 г.). Сборник тезисов докладов. Волгоград, 2025. С. 291-292.
10. Несвижский Ю.В., Волчкова Е.В., Филина Ю.С. и др. Разработка комплексного подхода к терапии инфекции, вызванной грибами рода Candida . Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015, 20 (1): 27–31.
11. Gliźniewicz M, Dołęgowska B, Augustyniak A. et al. Effects of sequential administration of phage cocktail, ciprofloxacin, and caspofungin on Staphylococcus aureus and Candida albicans dual-species biofilms. Microbes Infect. 2025 Sep-Oct;27(7):105531. doi: 10.1016/j.micinf.2025.105531.
12. Лихошерстов Л.М., Колотыркина Н.Г., Пискарев В.Е. Гликоконъюгаты даунорубицина с природными лигандами галектинов . Известия Академии наук. Серия химическая, 2022, № 3. С. 572-576.

БАКТЕРИАЛЬНО-ГРИБКОВЫЕ АССОЦИАЦИИ У БОЛЬНЫХ РОЗАЦЕА

Махрова Т.В., Заславская М.И., Першина К.С., Биткина О.А., Селиверстов А.Н.
Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород

Введение. Нормобиота покровных тканей является компонентом барьера колонизационной резистентности и при любых заболеваниях вовлекается в патологический процесс [1]. Несмотря на то, что микробиом кожи менее разнообразен, чем микробиом слизистых оболочек, микроорганизмы, населяющие данную экологическую нишу так же, формируют ассоциации со сложными взаимодействиями [2-5]. Нарушение качественного и количественного состава может быть, как последствием, так и триггером разнообразных заболеваний кожи. При изучении причинных факторов и патогенеза такого заболевания, как розацеа, чаще всего рассматривается роль клеща рода *Demodex* и бактерий [6-8], роль микромицетов, а особенно их присутствие на пораженных участках кожи в совокупности с бактериями изучена в меньшей степени. Любой метод лечения больных с розацеа оказывает воздействие разной степени выраженности на микробиоту кожи. Фотодинамическое лечение и местное лечение озонидами обладают целым спектром физических и химических факторов [9]. Изменение состава бактериально-грибковых ассоциаций на фоне положительного терапевтического эффекта проведенной местной терапии в определенной степени отражает нормализацию состава комменсалов данной экологической ниши.

Цель исследования – изучить состав и изменение разнообразия бактериально-грибковых ассоциаций у больных розацеа до и после комбинированного лечения (фототерапия+озонотерапия).

Материал и методы. В исследование включены 36 женщин (возраст 43,2±9,9 лет) с клинически подтвержденным диагнозом (20 пациенток с эритематозно-телеангиэктатическим (ЭТАЭ) подтипом и 16 с папуло-пустулезным подтипом розацеа). Материал забирали стерильным тампоном с пораженных участков кожи. На первом этапе исследования (до лечения) забор материала производили на первичном приеме лечащего врача, на втором этапе - после курса комплексной местной терапии (широкополосное импульсное световое излучение с длиной волны от 530 до 750 нм и стабилизированные формы активного кислорода в виде озоновой эмульсии). Вне зависимости от этапа исследования после забора, материал проходил идентичные этапы пробоподготовки. 0,1 мл нативного материала из транспортной среды (тиогликолевая среда (НИЦФ, г. Санкт-Петербург)) засевали методом сплошного газона на триптон-соевый агар (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск). После культивирования (18-24 ч, 37°С, так же просматривали посевы на вторые и третьи сутки) отбирали колоний для пересева на скошенный агар. Культивировали в аналогичных условиях, производили предварительную микроскопию для оценки морфологии микроорганизмов и подтверждения чистоты культуры. Идентификацию проводили методом MALDI м -ToF масс-спектрометрии на приборе QuanID QuanToF I (Китай). Статистический анализ данных проводился с использованием пакета STATISTICA, version 10.0 (StatSoft, Inc.). Количественные данные представлены в виде M±σ, где M – среднее значение, σ – стандартное отклонение. Для процентных долей/удельного веса встречаемости микроорганизмов рассчитывали стандартные ошибки доли (SE). Проверка статистической значимости была выполнена с применением точного критерия Фишера ввиду небольших размеров выборок. Все различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В ходе работы был идентифицирован 181 штамм микроорганизмов: 94 штаммов получены до лечения (51,93±0,031%) и 87 после проведенной терапии (48,06±0,036%). Суммарно, вне зависимости от этапа лечения, 96,13±0,22% составляли бактерии, доля микромицетов - 3,86±0,1% от всех изолятов.

На первом этапе (до лечения) микроскопические грибы выделены от 6 пациенток – 16,66±0,06%. Разница в возрасте этих женщин (41,6±6,5) и женщин всей выборки была статистически недостоверной. Основная группа пациенток (5 человек – 83,33±0,15%) имели папуло-пустулезный подтип розацеа, лишь одна пациентка (16,7±0,15%) имела эритематозно-телеангиэктатический подтип.

На первом этапе микромицеты были представлены родами *Saccharomyces, Trichosporon* и ранее классифицируемые как *Candida*. Кандиды идентифицированы трижды (50,0±0,2%). Все виды: *Candida parapsilosis, Yarrowia lipolytica (ранее Candida lipolytica), Clavispora lusitaniae* (ранее известная под анаморфным названием *Candida lusitaniae*) были идентифицированы однократно у трех разных пациенток. Trichosporon mucoides выделен от двух пациенток (33,33±0,17%) и Saccharomyces cerevisiae выделен однократно (16,66±0,14%).

Во всех случаях микромицеты выделялись в ассоциациях с бактериями (2 и> микроорганизма). Ассоциации по 2, 3 и 4 микроорганизма представлены с одинаковой встречаемостью (по 2 раза). В ассоциациях 3 и более микроорганизма превалировали бактерии: в 3-х случаях с *Micrococcus luteus* (50,0±0,2%), в 2-х с *Bacillus pumilus* (33,33±0,17%). Во всех этих ассоциациях (83,33±% случаев) грибы встречались с представителем рода Staphylococcus: из них в 4-х случаях с *S. epidermidis*, у одной пациентки ассоциантами микромицет являлись – S.epidermidis+S.hominis, еще у одной – *S.epidermidis+S.hominis+S. aureus*. Представители нормобиоты кожи рода *Acinetobacter*, имеющие значение при ремиссии розацеа обнаружены не были. Ни в одном из образцов не была обнаружена *Bacillus* oleronius (по данным литературы как часто встречающийся микроорганизм у больных розацеа).

При анализе обнаружения микромицет у пациенток с разными клиническими формами выявлены следующие результаты: количество случаев обнаружения микромицет в первой группе (n=20) 1 раз, частота встречаемости 5%, во второй группе (n=16) - 5 раз, частота встречаемости – 31,25%, полученные данные показали высокую степень отличия между группами ($p<0.05$).

По результатам местного лечения, определено изменение качественного состава/разнообразия микробиоценоза кожи у всех испытуемых. У трети пациентов (33,3±0,035%) – выявлено увеличение числа ассоциантов, у трети уменьшилось, у трети осталось без изменения, но состав был кардинально изменен: микромицеты не высевались ни в одном из случаев и у 2-х пациенток обнаружены бактерии рода *Acinetobacter*. У пациенток с одинаковым или уменьшившимся числом видов в ассоциации присутствовал эпидермальный стафилококк (чаще в сообществе с другими стафилококками – представителями нормобиоты, однократно в монокультуре).

У одной пациентки с ЭТАЭ (2,77±0,73%) на втором этапе (после проведенного курса местной терапии) определена *Candida parapsilosis*, отсутствовавшая на первом этапе. До лечения у нее был выделен только *S.epidermidis* в монокультуре (в концентрации 9х103КОЕ/мл). После воздействия комплексного лечения количество ассоциантов увеличилось до 4 видов (*Candida parapsilosis* + бактерии), а *S.epidermidis* (присутствие которого считается неоднозначным в патогенезе розацеа) не был детектирован.

Выводы. Большинство грибов, представленных родами *Saccharomyces*, *Trichosporon* и ранее классифицируемые как *Candida* были выделены у больных с папуло-пустулезным подтипом розацеа (на первом этапе) и в ассоциациях с бактериями. Предложенный вариант местного комплексного лечения розацеа приводит к изменению микробиоты пораженных участков кожи: в большинстве случаев из бактериально-грибковых ассоциаций исчезают грибы, увеличивается количество видов (бактериальные ассоциации с различными *Staphylococcus spp*.), также у трети пациентов первично определены бактерий рода *Acinetobacter*. Учитывая, что проведенная терапия привела к клиническому улучшению, изменения состава ассоциаций возможно трактовать как нормализацию микробиоценоза кожи.

Список литературы

13. MacGibeny MA, Adjei S, Pyle H, et al. The human skin microbiome in health. J Am Acad

Dermatol. 2025 Aug;93(2):329-336. doi: 10.1016/j.jaad.2024.07.1498. Epub 2024 Aug 19. PMID: 39168311; PMCID: PMC11912297.
14. Zhang M, Zhang Y, Zhao Z, et al. Bacterial-Fungal Interactions: Mutualism, Antagonism, and Competition. Life (Basel). 2025 Aug 5;15(8):1242. doi: 10.3390/life15081242. PMID: 40868890; PMCID: PMC12387163.
15. Deveau A, Bonito G, Uehling J, et al. Bacterial-fungal interactions: ecology, mechanisms and challenges. FEMS Microbiol Rev. 2018 May 1;42(3):335-352. doi: 10.1093/femsre/fuy008. PMID: 29471481.
16. Peleg AY, Hogan DA, Mylonakis E. Medically important bacterial-fungal interactions. Nat Rev Microbiol. 2010 May;8(5):340-9. doi: 10.1038/nrmicro2313. Epub 2010 Mar 29. PMID: 20348933.
17. Межмикробные взаимодействия в бактериально-грибковых ассоциациях / М. В. Николенко, Д. С. Сивкова, Н. В. Барышникова, Л. В. Сорогина. Вестник Пермского университета. Сер. Биология. 2024. Вып. 3. С. 300-308. DOI: 10.17072/1994-9952-2024-3-300-308.
18. Kim HS. Microbiota in Rosacea. Am J Clin Dermatol. 2020 Sep;21(Suppl 1):25-35. doi: 10.1007/s40257-020-00546-8. PMID: 32914214; PMCID: PMC7584533.
19. Zhu W, Hamblin MR, Wen X. Role of the skin microbiota and intestinal microbiome in rosacea. Front Microbiol. 2023 Feb 10;14:1108661. doi: 10.3389/fmicb.2023.1108661. PMID: 36846769; PMCID: PMC9950749.
20. Елистратова, Л.Л., Нестеров А.С., Потатуркина-Нестерова Н.И. Особенности микробного консорциума кожи в зависимости от длительности заболевания розацеа, осложненной демодекозом. Ульяновский медико-биологический журнал. 2017. №3.
21. Першина К.С., Биткина О.А., Кошелева И.В., Биткина Е.В. Опыт комбинированного применения фототерапии и локальной озонотерапии у больных розацеа. Фарматека. 2025;32(10): .DOI: 10.18565/pharmateca.2025.10.00-00

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПСОРИАТИЧЕСКОЙ ОНИХОДИСТРОФИИ СТОП У БОЛЬНЫХ ВУЛЬГАРНЫМ ПСОРИАЗОМ

Максимов И.С.[1], Ботова У.А.[1]

[1] *Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва*

Актуальность. Поражение ногтевых пластин является одним из наиболее частых проявлений вульгарного псориаза и, по данным литературы, регистрируется примерно у половины больных псориазом, а при псориатическом артрите — до 80—90% [1, 2]. Псориатическая ониходистрофия существенно снижает качество жизни, нередко сопровождается болевым синдромом, функциональными и косметическими нарушениями, а также клинически может имитировать онихомикоз, затрудняя дифференциальную диагностику [2]. В последние годы особое внимание уделяется роли микробиоты в патогенезе псориаза: показано, что изменения микробного пейзажа могут поддерживать локальное воспаление и влиять на течение заболевания [3].

Вместе с тем микробиологическая характеристика именно псориатической ониходистрофии стоп изучена недостаточно. Отдельного внимания заслуживают коагулазонегативные стафилококки, в частности *Staphylococcus lugdunensis*, который ранее рассматривался исключительно как комменсал кожи, но в настоящее время рассматривается как условно-патогенный микроорганизм с выраженным воспалительным потенциалом [4]. Уточнение видового состава микрофлоры пораженных ногтевых пластин у больных вульгарным псориазом представляется актуальным для понимания патогенеза и разработки рациональных подходов к ведению таких пациентов.

Цель исследования. Оценить микробиологический ландшафт псориатической ониходистрофии стоп у пациентов с вульгарным псориазом в сравнении с группой контроля.

Материалы и методы. В исследование вошло 29 пациентов с вульгарным псориазом и поражением ногтевых пластин стоп (основная группа). Онихомикоз был исключен клинически и лабораторно (микроскопия, посев). Критериями невключения являлись: применение наружных (в течение 1 мес.) и системных (в течение 3 мес.) противопсориатических, антибактериальных и противогрибковых средств. В контрольную группу вошли 30 здоровых добровольцев, сопоставимых с основной группой по полу и возрасту, без клинических и анамнестических признаков псориаза, онихомикоза и иных дерматозов и патологии ногтевых пластин, не получавших в указанные сроки антибактериальные и противогрибковые препараты. Забор биоматериала в обеих группах проводился по единому протоколу: поверхность ногтевой пластины предварительно обрабатывалась 70% этиловым спиртом, затем кусачками забиралась измененная (в основной группе) или дистальная (в контрольной группе) часть ногтевой пластины. Полученный материал помещался в стерильную пробирку и направлялся в лабораторию для культурального исследования. Идентификация выделенных бактерий проводилась методом масс-спектрометрии MALDI-TOF MS. Статистическая обработка выполнена с использованием непараметрических методов; различия считались значимыми при $p<0,05$.

Результаты. В основной группе лидирующие позиции по частоте встречаемости занимали Staphylococcus lugdunensis, Staphylococcus epidermidis и Staphylococcus pettenkoferi. *Staphylococcus lugdunensis* был выделен у 11 (38,0%) пациентов, что составило 24,7% от числа выделенных штаммов, с медианой обсемененности 5,0 [5,0; 6,0] lg КОЕ/мл. *Staphylococcus epidermidis* обнаруживался у 12 (41,4%) пациентов с медианой колонизации 5,0 [5,0; 5,2] lg КОЕ/мл. *Staphylococcus pettenkoferi* идентифицирован у 9 (31,0%) пациентов с медианой обсемененности 3,0 [3,0; 5,0] lg КОЕ/мл. На долю остальных видов стафилококков (*Staphylococcus cohnii, Staphylococcus warneri, Staphylococcus hominis, Staphylococcus simulans, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus caprae*) приходилось от 2,2% до 6,7% выделенных штаммов. В контрольной группе было выделено 41 штамм микроорганизмов. Наибольшую долю составил *Staphylococcus epidermidis*, за ним следовали *Staphylococcus warneri, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus simulans*. Коагулазоположительный *Staphylococcus aureus* выявлен у 2 (6,7%) обследованных. Единичными по распространенности были *Staphylococcus caprae, Staphylococcus pettenkoferi, Staphylococcus hominis, Staphylococcus capitis,*

Staphylococcus auricularis. При сравнительном анализе выявлены статистически значимые различия между группами по частоте встречаемости *Staphylococcus lugdunensis* (p<0,05) и *Staphylococcus pettenkoferi* (p<0,05).

Выводы. В проведенном исследовании зафиксированы значимые различия в видовом составе стафилококков у больных вульгарным псориазом с поражением ногтевых пластин стоп по сравнению с группой контроля. *Staphylococcus lugdunensis* не был обнаружен в контрольной группе, тогда как в основной группе встречался в 38,0% случаев. *Staphylococcus pettenkoferi* достоверно чаще определялся в основной группе (p<0,01). Полученные данные свидетельствуют о возможном участии указанных видов бактерий в воспалительных изменениях ногтей при псориатической ониходистрофии у больных вульгарным псориазом и обосновывают целесообразность дальнейшего изучения роли микробиоты в патогенезе заболевания.

Список литературы

1. Battista T, Scalvenzi M, Martora F, Potestio L, Megna M. Nail psoriasis: an updated review of currently available treatments. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2023;16:1899–1932. doi:10.2147/CCID.S417679
2. Tan ES, Chong WS, Tey HL. Nail psoriasis: a review. Am J Clin Dermatol. 2012;13(6):375–388. doi:10.2165/11597000-000000000-00000
3. Chang HW, Yan D, Singh R, et al. Alteration of the cutaneous microbiome in psoriasis and potential role in Th17 polarization. Microbiome. 2018;6(1):154. doi:10.1186/s40168-018-0533-1
4. Heilbronner S, Foster TJ. Staphylococcus lugdunensis: a skin commensal with invasive pathogenic potential. Clin Microbiol Rev. 2021;34(2):e00205-20. doi:10.1128/CMR.00205-20

ДРОЖЖЕВЫЕ ГРИБЫ И ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ СИСТЕМНЫХ МИКОЗОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТДЕЛЕНИЙ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Никитина И.В., Крог-Йенсен О.А., Ленюшкина А.А., Исаева Е.Л., Шабанова Н.Е., Захарова А.В., Бембеева Б.О., Зубков В.В., Припутневич Т.В.
НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова, Москва

Глубоко недоношенные дети отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТН) входят в группу риска по развитию инвазивных микозов. У них течение микозов связано с высокой частотой диссеминации, осложнений и летальности. Цель исследования - анализ видового состава, частоты, факторов риска и временных периодов развития инвазивных микозов.

Материалы и методы: В одноцентровое проспективное когортное наблюдательное исследование включены новорожденные (n=172), поступившие в ОРИТН в 2022 - 2024гг., у которых обнаружены дрожжевые грибы. Всем пациентам ОРИТН проводился еженедельный микробиологический мониторинг с исследованием отделяемого полости рта, прямой кишки, у пациентов на ИВЛ трахеобронхиального аспирата, по показаниям исследовались кровь, моча. Для

выявления грибов образцы высевали на чашки Петри с агаром Сабуро, для обнаружения *Malassezia furfur* – на селективную среду для выделения *M.furfur*, разработанную в нашем Центре [1]. Идентификацию дрожжевых грибов осуществляли на MALDI-TOF масс-спектрометре. Статистическую обработку результатов проводили стандартными методами вариационной статистики с помощью пакета SPSS version 27 (IBM, США).

Частота встречаемости микозов у пациентов ОРИТН

Всего за трехлетний период пролечено 2606 пациентов, из которых у 172 выявлены микозы, что составило 6,6% новорожденных ОРИТН. Большинство пациентов, включенных в исследование, оказались недоношенные дети очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массы тела (ЭНМТ) при рождении. Установлена корреляция между долей детей, развивших микозы, и долей детей массой тела менее 1500г (табл.)

В таблице приведены данные о частоте микозов за три рассмотренных года. Так, общая частота грибковых инфекций как поверхностных, так и системных, варьировала в реанимациях неонатального профиля от 4,6 до 9,4%, составив в среднем 6,6% в течение трех лет наблюдения.

При анализе системных грибковых инфекций, максимальный процент (2,7%) инвазивных микозов отмечен нами в 2022 году. За трехлетний период наблюдения этот показатель не имел тенденции к повышению и находился на уровне 2,1% несмотря на высокий процент недоношенных детей ЭНМТ и ОНМТ.

Из 172 пациентов с выявленным микозом в 36 случаях (21% от всех случаев микозов) он оказался исходно инвазивным, что составило 1,4% от всех новорожденных, включенных в исследование (n=2606). Из 136 новорожденных с первично диагностированным поверхностным микозом в 14% случаев (n=19) отмечено прогрессирование воспалительного процесса с формированием инвазивного микоза. Таким образом, общее количество инвазивных микозов составило 55 случаев - 32% от общего числа микозов и 2,1% от общего количества новорожденных.

Максимальная доля детей с кандидозом (2,3%), выявленным в раннем неонатальном периоде, отмечалась в 2023 году, а в целом за трехлетний период наблюдения этот показатель составил 1,8%, что подтверждает правильность выбранной стратегии в отношении критериев назначения антимикотической профилактики пациентам ОРИТН [2].

От 50% до 81,1% всех случаев микозов за трехлетний период наблюдения манифестировали в позднем неонатальном периоде.

Таблица. **Частота неонатальных микозов у пациентов ОРИТН**

Показатели/ год	2022	2023	2024	Всего
Общее число пациентов в отделении	788	877	941	2606
Доля детей менее 1500г при рождении	123 (15,6%)	106 (12%)	120 (12,7%)	349 (13,4%)
Доля детей с неонатальными микозами среди всех пациентов ОРИТН	74 (9,4%)	40 (4,6%)	58 (6,1%)	172 (6,6%)
Дети с микозами раннего неонатального периода	14/74 (18,9%)	20/40 (50%)	29/58 (50%)	63/172 (36,6%)
Из них с кандидозами раннего неонатального периода	11/14 (78,5%)	20 (100%)	17/29 (58,6%)	48/63 (76,2%)
Из них с микозами, вызванными *M. furfur*, и/ или ассоциациями грибов	3/14 (21,5%)	-	12/29 (41,4%)	15/63 (23,8%)
Доля детей с кандидозом в раннем неонатальном периоде среди всех пациентов ОРИТН	11/788 (1,4%)	20/877 (2,3%)	17/941 (1,8%)	48/2606 (1,8%)
Дети с микозами позднего неонатального периода	60/74 (81,1%)	20/40 (50%)	29/58 (50%)	109/172 (63,4%)
Доля детей с инвазивными микозами среди всех пациентов ОРИТН	21/788 (2,7%)	12/877 (1,4%)	22/941 (2,3%)	55/2606 (2,1%)
Инвазивный кандидоз	1/788 (0,13%)	11/877 (1%)	5/941 (0,5%)	17/2606 (0,7%)
Инвазивный микоз, вызванный *M. furfur*	18/788 (2,3%)	1/877 (0,1%)	16/941 (1,7%)	35/2606 (1,3%)
Инвазивный микоз, вызванный ассоциацией *C. non-albicans* + *M. furfur*	2/788 (0,3%)	0	1/941 (0,1%)	3/2606 (0,1%)

Анализ этиологической структуры микозов

Анализ структуры микозов показал, что она в значительной степени зависит от возраста новорожденного. Так, в раннем неонатальном периоде преобладающим возбудителем является C. albicans, а начиная с 7 суток жизни и старше –**M. furfur** (p <0,05), (рис. 1). Вклад *C. non-albican*s в структуру микозов не зависит от возраста ребенка, оставаясь неизменным в течение наблюдения и составляет 16% и 15% соответственно для раннего и позднего неонатального периода.

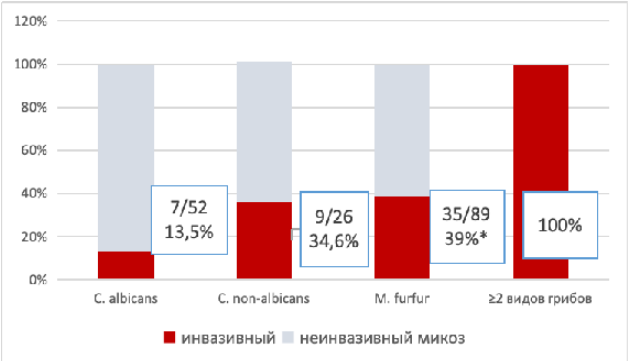
В раннем неонатальном периоде частота развития инвазивных микозов оказалась значительно ниже, чем в позднем, а именно 19% (12/63) по сравнению с 39,4% (43/109), p=0,006); количество микозов, выявленных исходно на стадии инвазии, составило 50% (6/12), а остальная половина представляла

собой результат прогрессирования от поверхностного до инвазивного. Доля диссеминированных микозов при выявлении роста грибов до 7 суток жизни составила 42% (5/12).

При выявлении грибковой инфекции в позднем неонатальном периоде инвазивный микоз развился в 43 из 109 случаев, при этом в 70% (30/43) отмечен исходно инвазивный микоз, а в 30% (13/43) прогрессировал поверхностный микоз.

Анализ частоты развития инвазивных микозов в зависимости от видового состава выделенных грибов показал, что инвазивный кандидоз развился лишь в 29% случаев (n=55), тогда как колонизация *M.furfur* приводила к инвазии в 64% (n=55). Ассоциации дрожжевых грибов при инвазивном микозе наблюдались в 4-х случаях (7%, n=55): в одном случае – *C.albicans*+ *C.parapsilosis* и в 3-х случаях - *M. furfur* + *C. parapsilosis.*

Анализ частоты развития инвазивных микозов в зависимости от видового состава дрожжевых грибов показал, что при обнаружении *C. albicans* инвазия наблюдалась в 13% случаев (у 7/52 детей, рис. 1). Напротив, колонизация *C. non-albicans, M. furfur* и/или грибковой ассоциацией, приводила к инвазии у 35% (9/26), 39% (35/89) и 100% (4/4) новорожденных (рис. 3), что статистически значимо выше показателя для C. albicans (рис. 3). При этом среди новорожденных, родившихся ранее 29 недели гестации, грибы рода *Candida* в 100% случаев (2 - *C. albicans* и 6 - *C. non-albicans*) привели к инвазии в отличие от детей более старшего гестационного возраста.



*P= 0,04 (1 vs 2); *p=0,001 (1 vs 3); *p <0,001 (1 vs 4); p=0,03 (3 vs 4); p=0,82 (2 vs 3); p=0,026(2 vs 4)*
**статистическиая значимость с поправкой Бонферони на множественное сравнение p <0,008.*

Рис. 1. Частота развития инвазии в зависимости от вида грибов

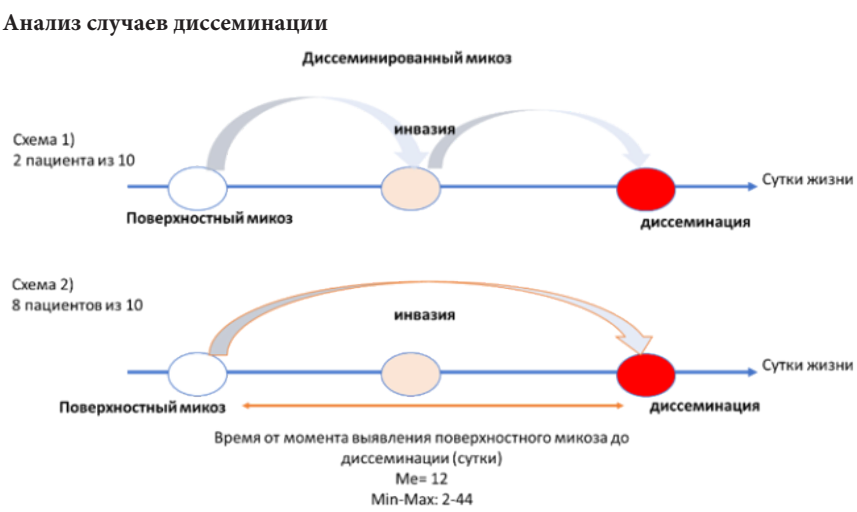


Рис. 2. Хронология прогрессии микоза

В данном исследовании лишь в 8% случаях диссеминированного микоза (2/25) удалось диагностировать процесс на стадии поверхностного и/или инвазивного. Остальные случаи (23/25) были выявлены уже на этапе диссеминации. Традиционно принято полагать, что процесс от поверхностной колонизации грибами до инвазии и последующей диссеминации занимает в среднем 5-7 дней. Однако, по всей видимости, у глубоко недоношенных детей в силу низкой колонизационной резистентности их слизистых оболочек данный период может значительно сокращаться, что может приводить к диагностике микозов уже на этапе диссеминации, выраженных клинических проявлений и полиорганной недостаточности. На рисунке 4 представлена «классическая» схема этапности диссеминации (схема 1). Однако в 80% случаев мы наблюдали «не классический» сценарий, когда стадия инвазии была резко сокращена во времени, что не позволяло ее своевременно выявлять даже при еженедельном мониторинге (Рис.2, схема 2).

Обсуждение и выводы:

По данным литературы, частота инвазивного кандидоза колеблется от 2,6 до 3,1% у новорожденных ОНМТ и от 10% до 16% - у новорожденных ЭНМТ, при этом летальность может достигать 40% [3-8]. Наши данные не противоречат этому. В нашем Центре частота обнаружения дрожжевых грибов за трехлетний период в среднем равнялась 6,6% (4,6-9,4%), случаи же инвазивного кандидоза, исключая инвазивные малассезиозы, составили максимально в 2022 году 1%, а в среднем за 3 года 0,7%. Этот показатель в течение рассмотренного периода не имел тенденции к повышению, несмотря на высокий процент глубоко

недоношенных детей.

Если по международным рекомендациям группу риска инвазивного кандидоза составляют новорожденные, родившиеся на сроке менее 28 недель с массой менее 1000 г, то в работе A. Cook et al. показано, что в эту группу входят дети со средним гестационным возрастом 30 недель (28-34) и массой при рождении – 1270 г (990-1692) [9]. В нашем исследовании средний гестационный возраст детей с ростом грибов составил 31 неделю (23-42), а масса тела при рождении – 1468 г (440-4904г). При этом среди детей, у которых развитие микозов отмечалось в раннем неонатальном периоде (n=63), инвазия наблюдалась всего в 9,5% случаев (12/63), что значительно ниже, чем при выявлении роста дрожжевых грибов у пациентов в позднем неонатальном периоде (43/109, 39,5%, p=0,008) (таб. 1).

По данным литературы основными возбудителями инвазивного кандидоза в ОРИТН являются *C. albicans и C. parapsilosis* [10]. Реже заболевание вызывают *C. glabrata, C. tropicalis и C. krusei* [25]. По нашим данным колонизация *C. albicans* встречалась в 30,2% при первичном выявлении, что вполне объяснимо, поскольку у большинства матерей (86%) из вагинального биотопа был выделен именно этот вид. Однако, причиной развития системной грибковой инфекции *C. albicans* явилась лишь в 13% случаев.

Таким образом, этиологическая структура микозов среди пациентов ОРИТН в значительной степени зависит от возраста новорожденного. В раннем неонатальном периоде преобладающим возбудителем микозов у новорожденных является *C. albicans*, а начиная с 7 суток жизни и старше –*M. furfur.*

По результатам исследования установлено, что ведущими факторами риска развития инвазивных микозов являются малый гестационный возраст, выявление дрожжевых грибов в двух и более нестерильных локусах, при этом стадия инвазии у критически недоношенных детей резко сокращена во времени, что, зачастую, не позволяет ее своевременно выявлять даже при еженедельно проводимом микробиологическом мониторинге.

Список литературы

1. Родченко Ю.В. Грибы Malassezia furfur у новорожденных отделений хирургии, реанимации и интенсивной терапии: оптимизация микробиологической диагностики. дисс. к.м.н., 2020.
2. Антонов А.Г., Приходько Н.А., Анкирская А.С. и др. Лечение грибковой инфекции у глубоко недоношенных детей// Российский вестник перинатологии и педиатрии, 5, 2012, стр.13-17.
3. Никитина И.В., Ионов О.В., Приходько Н.А. и др. Инвазивные микозы в неонатологии: профилактика, диагностика и терапия. Акушерство и гинекология. 2015-№8 с. 18-25.
4. Избранные клинические рекомендации по неонатологии под ред. Байбариной Е.Н., Дегтярева Д.Н. Москва. – 2016, 238с.
5. Колбин А.С., Шабалов Н.П., Климко Н.Н.. Кандидоз у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2005, том 7, №2, с. 189-186.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ CANDIDA ALBICANS: МОРФОЛОГИЯ,БИОПЛЕНКООБРАЗОВАНИЕИЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИМИКОТИКАМ

Орлова О.Г.[1], Волкинд А.К.[2]

[1] НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург

[2] СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург

Введение

Установлено, что разнообразие кишечной микробиоты положительно коррелирует с уровнем ω-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в плазме крови и ассоциировано с проницаемостью кишечного барьера. Однако в настоящее время недостаточно данных для идентификации первичного фактора, определяющего данную взаимосвязь. Предполагается, что зависимость между метаболизмом ω ω-3 ПНЖК и кишечной микробиотой носит двусторонний характер.

Результаты исследований свидетельствуют о положительном влиянии ω-3 на течение психических, неврологических, аутоиммунных, онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний. Аналогичные закономерности выявлены и в отношении изменений видового состава микробиоты, что обусловливает повышенный интерес к изучению взаимодействия ПНЖК с кишечными микроорганизмами. Выделяют следующие механизмы влияния ω-3 на нормобиоту: изменение численности отдельных таксонов в составе микробного сообщества; модуляция синтеза провоспалительных медиаторов в кишечнике; регуляция уровня короткоцепочечных жирных кислот [1].

Также отмечают антимикробную активность жирных кислот, причем для ненасыщенных форм она выражена в большей степени, чем для насыщенных. Данный эффект может оказывать влияние на состав нормобиоты.

Несмотря на указанные факты, большинство современных исследований сосредоточено на изучении бактериального компонента кишечной микробиоты и воздействии на него различных экзогенных факторов. В подобных работах грибковый компонент нормобиоты, как правило, остается в тени бактериального, а влияние различных веществ на него не исследуется вовсе. Кроме того, грибковый компонент до настоящего времени игнорируется при разработке препаратов, предназначенных для коррекции состава кишечной микробиоты.

Современные данные о роли *Candida spp*. в развитии иммунной системы и формировании бактериального компонента микробиоты позволяют рассматривать данный микроорганизм в качестве одного из звеньев регуляции взаимодействия между кишечной нормобиотой и организмом-хозяином [2].

Цель данного исследования — выявить спектр активности полиненасыщенных жирных кислот ω-3 и ω-3-6-9 в отношении клеток и

биопленок *Candida albicans.*

Материалы и методы

Определение морфологии клеток *C. albicans* проводили при культивировании грибов на плотной питательной среде Сабуро с добавлением 10% ω-3 и 10% ω-3-6-9. Все образцы культивировали в термостате при температуре 37°С в течение 48 часов. Морфометрический анализ клеток *C. albicans* осуществляли методом световой микроскопии с использованием микроскопа ЛОМО Микмед 6 с комплексом визуализации МС-HD-2 (ЛОМО-Микросистемы) с видеофиксацией. Полученные изображения анализировали с помощью программы ImageJ (Rasband, W.S., ImageJ, U. S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA, https:.imagej.nih.gov/ij/, 1997–2018), измеряя площадь клеток и определяя их морфологический тип.

Биопленки *C. albicans* формировали в 96-луночном планшете в среде с добавлением ПНЖК ω-3 и ω-3-6-9 в течение 48 часов, затем трижды промывали стерильным физиологическим раствором. В каждую лунку вносили 100 мкл 3-(4,5-диметил-2-тиазолил)-2,5-дифенил-2Н-тетразолия бромида (МТТ). Планшеты с биопленками инкубировали в течение 2 ч при 37°С. В этих условиях слегка желтоватый МТТ восстанавливался до нерастворимой синей тетразолиевой соли, накапливающейся в биопленках. Количество тетразолиевых солей определяли спектрофотометрически путем измерения поглощения при 570 нм. Накопление тетразолиевой соли в результате восстановления МТТ клеточными дегидрогеназами пропорционально количеству жизнеспособных клеток, растущих в биопленочных и планктонных условиях [3].

Анализ чувствительности *C. albicans* проводили методом дисков к следующим антимикотическим препаратам: нистатин, флюконазол, интраконазол, клотримазол, кетоконазол. Оценивали изменения диаметра зон задержки роста в контрольных культурах и культурах, выращенных в присутствии ПНЖК. Обработку данных производили в программе StatTech v. 4.6.3 (разработчик — ООО «Статтех», Россия) и Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

Определение морфологии клеток *C. albicans*. В ходе эксперимента были получены оптические снимки, анализ которых показал, что в присутствии ПНЖК наблюдается статистически значимое увеличение размеров клеток *C. albicans* по сравнению с контрольными образцами. Кроме того, в присутствии ПНЖК увеличивалась доля дрожжевых и лизированных форм клеток, представленных крупными вытянутыми клетками веретеновидной формы с гипохромными участками в цитоплазме. Вместе с тем уменьшалась доля почкующихся клеток и клеток с ростовыми трубками. Это может свидетельствовать о том, что в присутствии ω-3 и ω-3-6-9 клетки *C. albicans* менее склонны к почкованию и образованию ростовых трубок, а также в большей степени, чем в контрольных образцах, подвержены лизису.

Анализ влияния ПНЖК на способность *C. albicans* к биопленкообразованию (по восстановлению тетразолия). Грибы рода *Candida* способны к образованию

биопленок как в организме человека (слизистые оболочки, ткани различных органов, кровеносные сосуды), так и на поверхности абиогенных субстратов (медицинские устройства: стенты, шунты, имплантаты, эндотрахеальные трубки, кардиостимуляторы и различные типы катетеров). Развитие системных микозов напрямую связано со способностью *Candida* образовывать биопленки. Ежегодно от системных микозов умирает около 1,6 миллиона человек, при этом оппортунистические грибы рода *Candida* ответственны за 90% всех этих заболеваний и являются четвертой по распространенности причиной внутрибольничных инфекций крови [4].

Вид *C. albicans* является одним из наиболее значимых и часто выделяемых от здоровых и больных людей микроорганизмов, рассматриваемым как комменсал и патоген. *C. albicans* составляет более 80% от всех форм кандидоза человека. Фаза созревания биопленки *C. albicans* завершается примерно в течение 72 ч с начала формирования. В результате созревания биопленки *C. albicans* образуется сложная сеть из нескольких слоев полиморфных клеток, включая мицелиальные клетки (цепочки цилиндрических клеток), псевдомицелиальные клетки (эллипсоидальные клетки, соединенные конец в конец) и округлые дрожжевые клетки, заключенные во внеклеточный матрикс.

Анализ воздействия ПНЖК ω-3 и ω-3-6-9 на формирование биопленок *C. albicans* показал, что ПНЖК ω-3 снижает биопленкообразование на 75–85%, тогда как ω-3-6-9 снижает способность к образованию биопленок у *C. albicans* только на 20%. Полученные данные свидетельствуют о высоком уровне воздействия ω-3 на процессы биопленкообразования.

Определение чувствительности *C. albicans* к антимикотическим препаратам. Обнаружено, что действие ПНЖК на чувствительность *C. albicans* к различным препаратам неодинаково. Так, в присутствии ω-3 зона задержки роста *C. albicans* увеличилась на 12% для нистатина, на 20% для флюконазола и на 60% для клотримазола. Уменьшение зон задержки зарегистрировано для интраконазола (на 40%) и кетоконазола (на 13%). Для ω-3-6-9 выявлено значительное снижение чувствительности к интраконазолу (на 60%) и клотримазолу (на 68%). Чувствительность к остальным препаратам оставалась на уровне контрольных значений.

Работ, посвященных исследованию влияния ПНЖК на изменение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам, весьма немного. Имеются сведения о сочетанном действии ПНЖК и аминогликозидов (угнетение синтеза белка на уровне рибосом) на устойчивые к метициллину *S. aureus* [5].

Исследования влияния ω-3 на микробиоту в основном сосредоточены на основных бактериальных типах *Bacteroidetes* и *Firmicutes* в животных моделях. Работ, посвященных влиянию ПНЖК на чувствительность грибов, не обнаружено.

Сложность исследования влияния ПНЖК на чувствительность грибов к антимикотикам заключается в том, что механизм действия большинства противогрибковых препаратов основан на селективном ингибировании синтеза эргостерола, тогда как воздействие ПНЖК затрагивает в основном клеточную мембрану. Поэтому их действие может иметь разнонаправленный эффект.

Заключение

Подводя итог, можно сказать, что ПНЖК могут быть использованы в профилактических и даже терапевтических целях при различных заболеваниях, ассоциированных с дисбиозом кишечных микроорганизмов, однако необходимо более глубокое изучение данной проблемы. Результаты рассмотренных исследований демонстрируют нехватку информации о воздействии ПНЖК на отдельные компоненты микробиоты и на межвидовые взаимодействия микробного сообщества. Более глубокое изучение этой проблемы может стать ключом к пониманию роли ПНЖК в формировании микробиоты.

Список литературы

1. Fu Y., Wang Y., Gao H., Li D., Jiang R., Ge L., Tong C., Xu K. Associations among dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids, the gut microbiota, and intestinal immunity . Mediators Inflamm. 2021; 2021:8879227. doi:10.1155/2021/8879227.
2. Zhang F., Aschenbrenner D., Yoo J.Y., Zuo T. The gut mycobiome in health, disease, and clinical applications in association with the gut bacterial microbiome assembly . Lancet Microbe. 2022 Dec;3(12):e969-e983. — DOI: 10.1016/S2666-5247(22)00203-8.
3. Denizot F., Lang R. Rapid colorimetric assay for cell growth and survival. Modifications to the tetrazolium dye procedure giving improved sensitivity and reliability. J Immunol Methods. 1986;89(2):271-277. DOI: DOI: 10.1016/0022-1759(86)90368-6
4. Ciurea C.N., Kosovski I.B., Mare A.D., Toma F., Pintea-Simon I.A., Man A. Candida and candidiasis-opportunism versus pathogenicity: A review of the virulence traits . Microorganisms. 2020;8(6):857. doi: 10.3390/microorganisms8060857.
5. Desbois A.P., Lawlor K.C. Antibacterial activity of long-chain polyunsaturated fatty acids against Propionibacterium acnes and Staphylococcus aureus . Marine Drugs, 2013 Nov;11(11):4544–57. DOI: 10.3390/md11114544.

ХАРАКТЕРИСТИКА МИКОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ПРИ СКЛЕРОАТРОФИЧЕСКОМ ЛИХЕНЕ ВУЛЬВЫ

Порсохонова Д.Ф.[1], Илесова Н.Н.[1], Алимухамедова Ю.А.[1], Якубович А.И.[2]

[1] Республиканский СНПМЦ Дерматовенерологии и Косметологии, Ташкент

[2]Иркутский Государственный медицинский Университет

Введение. Проблема формирования и лечения склероатрофическоголихена вульвы (САЛВ) является одной из сложных междисциплинарных проблем. Локализация процесса относит САЛВ к гинекологическому спектру заболеваний,но являясь фоновым заболеванием гениталий, САЛВ может быть включен в список онкологических проблем, а с учетом поражения кожи и слизистой гениталий, а также пусковой роли некоторых инфекций, передающихся половым путем (ИППП), к дерматовенерологическим. С учетом сложных патогенетических механизмов развития САЛВ требуется достаточно обширный спектр диагностических исследований для исключения

как тривиальных причин зуда, так и сложных иммуно-генетических и эндокринных нарушений [1]. С учетом участившейся роли ИППП в развитии зуда гениталий, одним из совокупных триггеров склероатрофического процесса также могут стать различные виды грибковой инфекции [2]. Именно при САЛВ имеет место либо преувеличенное внимание к роли грибов в развитии заболевания, либо упускание из вида вероятности присутствия патогенных грибов и неполноценная их диагностика. Зачастую пациенткам длительное время назначается противогрибковая терапия с акцентом на Candida albicans без выполнения соответствующих анализов. В первом случае акцент делается в пользу Candida albicans и терапия ограничивается назначением антимикотиков флуконазолового ряда и разнообразных наружных противогрибковых средств, которые не приносят ожидаемого результата. Во втором могут оставаться недоучтенными такие виды грибов, как Trichophyton для лечения которых требуются другие антимикотики, а также обследование и лечение полового партнера. Мало изучена также роль кандидозной инфекции в формировании и течении САЛВ, хотя в качестве возбудителя, способного вызывать зуд гениталий, она определенно может усугубить течение САЛВ и способствовать микробной колонизации урогенитального тракта на фоне снижения местного иммунитета [3]. Поэтому количественная оценка содержания грибов, выражающаяся в определении десятичного логарифма (количество копий ДНК-мишени в 1 мл препарата ДНК) могла бы уточнить участие микотической инфекции в клиническом течении САЛВ.

Целью данного исследования явилась оценка присутствия грибковой микрофлоры у пациенток с САЛВ с использованием современных возможностей ПЦР-диагностики.

Материал и методы исследования. Под нашим наблюдением находилось 80 пациенток в возрасте от 18 до 90 лет. Изначально всем пациентка проводилось микроскопическое исследование мазков из урогенитального тракта, а также соскобов с кожи вульвы с последующей ПИФ-диагностикой грибковой инфекции, по результатам которых производился отбор для последующей ПЦР-диагностики дрожжевых грибов и дерматомикозов. Для ПЦР диагностики использовалась тест-система «Микозоскрин» (ДНК-Технология, Россия) в режиме реального времени (RT-PCR), позволяющая определить разновидность дрожжеподобных грибов и общую бактериальную массу. Образцы собирались с помощью соскоба с кожи вульвы и транспортировались в среде для ДНК-анализа. Определялись основные генотипы 14 родов Candida, Malassezia, Saccharomyces и Debaryomyces («МикозоСкрин»): Meyerozyma guilliermondii (C. guilliermondii), Candida albicans, Pichiakudriavzevii (C. krusei), Saccharomyces cerevisiae, Candida auris, Candida tropicalis, Clavispora lusitaniae (C. lusitaniae), Debaryomyces hansenii (C. famata), Candida dubliniensis, Candida glabrata, Candida parapsilosis, Malassezia spp., Malassezia furfur, Kluyveromyces marxianus (C. kefyr), а также патогенные дерматомикозы Microsporum spp, Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes, Trichophyton tonsurans, Trichophyton schoenleinii, Trichophyton spp. с помощью ПЦР тест-системы «АмплиПрайм Дерматофиты» (НекстБио, Россия).

Результаты. По результатам микроскопии мазков из урогенитального тракта

присутствие мицелия и спор дрожжеподобных грибов было выявлено у 24 (30,0%) пациенток. Дальнейшее обследование включало определение основных генотипов Candida, Malassezia, Saccharomyces и Debaryomycesc использованием тест-системы «МикозоСкрин», по результатам которого удалось детализировать разновидности дрожжеподобных грибов. Так, среди 24 пациенток клинически значимое присутствие от 3,8±0,8 до 7,2±1,5 Lg КОЕ/мл было выявлено для таких возбудителей, как Candida albicans – у 15 (62,5%), Candida tropicalis – у 4 (16,7%), Pichiakudriavzevii (C. krusei) – у 3(12,5%), Candida dubliniensis – у 2(8,3%), Clavispora lusitaniae (C. lusitaniae) – у 4 (16,7%), Malassezia spp. у 5(20,8%). У 3-х (12,5%) пациенток был выделен Trichophyton rubrum. При этом сочетанное присутствие нескольких видов грибов отмечено у 9 (37,5%) пациенток. У данной группы пациенток САЛВ протекал с явлениями шелушения, покраснения, мацерации и микроизъязвлений и более выраженного зуда и чувства жжения в течение суток и после туалета гениталий, в то время как у остальных пациенток с САЛВ зуд был выражен преимущественно в ночное время. К лечению пациенток САЛВ с присутствием дрожжеподобных грибов был добавлен флуконазол в дозе 100-200мг в течение 28 дней, а также санации половых путей 1-2% раствором метиленовой сини, что значительно ускорило уменьшение зуда и процесс восстановления тканей. При выявлении Trichophyton rubrum назначался тербинафин 250мг 1 раз в сутки в течение 4-х недель. Назначение низкоинтенсивной лазеротерапии с фотодинамическим эффектом способствовало быстрому купированию зуда и воспалительных проявлений уже на 3-4-е сутки лечения. Пациенткам с присутствием дерматомицетов было рекомендовано привлечь к обследованию и лечению половых партнеров.

Заключение.

Таким образом, течение САЛВ может сопровождаться присоединением таких видов грибов как Candida albicans – у 15 (62,5%), Candida tropicalis – у 4 (16,7%), Pichiakudriavzevii (C. krusei) – у 3(12,5%), Candida dubliniensis – у 2(8,3%), Clavispora lusitaniae (C. lusitaniae) – у 4 (16,7%), Malassezia spp. у 5(20,8%). Trichophyton rubrum -3-х (12,5%), также их сочетанием - у 9 (37,5%), что необходимо учитывать при составлении плана лечения. Проведение противогрибковой терапии совместно с низкоинтенсивной лазеротерапией с фотодинамическим эффектом позволяет достичь клинического эффекта в максимально короткие сроки.

Список литературы

1. De Luca DA, et al. Lichen sclerosus: The 2023 update. Front. Med. 2023 10:1106318.
2. Галиханова Э.Э., Козлов В.К., Хромова А.М. Люминисцентная микроскопия в диагностике урогенитального кандидоза у пациенток, страдающих дистрофическими заболеваниями вульвы и влагалища. Практическая медицина. 2011;2 (49): С.43-45
3. Реуцкая М.А., Кулинич С.И. Микробиологическое и морфологическое обоснование диагностики и лечения заболеваний вульвы. Сибирский медицинский журнал.2012; 1: 54-57

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ПРИСУТСТВИЯ ОНКОГЕННЫХ ТИПОВ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА У БЕРЕМЕННЫХ С ОСТРОКОНЕЧНЫМИ КОНДИЛОМАМИ И КАНДИДОЗОМ

Порсохонова Д.Ф.[1], Росстальная М.Л.[1], Якубович А.И. [2]

[1] Республиканский СНПМЦ Дерматовенерологии и Косметологии, Ташкент

[2] Иркутский Государственный медицинский Университет

Введение. Сочетанные инфекции урогенитального тракта у беременных остаются значимой клинической проблемой, что обусловлено их высокой распространенностью, склонностью к рецидивированию и потенциальным влиянием на течение беременности и перинатальные исходы. Беременность сопровождается физиологической иммуносупрессией, характеризующейся снижением активности клеточного звена иммунитета, что способствует повышенной восприимчивости к инфекциям урогенитального тракта [1, 3]. Наиболее часто в этот период выявляются вирус папилломы человека (ВПЧ) и урогенитальный кандидоз, которые нередко протекают в виде микст-инфекции. Выявление кандидоза и остроконечных кондилом (ОК) при беременности достигает 30 - 40%, преимущественно во II - III триместрах связанные с гормональной перестройки и физиологической иммуносупрессии [1, 2]. В последние годы важное внимание уделяется особенностям взаимодействия грибковой и вирусной микрофлоры: установлено, что нарушение вагинального микробиоценоза, снижение колонизационной резистентности и активация условно-патогенной флоры создают условия для персистенции ВПЧ. В связи с этим представляет интерес оценка роли грибов рода *Candida*, как фактора пролиферации остроконечных кондилом у беременных женщин, а также влияние кандидозной инфекции на клиническое течение остроконечных кондилом.

Цель исследования — морфологическое обоснование персистенции онкогенных типов ВПЧ у беременных с урогенитальным кандидозом и остроконечными кондиломами гениталий.

Материалы и методы. Обследовано 60 беременных женщин на разных сроках гестации от 12 до 32 недель, находившихся под наблюдением в акушерско-гинекологическом учреждении.

Все пациентки были разделены на две группы: Первая группа 30 беременных женщин с урогенитальным кандидозом и остроконечными кондиломами, у которых методом ПЦР идентифицировано ≥ 2 типов ВПЧ; вторая группа состояла из 30 беременных с остроконечными кондиломами без возбудителей кандидоза и наличием 1–2 типов ВПЧ.

Проводилось морфологическое исследование биоптатов пораженных участков слизистой оболочки гениталий. При микроскопическом исследовании оценивались толщина и стратификация многослойного плоского эпителия, выраженность акантоза и папилломатоза, наличие гиперкератоза и

паракератоза, а также характер клеточных изменений, включая койлоцитоз, ядерный полиморфизм и митотическую активность. Молекулярно-генетическое исследование включало выявление и типирование ДНК вируса папилломы человека методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием типоспецифических праймеров. Анализ позволил идентифицировать как низкоонкогенные (6, 11), так и высокоонкогенные типы ВПЧ (16, 18, 31, 33 и др.), а также установить наличие множественной инфекции (коинфекции несколькими генотипами вируса). Полученные морфологические и молекулярно-генетические результаты сопоставлялись между собой для выявления взаимосвязи между структурными изменениями эпителия и спектром выявленных типов ВПЧ.

Результаты. При оценке клинического течения ОК у пациенток сравниваемых групп было установлено, что в 1-й группе пациенток отмечались большая площадь и размеры кондилом, расположение их по ходу выделений из половых путей. Характер выделений также имел более обильный характер, что также могло способствовать росту ОК. Большинство пациенток 1-й группы жаловались на зуд в области гениталий 27 (90,0%), в то время как во 2-й группе зуд эпизодического характера имел место у 14 (46,7%) беременных. Также, при обследовании на сопутствующую микрофлору и другие инфекции, передаваемые половым путем (ИППП) у пациенток 1-й группы отмечено присутствие таких возбудителей, как *Ureaplasma urealythycum Parvo* и Т-960 -14 (46,7%), а также *Gardnerella vaginalis* -13 (43,3%), в то время как во 2-й группе эти возбудители встречались соответственно у 8 (26,7%)($p<0,05$) и 7 (23,3%)($p<0,05$).

В первой группе пациенток множественная ВПЧ-инфекция (≥ 3 типов) выявлена в 73,3% случаев (22 из 30 пациенток), тогда как во второй группе данный показатель составил 26,7% (8 из 30) ($p<0,05$). При этом наличие 4 и более типов ВПЧ одновременно регистрировалось у 36,7% беременных 1-ой группы наблюдения против 10,0% во 2-ой группе беременных, что свидетельствует о более выраженной вирусной нагрузке и разнообразии генотипов при сопутствующем кандидозе. Среднее количество выявленных типов ВПЧ на одну пациентку в 1-ой группе составило 3,2±0,4, тогда как во 2-ой группе пациенток 1,6±0,3 ($p<0,05$). Изолированное выявление одного типа ВПЧ чаще наблюдалось во 2-ой группе беременных (40,0% против 13,3% в основной группе). Высокоонкогенные типы ВПЧ (16, 18, 31, 33) обнаружены у 63,3% пациенток 1-ой группы наблюдения (19 из 30) против 30,0% (9 из 30) во 2-ой группе беременных ($p<0,05$). При этом сочетание двух и более высокоонкогенных типов отмечено у 33,3% беременных 1-ой группы, тогда как во 2-ой группе - лишь у 10,0%. Наиболее часто в 1-ой группе выявлялись ВПЧ 16 типа (46,7%), 18 типа (33,3%) и 31 типа (26,7%), тогда как во 2-ой группе их распространенность была значительно ниже соответственно - 20,0%, 13,3% и 10,0%. Низкоонкогенные типы ВПЧ (6 и 11), ассоциированные с остроконечными кондиломами, определялись у большинства пациенток обеих групп, однако их сочетание с высокоонкогенными типами значительно чаще наблюдалось при наличии кандидоза (56,7%) против 23,3% при его отсутствии.

Дополнительно установлено, что у пациенток 1-ой группы в 68,2% случаев множественная ВПЧ-инфекция сочеталась с выраженными морфологическими изменениями эпителия (дисплазия, выраженный койлоцитоз), тогда как во 2-ой группе пациенток подобная зависимость отмечалась лишь в 25,0% наблюдений.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что урогенитальный кандидоз ассоциирован не только с более высокой частотой множественной ВПЧ-инфекции, но и с увеличением доли высокоонкогенных генотипов и их сочетаний, что может рассматриваться как фактор риска неблагоприятного течения и прогрессирования патологического процесса.

У пациенток с кандидозом (1-ая группа наблюдения) достоверно чаще отмечались выраженные пролиферативные изменения эпителия (гиперплазия, акантоз) в 76,7% против 43,3% во 2-ой группе беременных. Кроме того, плотность воспалительного инфильтрата была выше в 1,8 раза, что сопровождалось усилением митотической активности клеток.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что урогенитальный кандидоз способствует более глубокому повреждению эпителиального барьера, включая нарушение межклеточных контактов и базальной мембраны, что облегчает проникновение вируса папилломы человека в базальные слои эпителия и создает условия для одновременной персистенции нескольких генотипов вируса. Воспалительный процесс при кандидозе сопровождается высвобождением цитокинов и факторов роста, что приводит к увеличению числа пролиферирующих клеток-мишеней. Гормональная перестройка, воспалительные изменения и сопутствующие инфекции (уреаплазменная инфекция, бактериальный вагиноз) при беременности также способствуют гликогенизации эпителия и развитию дисбиоза, что снижает локальную иммунную защиту. В совокупности эти факторы объясняют более высокую частоту выявления множественной ВПЧ-инфекции и морфологических изменений в основной группе.

Выводы:

- У беременных с урогенитальным кандидозом множественная ВПЧ-инфекция встречается в 2,7 раза чаще, чем у пациенток без кандидоза.

- Кандидоз ассоциирован с более выраженными морфологическими изменениями эпителия, включая акантоз (76,7%), дистрофию (83,3%), воспаление (90,0%) и дисплазию (56,7%).

- Повреждение эпителиального барьера и усиление пролиферации клеток создают морфологическую основу для персистенции нескольких типов ВПЧ.

- Наличие кандидоза у беременных с остроконечными кондиломами следует рассматривать как фактор риска множественной ВПЧ-инфекции и последующего риска онкогенной трансформации.

Практическое значение. Полученные результаты обосновывают необходимость комплексного обследования беременных с остроконечными кондиломами, включая обязательное выявление кандидоза и расширенное типирование ВПЧ, включая средне- и высокоонкогенные типы, что позволит своевременно оценить онкогенный риск, прогноз и определить тактику ведения таких пациенток.

Список литературы

1. Каштальян А.К. Особенности иммунной системы беременных. Вопросы организации и информатизации здравоохранения. 2008; №1: С.45-50
2. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Остроконечные кондиломы: современные возможности терапии и проблема комплаенса пациентов. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(2):96–101.
3. Levina, J. Management of Vulvovaginal Candidiasis in Pregnancy. Indonesian Journal of Obstetrics and Gynecology. 12, 2 (May 2024), 115–121. DOI: 10.32771/inajog.v12i2.1990.

ОЦЕНКА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ЖЕЛЧИ КИШЕЧНЫХ ИЗОЛЯТОВ ДРОЖЖЕЙ РОДА PICHIA В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КИСЛОРОДНОГО РЕЖИМА И ТЕМПЕРАТУРЫ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ

Прокопьев В.В.
КДЛ Здоровье;
АГМУ Минздрава России;

В последние десятилетия в структуре микробиома человека и в клиническом материале все чаще идентифицируются дрожжи, которые можно отнести к «редким» и малоизученным. Расширение этиологического спектра выделяемых дрожжей стало возможным благодаря внедрению в рутинную практику микробиологических лабораторий такого инструмента, как масс-спектрометрия (MALDI-TOF MS), с постоянным обновлением эталонных спектров [1]. В связи с этим возник вопрос о роли этих микроорганизмов во взаимодействии с человеком. Для его решения необходима комплексная оценка физиологических особенностей дрожжей, их способности к выживанию в условиях макроорганизма и потенциальной роли в патологии человека [2].

Одним из ключевых факторов, определяющих колонизационную способность грибов в желудочно-кишечном тракте, является устойчивость к желчным кислотам. Желчь оказывает детергентное действие, нарушает целостность клеточной мембраны и вызывает оксидативный стресс. Для условно-патогенного вида *Candida albicans* толерантность к желчи хорошо охарактеризована [3], однако для представителей рода *Pichia* такие данные фрагментарны. Более того, исследования физиологических особенностей и факторов патогенности чаще проводят в стандартных аэробных условиях, в то время как условия кишечной среды существенно варьируют по концентрации кислорода (от аэробных в верхних отделах до анаэробных в толстой кишке) и парциальному давлению CO_2 [4]. Комплексное влияние этих факторов на устойчивость к желчи ранее было исследовано только для биотехнологического штамма *Pichia kudriavzevii* FOL-27 [5]. Нами не найдено исследований, оценивающих факторы патогенности грибов рода *Pichia*, в условиях, приближенных к условиям организма человека.

Цель настоящей работы — оценить чувствительность к желчи клинических штаммов четырех видов дрожжей рода *Pichia*, изолированных

из кишечника, в сравнении с типовым штаммом *Candida albicans* при различных кислородных режимах и температурах культивирования.

В работе исследованы *Pichia kluyveri* - 1 штамм, *Pichia cactophila* - 1 штамм (в 2020 году данный вид был предложен к переносу в новый род *Eciseptola* [6]), *Pichia fermentans* - 2 штамма, *Pichia manshurica* - 2 штамма, а также типовой штамм *Candida albican*s (Culti-Loops™ ATCC™ 10231™, «Thermo Fisher Scientific», США).

Все штаммы были получены при культуральном обследовании пациентов амбулаторного отделения медицинского центра.

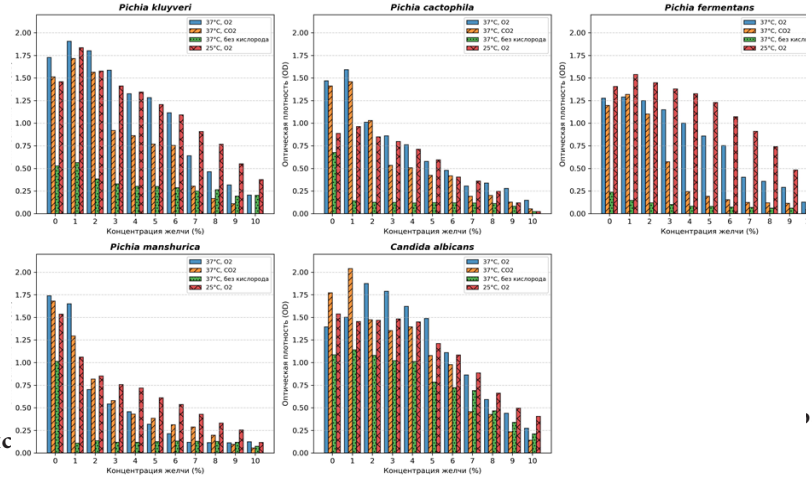
Видовая идентификация полученных микроорганизмов проводилась на основе их культуральных, микроскопических и биохимических характеристик и подтверждалась при помощи масс-спектрометрии на приборе «Microflex» («Bruker Daltonik GmbH & Co. KG», Германия).

Для оценки чувствительности к желчи в полистирольные 96-луночные планшеты вносили по 190 мкл бульона Сабуро с 1-10% желчи (ФБУН ГНЦ ПМБ Оболенск (Россия)) и 10 мкл суспензии дрожжей 0.5 по МакФарланду, что соответствовало $1–5 \times 10^6$ КОЕ/мл. В качестве положительного контроля роста использовали рост на бульоне Сабуро без желчи, в качестве отрицательного контроля - незасеянный бульон Сабуро. Инкубацию проводили в четырех режимах: аэробный, 37°С; гиперкапнический (10% CO_2, 37°С); анаэробный при 37°С; аэробный, 25°С. Гиперкапнические условия были созданы при помощи CO_2 инкубатора ИЛМ-170 (ЗАО «Ламинарные системы», Россия). Анаэробные условия были получены при помощи анаэростата Thermo ScientificTM OxoidTM Anaero Jar 2.5 L и газ-пакетов AnaeroGen 2.5L Thermo ScientificTM.

Через 48 часов инкубации проводили оценку оптической плотности при помощи 8-канального микропланшетного фотометра при длине волны 450 нм (Вектор-Бест-Балтика, Россия). Оценку жизнеспособности культуры проверяли при помощи выборочного высева из лунок полистирольных планшетов на агаризованную среду Сабуро.

Статистическую обработку проводили с помощью однофакторного ANOVA с пост-тестом Тьюки, различия считали значимыми при $p<0,05$.

Оценку влияния желчи на скорость роста микромицетов проводили по разнице оптической плотности (OD) после 48 часов инкубации и сразу после посева ΔOD (48-0 ч). Полученные результаты представлены на рисунке №1.



кис **разных**

В результате исследования выявлено дозозависимое снижение OD по мере увеличения содержания желчи для всех исследуемых штаммов. Наибольшая толерантность (сохранение роста при 8–10 % желчи) отмечена у *C. albicans* в аэробных условиях при 37 °C и при 25 °C. Среди исследованных представителей рода *Pichia* наиболее устойчивыми оказались *P. kluyveri и P. fermentans:* при 37 °C в аэробных условиях их рост сохранялся до концентрации 7–8 % желчи, тогда как *P. cactophila и P. manshurica* демонстрировали почти полное ингибирование уже при 4–6 % желчи.

Культивирование в гиперкапнических условиях приводило к дополнительному подавлению роста. Наиболее выраженный ингибирующий эффект наблюдался у *P. fermentans и P. cactophila:* при концентрации желчи 3–5 % OD снижалась в 1,5–2 раза относительно аэробных условий. У *C. albicans* гиперкапния также снижала рост, однако штамм сохранял жизнеспособность при 7–8 % желчи.

В анаэробных условиях даже в отсутствие желчи OD всех штаммов была значительно ниже, чем в аэробных (например, у *P. kluyveri* OD снизилась с 1,727 до 0,527). Добавление желчи усиливало ингибирование, и уже при 2–3 % желчи рост практически полностью прекращался (OD <0,15 у всех видов, кроме *C. albicans*, у которого OD при 1–2 % желчи сохранялась около 1,1, но при 4 % падала до 0,78). Это указывает на то, что анаэробные условия являются критическим стрессовым фактором, который сам по себе ограничивает рост дрожжей, а желчь вносит дополнительный вклад.

При пониженной температуре (25 °C) большинство видов демонстрировали более высокую толерантность к желчи по сравнению с 37 °C. *P. fermentans* при 25 °C сохраняла рост до 9–10 % желчи (OD = 0,317 при 10 %), тогда как при 37 °C OD при 10 % составляла лишь 0,127. Сходная картина отмечена для *P. manshurica* и *C. albicans.* Это может быть связано со снижением метаболической активности и, как следствие, уменьшением повреждающего действия желчных кислот на мембраны. Напротив, у *P. cactophila* рост при 25 °C был слабее даже без желчи (OD = 0,886 против 1,469 при 37 °C),

что может отражать чувствительность к низкой температуре данного изолята.

Candida albicans ожидаемо оказалась наиболее устойчивой к желчи во всех режимах культивирования, что согласуется с литературными данными о ее высокой колонизационной способности в кишечнике. Среди грибов рода Pichia наибольшую резистентность к желчи проявили *P. kluyveri* и *P. fermentans,* тогда как *P. cactophila* и *P. manshurica* были значительно более чувствительны, особенно в условиях гиперкапнии и в анаэробных условиях. Важно отметить, что физиологическая концентрация желчи в просвете тонкой кишки человека варьирует в пределах 0,2–2 %, а в толстой кишке снижается до следовых количеств [7]. Таким образом, все исследованные штаммы *Pichia*, за исключением *P. cactophila*, сохраняли жизнеспособность при 2–3 % желчи в аэробных и гиперкапнических условиях, что указывает на их потенциальную способность к выживанию в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. При этом усиление устойчивости к желчи при пониженной температуре культивирования (25 °C), наблюдаемое для *P. fermentans, P. manshurica и C. albicans,* может быть связано с тем, что замедление метаболизма при 25 °C (как наследие адаптации к низким температурам) вероятно снижает повреждающее действие желчных кислот на клеточные мембраны.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что кислородный режим и температура существенно влияют на устойчивость дрожжей к желчи, что необходимо учитывать при оценке колонизационной способности «редких» видов в желудочно-кишечном тракте человека.

Список литературы

1. Patel R. MALDI-TOF MS for the diagnosis of infectious diseases. Clin Chem. 2015;61(1):100-11. doi: 10.1373/clinchem.2014.221770. PMID: 25278500.
2. Perfect JR. The antifungal pipeline: a reality check. Nat Rev Drug Discov. 2017;16(9):603-616. doi: 10.1038/nrd.2017.46. PMID: 28496146. PMCID: PMC5760994.
3. Allert S, Förster TM, Svensson CM, Richardson JP, Pawlik T, Hebecker B, Rudolphi S, Juraschitz M, Schaller M, Blagojevic M, Morschhäuser J, Figge MT, Jacobsen ID, Naglik JR, Kasper L, Mogavero S, Hube B. Candida albicans-Induced Epithelial Damage Mediates Translocation through Intestinal Barriers. mBio. 2018;9(3):e00915-18. doi: 10.1128/mBio.00915-18. PMID: 29871918. PMCID: PMC5989070.
4. Singhal R, Shah YM. Oxygen battle in the gut: Hypoxia and hypoxia-inducible factors in metabolic and inflammatory responses in the intestine. J Biol Chem. 2020;295(30):10493-10505. doi: 10.1074/jbc.REV120.011188. PMID: 32503843. PMCID: PMC7383395.
5. Yumuk K, Can Ö, Ortakcı F. Artificial gastric digestion survival and bioprocess compatibility of a novel Pichia kudriavzevii FOL-27. ITU Journal of Food Science and Technology. 2024;2(2):101-108. Available from: https://izlik.org/JA34TP87RY.
6. Daniel HM, Suh SO, Blackwell M, et al. Multigene phylogeny of the Phaffomycetaceae. Fungal Syst Evol. 2020;6:115-124. doi: 10.3114/fuse.2020.06.07.
7. Hofmann AF. The enterohepatic circulation of bile acids in man. Clin Gastroenterol. 1977;6(1):3-24. PMID: 330051

СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ БИОРАЗНООБРАЗИЯ ДРОЖЖЕВОЙ МИКРОБИОТЫ ЧЕЛОВЕКА

Сергеева М.А., Арзуманян В.Г.
Национальная академия микологии
НИИ Вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова, Москва

Множество грибов в составе микробиома (т.н. «микобиом») кожи – сравнивают с микобиомами других слизистых оболочек, отличающимися в норме и при различной патологии [1, 2, 3]. В таблице суммированы наиболее общие представления о компонентах микобиома разных органов человека кожи на основании исследований здоровых добровольцев и групп пациентов в различных стационарах.

Таблица. **Основные таксоны дрожжей в составе микробиома человека**

Топографическая зона	**Преобладающие группы грибов**	
	в норме	**при патологии**
Полость рта	*Candida spp.* *Saccharomyces spp.* *Cryptococcus spp.*	*Candida spp.* *Cryptococcus neoformans* *Malassezia*
Кишечник	Разные Saccharomycetales Базидиомицеты вкл. Malassezia	*Candida spp.* *Cryptococcus spp.*
Влагалище	Candida spp. и Saccharomycetales Некоторые базидиомицеты	Преобладание Candida spp. Увеличение биоразнообразия
Кожа	*Malassezia spp.*	*Candida spp.* *Rhodotorula spp.* *Trichosporon spp.* *Cryptococcus spp.*

Микобиом взрослого человека считается стабильным, без существенных изменений в течение нескольких лет. Аскомицетные дрожжи *Candida* и базидиомицеты *Malassezia* как принципиальные комменсалы и представители резидентной микобиоты начинают заселять кожу младенца в первые недели его жизни. Передача не является строго вертикальной от матери и может идти, в том числе, от медицинского персонала [4]. Процентные показатели преобладающих таксонов и отношения долей типа *Candida/Malassezia* могут различаться в разных регионах и возрастных группах, вызывая дискуссии педиатров и дерматологов [5, 6].

Микробиом кожи взрослого формируется с созреванием потовых и сальных желез, определяющих микроэкологию трех основных топографических зон: сухой, влажной и сальной кожи. Физиологические особенности данных зон влияют на состав микобиома в меньшей степени, чем у бактерий. Во каждой из них доминируют *Malassezia* spp., составляющие до 5% всего микробиома кожи взрослых [5]. Преобладание какого-либо отдельного вида *Malassezia* (например, *M. globosa* и restricta) в конкретной топографической области человека (волосистая часть головы и грудь/спина) в норме или в зависимости

от патологии (себорейный дерматит, разноцветный лишай, псориаз) вызывает споры у зарубежных авторов [7, 8]. Региональные различия не позволяют выявить доминирующие виды *Malassezia* у человека в целом, однако некоторые из представителей рода описаны на Дальнем Востоке и имеет названия наподобие *M. japonica* или *M. yamatoensis*. В целом преобладающие виды *M. globosa и M. restricta* дополняются более частым выделением *M. sympodialis* у европейцев [9].

Простой анализ количества публикаций не позволяет сделать однозначный вывод о лидирующих видах *Malassezia* на коже человека в планетарном масштабе, возможно – в силу того, что к существующему виду *Malassezia furfur* ранее относили и позже описанные новые виды, количество которых достигло 18 [9]. Так, запрос к базе данных Pubmed выдает более 1500 источников для *M. furfur* за последние 10 лет, а для *M. globosa и M. restricta* – по 247 и 205 за все время (рис. 1).

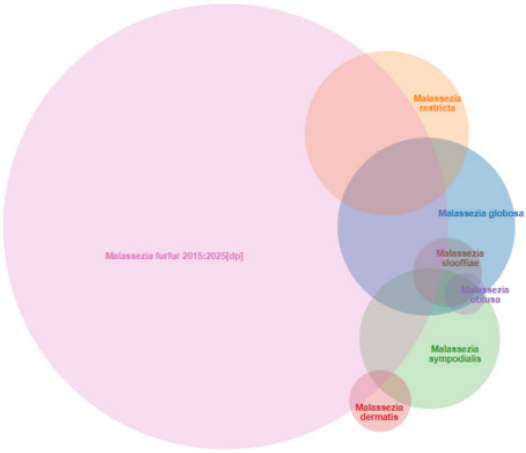


Рисунок 1. Соответствие упоминаний 7 основных видов Malassezia, выделяемых с кожи человека в континентальной Европе и Северной Америке, в литературных источниках реферируемой базы Pubmed по данным сервиса Pubvenn по 2025 г. включительно (Диаграммы Эйлера-Венна для массивов публикаций по Sperr E., https://pubvenn.appspot.com)

Несмотря на снижение разнообразия представителей микобиоты кожи с возрастом, доминирование *Malassezia* spp. представляется скорее полезным для человека, обеспечивая колонизационную резистентность хотя бы в отношении *Candidozyma auris*. Контагиозность дрожжевых микозов кожи по-прежнему не признается. Более того, факты антагонизма *Malassezia* в отношении других дрожжей допускают возможность защитного эффекта колонизации ими против возбудителей заразного микоза - дерматофитии [10]. Заметные клинические и эпидемиологические различия этих микозов, изучение их геномики и патогенных свойств дает основание считать липофильную дрожжевую микобиоту чуть ли не «местоблюстителями» поверхности кожи,

препятствующими адгезии и прорастанию конидиев с дальнейшей инвазией дерматофитов в эпидермис [11, 12]. Обнаружение *Malassezia* в типичных очагах дерматофитии или других дрожжей – в очагах разноцветного лишая, более вероятное при широком использовании ПЦР-диагностики или культивировании дрожжей как методе индикации, вызывает новые споры [13].

Список литературы

1. Bradford LL, Ravel J. The vaginal mycobiome: A contemporary perspective on fungi in women's health and diseases. Virulence. 2017 Apr 3;8(3):342-351. DOI: 10.1080/21505594.2016.1237332
2. Zhang L, Zhan H, Xu W, Yan S, Ng SC. The role of gut mycobiome in health and diseases. Therap Adv Gastroenterol. 2021 Sep 23;14:17562848211047130. DOI: 10.1177/17562848211047130
3. Turunen J, Paalanne N, Reunanen J, Tapiainen T, Tejesvi MV. Development of gut mycobiome in infants and young children: a prospective cohort study. Pediatr Res. 2023 Aug;94(2):486-494. DOI: 10.1038/s41390-023-02471-y
4. Zhu T, Duan YY, Kong FQ, Galzote C, Quan ZX. Dynamics of Skin Mycobiome in Infants. Front Microbiol. 2020 Jul 28;11:1790. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01790
5. Pagac MP et al. Life stage impact on the human skin ecosystem: lipids and the microbial community. NPJ Biofilms Microbiomes. 2025 Jan 13;11(1):13. DOI: 10.1038/s41522-025-00652-7
6. MacGibeny MA, Adjei S, Pyle H, Bunick CG, Ghannoum M, Grada A, Harris-Tryon T, Tyring SK, Kong HH. The human skin microbiome in health. J Am Acad Dermatol. 2025 Aug;93(2):329-336. DOI: 10.1016/j.jaad.2024.07.1498
7. Dawson TL Jr. Malassezia globosa and restricta: breakthrough understanding of the etiology and treatment of dandruff and seborrheic dermatitis through whole-genome analysis. J Investig Dermatol Symp Proc. 2007 Dec;12(2):15-9. DOI: 10.1038/sj.jidsymp.5650049
8. Liu X, Cai Q, Yang H, Gao Z, Yang L. Distribution of Malassezia species on the skin of patients with psoriasis. J Mycol Med. 2021 Jun;31(2):101111. DOI: j.mycmed.2021.101111
9. Сергеева М.А., Арзуманян В.Г. Новые аспекты систематики Malassezia spp. Современная микология в России. 2025; 1: 27-29. EDN: ZJAXNN
10. Арзуманян В.Г., Сергеев А.Ю., Шелемех О.В., Ожован И.М., Сердюк О.А. Антагонистическая активность Malassezia spp. К другим клинически значимым родам дрожжей. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2009; 148 (9): 298-303. EDN: MUEJEP
11. White TC, Findley K, Dawson TL Jr, Scheynius A, Boekhout T, Cuomo CA, Xu J, Saunders CW. Fungi on the skin: dermatophytes and Malassezia. Cold Spring Harb Perspect Med. 2014 Aug 1;4(8):a019802. DOI: 10.1101/cshperspect.a019802
12. Сергеев А.Ю., Арзуманян В.Г., Заборова В.А. и соавт. Топографические аспекты дерматомикологии. Иммунопатология, Аллергология, Инфектология, 2025; 4: 79-92.
13. Савченко Н.В. и др. Пилотное исследование возможностей метода ПЦР в реальном времени для обнаружения оппортунистических микроорганизмов в образцах с поверхности кожи. Вестник УГМУ. 2024; 2: 61–74.

БИОМИНЕРАЛИЗАЦИЯ КАК ОСНОВА ПЕРЕВОДА ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ В ЛАТЕНТНУЮ ФОРМУ

Шатохина С.Н., Шатохина И.С., Шабалин В.Н.
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва
НИИ общей патологии и патофизиологии, Москва

Микробиом мочевыводящих путей (уробиом) человека долгое время не был объектом изучения из-за ошибочной догмы о стерильности мочи. В настоящее время интерес к данной проблеме растет, поскольку появляются новые возможности для эффективного терапевтического воздействия. В течение ряда лет нами проводились исследования структур мочи пациентов амбулаторного звена с заболеваниями органов мочевой системы с помощью диагностической технологии Литос-система. Технология основана на принципах самоорганизации сложных систем при переводе хаотичной среды биологической жидкости в упорядоченное твердофазное состояние (фация) при дегидратации в стандартизованных условиях. Результаты исследований позволили выявить морфологические маркеры бактериурии, острого и хронического кандидоза, формирования фаз биопленок, процесса камнеобразования в почках, дисбиоза и другие.

Морфологическая картина дисбиоза у обследуемого нами контингента (743 пациента) с перечисленными выше патологиями составила 77,4% (575 пациентов). При этом результаты общего анализа мочи этих пациентов не выходили за референсные интервалы нормы. С помощью разработанного нами специального метода исследования (патент РФ № 2697722) проводили перекристаллизацию фаций мочи пациентов с дисбиозом, заключающуюся в кратковременном воздействии паром кипящей воды на закристаллизованную поверхность фации. При этом кристаллы солей в фации мочи исчезали, а органическая составляющая обнажалась с последующим временным возвратом к полному или частичному восстановлению исходной картины фации. Результаты изучения морфологической картины фаций мочи после воздействия паром показали, что у 500 (87%) пациентов с дисбиозом обнаруживались признаки инфекции: маркер бактериурии в виде каскада параллельных линий в сочетании с грибами рода *Candida* spp. (споры, псевдомицелий, клетки гриба) - в 62,0% случаев; маркер Klebsiella pneumoniae в виде «лучистой» формы (дикий штамм, КОЕ<103) определялся у 22% пациентов; сочетание маркера *Klebsiella pneumoniae* и гриба рода *Candida* - у 3%. У остальных 13% пациентов маркеры инфекции в фациях мочи отсутствовали, но в них определялся четко выраженный маркер интоксикации (анизотропные точечные структуры в краевой зоне фации), причем он оставался неизменным как до-, так и после перекристаллизации. Таким образом, биоминерализационная активность, как универсальная защитная реакция организма, блокирует инфекционные агенты в мочевыводящих путях, переводит процесс в латентную форму, но не обеспечивает полное выздоровление.

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ПРОТИВОГРИБКОВЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ ШТАММОВ ДРОЖЖЕВЫХ МИКРОМИЦЕТ, ВЫДЕЛЕННЫХ У ДЕТЕЙ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Черновецкий М.А., Гурбо Т.О, Агеев Н.В.
РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии МЗ РБ, Минск

Инвазивные микозы дрожжевой этиологии, и в частности грибковые поражения внутренних органов и тканей, являются одними из тяжелых видов сопутствующих инфекционных осложнений у иммунокопрометированных лиц [1,2]. Уровень летальности при данной форме патологии может достигать 40,0% [3]. Клинический исход подобных инфекционных заболеваний зависит от своевременной диагностики и проведение адекватной терапии, с учетом чувствительности к применяемым противогрибковым лекарственным средствам [4]. Особое значение, в плане этиологического агента развития инвазивных микозов дрожжевой этиологии, принадлежит возбудителям рода Candida, которые выявляются в клинически значимых видах биологического материала (кровь, содержимое дыхательных путей, моча) [5,6].

Согласно собственным данным, за период с января 2002 по декабрь 2024, у детей с онкогематологической патологией, находящихся на лечении в Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии, выделено из клинически значимого биоматериала 516 штаммов дрожжевых микроорганизмов: 204 штаммов из периферической крови, 208 штаммов из содержимого дыхательной системы (бронхоальвеолярный лаваж – БАЛ и трахеобронхиальный дренаж – ТБД) и 104 штамма из моче. Выделенные микромицеты относились к родам Candida spp, Myerozyma spp., Nakaseomyces spp., Pichia spp., Saccharomyces spp., Rodoturola spp., Malassezia spp., Cryptococcus spp., Trichosporon spp.. Результаты анализа приведены в таблице № 1

Таблица 1. Этиологическая структура дрожжевых грибов, выделенных за период времени с 2002 по 2024 годы

№ п/п	Наименование выделенных микромицет	Наименование биоматериала						Общее кол-во микромицет	%
		Кровь		БАЛ, ТБД, биоптаты легкого		Моча (в количестве ≥1000 КОЭ/мл)			
		К-во	%	К-во	%	К-во	%		
1.	*Candida albicans*	30	14,71	91	43,75	26	25,0	147	28,49
2.	*Meyerozyma guilliermond.*	48	23,53	12	5,77	17	16,35	77	14,92
3.	*Candida parapsilosis*	53	25,98	19	9,13	8	7,69	80	15,51
4.	*Nakaseomyces glabratus*	9	4,41	21	10,10	28	26,93	58	11,24
5.	*Pichia kudravzevii*	16	7,85	17	8,17	8	7,69	41	7,95
6.	*Candida tropicalis*	4	1,96	3	1,44	1	0,96	8	1,55
7.	*Candida pseudotropicalis*	1	0,49	1	0,48			2	0,39
8.	*Candida famata*	5	2,45	5	2,40	1	0,96	11	2,13
9.	*Clavispora lusitaniae*	4	1,96	9	4,33	1	0,96	14	2,71
10.	*Candida kefur*			6	2,89			6	1,16
11.	*Candida pelliculosa*	11	5,39					11	2,13
12.	*Candida lipolitica*	1	0,49	1	0,48			2	0,39
13.	*Candida magnoliae*	2	0,98					2	0,39
14.	*Candida calliculosa*	1	0,49					1	0,19
15.	*Candida norvegensis*			1	0,48			1	0,19
16.	*Candida orthopsylosis*			1	0,48			1	0,19
17.	*Candida inconspicua*			2	0,96			2	0,39
18.	*Candida haemolonii*					1	0,96	1	0,19
19	*Candida auris*			1	0,48	1	0,96	2	0,39
20.	*Saccharomyces cerevisiae*	6	2,94	7	3,37	1	0,96	14	2,71
21.	*Rhodoturola mucilaginosa*	1	0,49	1	0,48			2	0,39
22.	*Malassezia furfur*	2	0,98					2	0,39
23.	*Cryptococcus spp.*	4	1,96					4	0,78
24.	*Trichosporon spp.*	6	2,94			2	1,92	8	1,55
25.	*Candida spp.*			10	4,81	9	8,66	19	3,68
ИТОГО		204	100,0	208	100,0	104	100,0	516	100,0

Согласно приведенным в таблице № 1 данным, основными видами дрожжевых грибов, совокупно выделенных из клинически значимого биоматериала, были Candida albicans (28,49), Candida parapsilosis (15,51%), Meyerozyma guilliermondii (14,92%), Nakaseomyces glabratus (11,24%) и Pichia kudravzevii (7,95%). При этом обращает на себя внимание выраженные различия в частоте обнаружения указанных микромицет в различных видах биоматериала. Так, например, Candida parapsilosis и Meyerozyma guilliermondii превалировали при фунгемии, в то время, как Candida albicans чаще всего обнаруживалась в содержимом дыхательных путей, а Nakaseomyces glabratus – в моче при фунгурии и количественном содержании микромицет свыше 1000 КОЕ в 1 мл. Остальные идентифицированные виды представителей дрожжевых микромицет выявлялись в незначительном количестве – в диапазоне от 0,19 до 2,71%.

С учетом имеющихся, на сегодняшний день, критериев интерпретации результатов определения чувствительности аспергилл к противогрибковым лекарственным

средствам (по CLCI), наиболее актуальные штаммы дрожжевых микромицет исследованы турбодиметрическим методом, с применением диагностических карт Vitek2 AST-YS08 (bioMerieux), для определения чувствительности к ряду противогрибковых лекарственных средств: позаконазол (POS), амфотерицин В (AMB), каспофунгин (CAS), вориконазол (VOR), итраконазол (ITR)., Результаты приведены в таблице 2.

Таблица 2. Минимальная ингибирующая концентрация антимикотиков (мг/л) в отношении штаммов дрожжевых микромицет, выделенных из клинически значимого биоматериала (кровь, БАЛ, ТБД, биоптат легкого)

№ п/п	Наименование микромицет	Локус	Наименование антимикотиков мкг/мл и интерпретация данных					
			FLU	FLS	AMB	VOR	CAS	MIK
1.	*Candida parapsilosis*	кровь	1,0 S	≤1.0 S	≤0,25 S	≤0,12 S	1,0 S	2,0 S
2.	*Candida parapsilosis*	кровь	16,0 R	2,0 S	≤0,25 S	≤0,12 S	1,0 S	1,0 S
3.	*Candida parapsilosis*	кровь	≤0,5 S	≤1.0 S	0,5 S	≤0,12 S	1,0 S	2,0 S
4.	*Candida parapsilosis*	кровь	≥64 R	≤1.0 S	0,5 S	≥8,0 R	1,0 S	2,0 S
5.	*Candida parapsilosis*	кровь	0,5 S	≤1.0 S	≤0,25 S	≤0,12 S	1,0 S	2,0 S
6.	*Candida parapsilosis*	БАЛ	≤0,5 S	≤1.0 S	≤0,25 S	≤0,12 S	1,0 S	1,0 S
7.	*Candida albicans*	кровь	≤0,5 S	≤1.0 S	0,5 S	≤0,12 S	≤0,12 S	≤0,06 S
8.	*Candida albicans*	БАЛ	1,0 S	≤1.0 S	0,5 S	≤0,12 S	≤0,12 S	≤0,06 S
9.	*Candida albicans*	БАЛ	≤0,5 S	≤1.0 S	≤0,25 S	≤0,12 S	≤0,12 S	≤0,06 S
10.	*Candida albicans*	БАЛ	≤0,5 S	≤1.0 S	0,5 S	≤0,12 S	≤0,12 S	≤0,06 S
11.	*Candida albicans*	БАЛ	≤0,5 S	≤1.0 S	1,0 S	≤0,12 S	0,5 S	≤0,06 S
12.	*Candida albicans*	БАЛ	≤0,5 S	≤1,0 S	≤0,25 S	≥8,0 R	≤0,12 S	≤0,06 S
13.	*Candida albicans*	БАЛ	1,0 S	≤1,0 S	≤0,25 S	≤0,12 S	≤0,12 S	≤0,06 S
14.	*Meyerozyma guillier.*	кровь	о.и.	≤1.0 S	≤0,25 S	≤0,12 S	2,0 S	2,0 S
15.	*Meyerozyma guillier.*	кровь	о.и.	≤1.0 S	≤0,25 S	≥8,0 R	0,25 S	0,5 S
16.	*Meyerozyma guillier.*	кровь	о.и.	≤1.0 S	≤0,25 S	≥8,0 R	0,25 S	0,5 S
17.	*Nakaseomyces glabr.*	кровь	о.и.	≤1.0 S	2,0 I	2,0 I	0,25 I	≤0,06 S
18.	*Nakaseomyces glabr.*	кровь	о.и.	≤1.0 S	1,0 S	0,19 S	0,25 I	≤0,06 S
19.	*Nakaseomyces glabr.*	БАЛ	о.и.	≤1,0 S	0,125 S	0,19 S	0,25 I	≤0,06 S
20.	*Nakaseomyces glabr.*	БАЛ	о.и.	≤1.0 S	≤0,25 S	≤0,12 S	0,25 I	≤0,06 S
21.	*Pichia kudravzevii*	БАЛ	о.и.	16,0 R	0,5 S	≤0,12 S	0,5 I	≤0,12 S
22.	*Candida tropicalis*	кровь	≤0,5 S	≤1,0 S	≤0,25 S	≤0,12 S	≤0,12 S	≤0,06 S
23.	*Candida tropicalis*	кровь	1,0 S	≤1.0 S	≤0,25 S	≤0,12 S	≤0,12 S	≤0,06 S
24.	*Candida pelliculosa*	кровь	о.и.	≥32 R	≤0,25 S	0,25 S	о.и.	о.и.
25.	*Candida pelliculosa*	кровь	о.и.	8,0 I	≤0,25 S	4,0 R	о.и.	о.и.
26.	*Candida pelliculosa*	кровь	о.и.	≤1.0 S	≤0,25 S	≤0,12 S	о.и.	о.и.
27.	*Clavispora lusitaniae*	кровь	о.и.	≥64 R	≤0,25 S	≤0,12 S	о.и.	.о.и.
28.	*Clavispora lusitaniae*	ТБД	о.и.	≤1.0 S	0,5 S	≤0,12 S	о.и.	о.и.
29.	*Candida kefur*	БАЛ	о.и.	2,0 S	0,5 S	≤0,12 S	о.и.	о.и.
30.	*Candida lipolitica*	кровь	о.и.	о.и.	≤0,25 S	≤0,12 S	о.и.	о.и.

Примечание: о.и. – отсутствует интерпретация результатов согласно правилам CLCI.

Анализ результатов, приведенных в таблице № 2 показал, что среди использованных противогрибковых препаратов резистентность дрожжевых микромицет обнаруживалась к вориконазолу (5 из 30 штаммов – 16,66%),

флуконазолу (2 из 15 штаммов – 13,33%) и флуцитозину (3 из 29 штаммов – 10,34%). При этом минимально ингибирующая концентрация антимикотиков колебалась в диапазоне от ≤0,06 мкг.мл в отношении микафунгина до ≥64 мкг/мл отношении флуцитозина. Одной из причин относительно более высокой частоты выявления резистентности к вориконазолу исследованных грибковых штаммов может быть использование этого антимикотика в профилактических целях у отдельных групп пациентов с высоким риском развития инвазивных микозов на фоне лечения основной онкогематологической патологии.

Список литературы

1. Kim D.Y., Oh K., Song M. et. al. Epidemiology and Characteristics of Invasive Yeast Infections in Patients with Hematological Diseases: 12-Year Single-Center Retrospective Cohort Study. 2025. Journal of Fungi, 11(8), 585; DOI: 10.3390/jof11080585
2. He M, Chen F., Xian X and Guo Z. Diagnosis and treatment of invasive fungal diseases in children with hematological malignancies after chemotherapy: Challenges and strategies (Review). 2026, Experimental and therapeutic medicine, 31:21; DOI: 10.3892/etm.2025.13016.
3. Salmanton-Garsia J., Cornely A. N., Stempler J. et al. Attributive mortality of candidemia – Results from Candida III multinational European Observational Cohort Study. 2024. Journal of Infection, 89, 106229 DOI: 10.1016/j.jinf.2024.106229..
4. Sanli K., Arslantas E., Ceylan N. C., Oncel B., Ozkorucu D. and Karagenc A. Candidemia in Pediatric-Clinic: Frequency of Occurrence, Candida species, Antifungal Susceptibilities, And Effects on Mortality. 2024. Diagnostics, 14(20), 2343: DOI: 10.3390/diagnostics14202343.
5. Cabrera-Guerrero J. P., Garsia-Salazar E., Silva G. H. et al. Candidemia: An Update on Epidemiology, Risk Factors, Susceptibility, and Treatment. 2025. Pathogens, DOI: 10.3390/pathogens14080806.
6. Alamo L., Ceppi F., Tenich E. and Belgelman-Aubry C. CT imaging finding of invasive pulmonary fungal infections in oncohematological children. 2024. Insights into Imaging 15:296; DOI: 10.1186/s13244-024-01871-w.

ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К АНАЛИЗУ БИОПЛЕНКООБРАЗУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ CANDIDA SPP.: ОТ КОММЕНСАЛИЗМА К ИНФЕКЦИИ

Трушников Д.Ю.[1,2], Николенко М.В.[1], Соловьева С.В.[1],
Тюменский государственный медицинский университет МЗ РФ
Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)

Биопленки грибов рода *Candida* представляют собой структурированные сообщества, заключенные в полимерный матрикс, который обеспечивает защиту от антимикотиков и факторов иммунной защиты макроорганизма. Согласно современным представлениям, именно биопленкообразование является ключевым фактором вирулентности, определяющим хронизацию и рецидивирование кандидозной инфекции [1]. Исследования последних лет демонстрируют видовую специфичность архитектуры биопленок: *C. albicans* проявляет выраженную гифообразующую активность [2]. У изолятов от пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом выявлена тенденция к образованию плотных, но метаболически малоактивных биопленок, что может объяснять неэффективность стандартной терапии [2]. В обзоре 2025 года по биопленочным кандидозам особо подчеркивается необходимость перехода от статичного анализа к динамической оценке формирования биопленок во времени, что открывает перспективы для таргетной терапии внеклеточного матрикса и персистирующих клеток [3]. Ранее авторами было показано, что суточная динамика биопленкообразующей активности *C. albicans, C. tropicalis и C. krusei* имеет выраженный ритмический характер ($p<0,05$), а ключевыми диагностическими маркерами становятся период и амплитудно-фазовая стабильность колебаний. У контрольных штаммов АТСС *C. albicans* зарегистрирован ультрадианный ритм с акрофазами в 4:00 и 16:00, тогда как у видов *C. non-albicans* преобладает циркадианный ритм адгезии [4]. Отсутствие надежных средств полной эрадикации зрелых биопленок диктует необходимость дальнейшего изучения их временной организации для разработки принципов хронотерапии.

Цель исследования - установление этапов развития биопленки грибов рода *Candida* в течение суток с фокусировкой на различия хронотипов комменсальных и клинических изолятов, а также обоснование возможности управления данным процессом.

Материалы и методы. В работе исследованы 10 культур *C. albicans и C. krusei*, выделенных из зева здоровых носителей (транзиторное кандидоносительство), и 9 клинических изолятов тех же видов, полученных из мокроты больных кандидозом. Биопленкообразующую

активность оценивали спектрофотометрически в 96-луночных планшетах с окрашиванием 1% кристаллвиолетом при длине волны 540 нм каждые 4 часа в течение суток. Ритмометрический анализ проводили методом наименьших квадратов с косинор-анализом в спектральном диапазоне 10-24 часа. Статистическую обработку выполняли с определением мезора, амплитуды и акрофазы ритма.

Результаты и обсуждение. Хроноанализ выявил принципиальные различия временной организации биопленкообразования в зависимости от источника выделения культур. Комменсалы (изоляты от здоровых носителей) демонстрировали стабильный циркадианный ритм с периодом 24 часа ($p<0,05$) и акрофазой в утренние часы. Наибольшая амплитуда ритма, свидетельствующая о высокой стабильности и жесткости генетической регуляции, зафиксирована у *C. krusei*. Патогены (клинические изоляты от больных кандидозом) характеризовались перестройкой хронотипа на ультрадианный ритм с периодом 12 часов ($p<0,05$) и возрастанием амплитуды колебаний в 2,0-3,6 раза. Данная фрагментация ритмичности, ассоциирующаяся с высокой адаптивностью и устойчивостью к постоянным стресс-факторам, согласуется с ранее полученными данными о преобладании ультрадианной ритмики у клинических изолятов при кандидозном дисбиозе [4]. Появление высокоамплитудных короткопериодных ритмов у патогенных штаммов коррелирует с активацией генов вирулентности и синхронизацией ростовых процессов в ответ на периодические воздействия со стороны макроорганизма. Полученные результаты хорошо согласуются с современными представлениями о роли биопленок в патогенезе рецидивирующих кандидозов. Выявленная временная гетерогенность активности патогенных штаммов дополняет данные о формировании плотных, метаболически инертных биопленок при рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе [2] и подводит теоретическую основу под концепцию хронотерапии, обсуждаемую в новейших обзорах [3].

Заключение. Характер суточной ритмики биопленкообразования является дифференциальным маркером состояния микробной популяции *Candida spp*. Переход от циркадианного ритма комменсалов к ультрадианному ритму патогенов с резким возрастанием амплитуды колебаний отражает сдвиг от симбиотической стратегии к паразитической. Выявленная разница в хронотипах открывает перспективу применения принципов хронотерапии: таргетное воздействие антимикотиками в фазу наименьшей биосинтетической активности патогенных штаммов потенциально способно повысить эффективность лечения за счет дестабилизации матрикса биопленки и уязвимости клеточной стенки во времени.

Список литературы

1. Малишевская О.С., Варшавская Е. И., Малишевский С. И., Малишевский А. С. Хронобиологический подход к изучению последовательной изменчивости видов *Candida* . Медицинская иммунология. — 2025. — Т. 27, № 4. — С. 771–778. — DOI: 10.15789/1563-0625-chr-2750.
2. ДиасНаварро А., СанчесМальдонадо Х. М. и др. Новые данные о роликах биопленки *Candida* в патогенезе рецидивирующего вульвовагинального кандидоза: проспективное клиническое исследование . Границы микробиологии. — 2025. — Том. 16. — С. 1566171. — DOI: 10.3389/fmicb.2025.1566171
3. Аманн В., Киссманн А.-К., Фиракатив К., Розенау Ф. Кандидоз, ассоциированный с биопленками: патогенез, распространенность, проблемы и варианты лечения [Электронный ресурс] . Фармацевтика. — 2025. — Том. 18, № 4. — С. 460. — DOI: 10.3390/ph18040460
4. Nikolenko M.V., Trushnikov D.Y., Baryshnikova N.V. et al. Chronobiological approach to studying physiological activity of Candida species . Medical Immunology. 2025.

НЕЙТРОФИЛЬНЫЕ ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ЛОВУШКИ ПРИ МИКОЗАХ

Воробьева Н.В.

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова

Микозы представляют собой глобальную проблему общественного здравоохранения, поскольку приводят к значительной заболеваемости и смертности среди населения. Современная антимикозная терапия включает модуляцию активности иммунной системы хозяина, что является перспективным подходом к борьбе с грибковыми инфекциями. Нейтрофилы являются ключевым компонентом врожденной иммунной системы, обеспечивая первую линию защиты от патогенов, в частности, посредством высвобождения нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs). В отличие от фагоцитоза и дегрануляции, NETs способны бороться с крупными патогенами, такими как гифы грибов. Однако скопление нейтрофилов в очаге воспаления и образование ими NETs способствует повреждению окружающих тканей хозяина и может привести к развитию аутоиммунной патологии. В этой связи, разработка лекарственных препаратов, ограничивающих высвобождение NETs в очаге воспаления, является важной медицинской задачей. В статье рассматриваются перспективные мишени для разработки лекарственных препаратов, направленных на борьбу с нежелательными побочными эффектами NETs, в том числе, связанными с микозами.

Патогенные грибы оказывают значительное влияние на здоровье человека, вызывая поверхностные или инвазивные микозы [1]. Кожа и слизистые оболочки являются частыми очагами грибковых заболеваний. Инвазивные инфекции встречаются реже, однако ежегодно уносят 1,5 млн жизней,

несмотря на наличие большого количества противогрибковых препаратов. *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* и *Cryptococcus neoformans* являются основными видами, вызывающими смертельные исходы от грибковых инфекций. Общепризнанно, что повышение фунгицидной способности иммунной системы хозяина может представлять собой многообещающую терапевтическую стратегию.

Нейтрофилы играют ключевую роль в защите организма от патогенов, и их роль в борьбе с грибковыми патогенами хорошо известна. Нейтрофилы секретируют антимикробные пептиды, цитокины и хемокины, поглощают споры и высвобождают NETs [2]. NETs состоят из деконденсированного хроматина, «усеянного» микробицидными белками гранул (миелопероксидаза, МПО; нейтрофильная эластаза, НЭ; кальпротектин), ядра (гистоны) и цитоплазмы (актин, а-актинин). Поскольку первоначально было показано, что образование NETs сопровождается гибелью нейтрофила, этот процесс получил название NETosis. Процесс образования NETs является многостадийным и включает такие этапы, как активация ферментного комплекса NADPH-оксидазы, ответственного за образование активных форм кислорода (АФК); диссоциация за счет АФК белкового комплекса «азуросомы», расположенного в азурофильных гранулах; высвобождение из азуросом сериновых протеаз - НЭ, азуроцидина, катепсина G, а также МПО в цитозоль; миграция НЭ, МПО и PAD4 в ядро; деконденсация ядерного хроматина и NETosis [2-4].

Помимо участия в защите организма хозяина от патогенов, NETs играют значительную роль в патогенезе многих воспалительных и аутоиммунных заболеваний, тяжелых легочных, сердечно-сосудистых и онкологических патологий [3,4]. В связи с этим, понимание сигнальных путей, лежащих в основе образования NETs, крайне важно для регуляции (подавления) этого процесса в случае чрезмерной активации нейтрофилов.

Наши недавние исследования *in vitro* показали, что митохондриальные АФК (мтАФК) играют важную роль в активации нейтрофилов [5,6]. Так, митохондриально-направленный антиоксидант SkQ1 ингибировал дегрануляцию и образование АФК, индуцированные хемоаттрактантом fMLP через G-белковый рецептор. Было сделано заключение, что мтАФК участвуют в сборке и активации NADPH-оксидазы, являющейся основным источником АФК в нейтрофилах. Аналогичные взаимодействия между мтАФК и NADPH-оксидазой были описаны ранее в эндотелиальных клетках [7]. Мы показали, что образование мтАФК в нейтрофилах человека, также как и в эндотелии, зависит от функционирования митохондриальной поры (mPTP) [6]. Одним из важных последствий активации нейтрофилов является задержка спонтанного апоптоза. Поскольку этот эффект блокировался митохондриально-направленными антиоксидантами [5], было высказано предположение, что эти вещества могут не только подавлять повреждающее действие нейтрофилов, но и вести к уменьшению их количества в очаге воспаления.

Наши эксперименты в системе *in vitro* с митохондриально-направленным антиоксидантом SkQ1 показали его потенциальную эффективность против NETosis

[6], индуцированного кальциевым ионофором A23187. Оказалось, что в этой модели стимуляция NETosis зависит от открытия митохондриальной поры и генерации мтАФК. Более того, мы показали, что мтАФК активировали NADPH-оксидазу, а массивная продукция АФК NADPH-оксидазой, в свою очередь, стимулировала открытие mPTP и генерацию мтАФК. Мы продемонстрировали, что SkQ1 эффективно прерывает этот замкнутый круг, нейтрализуя мтАФК [5,6].

Были разработаны различные терапевтические подходы для подавления накопления нейтрофилов, их активации и NETosis в очагах воспаления, а также исследованы факторы, разрушающие NETs. К ним относятся антицитокиновая терапия, направленная против ИЛ-1b (Анакинра, **Кинерет**), и NETosis может быть одним из ее мишеней. Низкомолекулярные антагонисты ИЛ-8/CXCR2 были протестированы в клинике при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и гриппе и показали подавление легочной нейтрофилии и уменьшение признаков NETosis. Среди ингибиторов NETosis особенно обширные исследования были проведены с ингибиторами НЭ (Сивелестат, Эласпол) и рекомбинантной ДНКазы. Эксперименты *in vitro* показали, что NETosis можно предотвратить с помощью ингибиторов микротрубочек (Колхицин).

Таким образом, мы полагаем, что митохондриально-направленнвые антиоксиданты и ингибиторы mPTP могут оказывать эффективное действие на нейтрофилы и NETosis у пациентов с тяжелыми воспалительными заболеваниями, включая микозы, а митохондрии могут представлять собой перспективную мишень для разработки лекарственных препаратов, направленных против этих патологий.

Список литературы

1. Köhler JR, Casadevall A, Perfect J. The spectrum of fungi that infects humans. Cold Spring Harb Perspect Med. 2014;5(1):a019273.
2. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. Science. 2004;303(5663):1532-1535.
3. Vorobjeva NV, Chernyak BV. NETosis: molecular mechanisms, role in physiology and pathology. Biochemistry (Mosc). 2020;85(10):1178-1190.
4. Vorobjeva NV. Neutrophil extracellular traps: new aspects. Moscow Univ Biol Sci Bull. 2020;75(4):173-188.
5. Vorobjeva N, Prikhodko A, Galkin I, et al. Mitochondrial reactive oxygen species are involved in chemoattractant-induced oxidative burst and degranulation of human neutrophils in vitro. Eur J Cell Biol. 2017;96(3):254-265.
6. Vorobjeva N, Galkin I, Pletjushkina O, et al. Mitochondrial permeability transition pore is involved in oxidative burst and NETosis of human neutrophils. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2020;1866(5):165664.
7. Nazarewicz RR, Dikalova AE, Bikineyeva A, Dikalov SI. Nox2 as a potential target of mitochondrial superoxide and its role in endothelial oxidative stress. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2013;305(8):H1131-1140.

Глава II

ДЕРМАТОФИТИИ И ОНИХОМИКОЗЫ. СОЦИАЛЬНО-ЗНАЧИМЫЕ ПОВЕРХНОСТНЫЕ МИКОЗЫ

DOI: 10. 14427/amm.2026.xxviii.02

КЛИНИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ ПЦР-ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ ДЕРМАТОМИКОЗАХ

Рахматов А.Б., Акромов А.Р.

РСНПЦ дерматовенерологии и косметологии МЗ РУз, Ташкент

Цель исследования. Оптимизировать лечение больных с дерматомикозами на основе проведения ПЦР-исследований гена SQLE.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находилось 132 больных (мужчин-89, женщин-43) с дерматомикозами в возрасте от 18 до 49 лет. Были выделены следующие дерматомикозы: трихофития гладкой кожи и волосистой части головы – 88 (66,7%), микозы стоп – 44 (33,3%). Были использованы следующие лабораторные исследования: микроскопия биоматериала, ПИФ, ПЦР-исследования в режиме реального времени со специальными наборами дерматофитов, наборы «МикозоСкрин» (Россия) на дрожжевые и плесневые грибы, набор «Derma-Genius Multiplex» (Нидерланды) на определение мутаций в гене скваленэпоксидазы (*sqle*).

Полученные результаты. При обследовании больных с микозами стоп наличие мицелий гриба микроскопически было выявлено у 30 (68,2%) пациентов, в случаях трихофитии – у 64 (72,7%). При проведении ПЦР-исследований указанные показатели составляли 93,2% и 92,1%, соответственно. Наличие сопутствующих дрожжевых и плесневых грибов, определенные с помощью набора «МикозоСкрин», были установлены у 22,7% больных с микозами стоп и у 17,1% больных с трихофитией гладкой кожи и волосистой части головы. Мутации *sqle* был выявлен у 22,7% больных с микозами стоп и у 20,5% больных с трихофитиями гладкой кожи и волосистой части головы. В случаях обнаружения мутаций больным назначались антимикотические препараты итраконазолового ряда, которые позволяли получать клинико-микологическое излечение у 95,4% больных с микозами стоп и у 96,5% больных с трихофитией гладкой кожи и волосистой части головы.

Выводы. Широкое внедрение инновационных технологий в виде ПЦР-исследований, наряду с классическими методами микологического обследования пациентов, позволяет улучшать диагностику существующих грибковых заболеваний. Применение ПЦР-исследований позволяет ускорять выявление этиологических факторов у больных с дерматомикозами, включая и сопутствующую грибковую флору, а также проводить выбор адекватной антимикотической терапии, при условии выявления тербинафин-устойчивых штаммов грибковой инфекции.

Список литературы

1. Бардова Е.А., Мурзина Э.А. Некоторые аспекты лечения трихофитий. Дерматовенерология. Косметология. 2020;6(4):336-348.
2. Даниленко Р.У., Хисматуллина З.Р., Мухамадеева О.Р. Формы зоопнтропонозной трихофитии, резистентные ку терапии гризеофульвином. Доктор Ру. 2015;108(7):39-

41.
3. Имамов О.С., Абидова З.М., Абдувахитова И.Н. Принципы дифференцированной терапии зооантропонозной трихофитии. Journal of clinical and preventive medicine. 2023;1:37.
4. Кобякова М.В., Исламгалиева Л.А., Хамитов Р.Н., Титова А.А. Метод полимеразной цепной реакции в лабораторной диагностике зооантропонозной трихофитии. Мат. VI Национального Конгресса бактериологов. Казань. 2021. 40с.
5. Медведева Т.В., Леина Л.М., Чилина Г.А., Богомолова Т.С. Трихомикозы: история изучения, современные представления об эпидемиологии, этиологии, диагностике и лечении. Клиническая дерматология и венерология. 2011;6:4-9.

МИКСТ-ИНФЕКЦИЯ В СТРУКТУРЕ РЕЗИСТЕНТНЫХ ОНИХОДИСТРОФИЙ. КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ И ОБОСНОВАНИЕ РАСШИРЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ

Азам В.В., Гокоева В.А.
ГНЦ Дерматовенерологии и косметологии Минздрава России, Москва
Сеченовский Университет, Москва

В последние годы в нашей практике мы все чаще сталкиваемся с ситуациями, когда пациенты с длительно существующими ониходистрофиями обращаются после многократных курсов системной и местной антимикотической терапии без какого-либо эффекта. При этом клиническая картина часто не укладывается в классические представления о типичном онихомикозе: наряду с изменением цвета и структуры ногтевых пластин отмечаются явления паронихии, иногда - болевой синдром, а цвет пораженного ногтя приобретает сероватый или зеленоватый оттенок. Обращает на себя внимание, что при стандартном лабораторном исследовании (микроскопия соскоба, посев на грибы) в ряде случаев либо выявляются единичные нити мицелия, либо результаты оказываются отрицательными. Однако при более углубленном обследовании, включающем бактериологический посев отделяемого из подногтевых пространств и ПЦР-диагностику, мы обнаруживаем ассоциацию дерматофитов с бактериальной флорой - в большинстве наблюдений с *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*.

Приведем несколько клинических наблюдений. У пациентки 58 лет с поражением трех ногтевых пластин стоп, безуспешно лечившейся антимикотиками в течение 4 месяцев, при бактериологическом исследовании был выделен массивный рост *Pseudomonas aeruginosa* в сочетании с *Trichophyton rubrum*. Ногтевые пластины имели характерный зеленоватый оттенок и выраженный онихолизис. После проведенной санации (топические антибактериальные средства, обработка ногтевого ложа) и только затем — назначения системного антимикотика удалось добиться полного клинического излечения.

В другом случае у пациента 63 лет с сахарным диабетом 2 типа на фоне онихомикоза развилась стойкая паронихия с гнойным отделяемым. Предшествующая антимикотическая терапия эффекта не дала. При посеве получен рост *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительный) в ассоциации с *Trichophyton mentagrophytes*. Лечение пришлось начинать с короткого курса топического антибиотика и только после купирования воспаления — подключать антимикотик.

У пациентки 64 лет с хронической экземой отмечалось поражение ногтей 1-го и 2-го пальцев левой кисти по онихолитическому типу, серо-желто-зеленое окрашивание. Стандартная антимикотическая терапия оказалась неэффективной ввиду бактериально-грибковой ассоциации: при посеве наряду с грибами выделены *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*. Назначение антибактериальной терапии с последующим применением антимикотиков привело к положительному клиническому результату.

На основании этих и других наблюдений мы пришли к выводу, что традиционная диагностика, ориентированная исключительно на поиск грибковой флоры, в подобных случаях недостаточна. Микст-инфекция не только изменяет клиническое течение ониходистрофии, но и является одной из основных причин формирования резистентности к стандартной антимикотической терапии. Формирование смешанных биопленок (грибы + бактерии) делает патогены менее доступными для лекарственных средств, что объясняет отсутствие эффекта от длительного лечения.

Заключение. Представленные клинические наблюдения убедительно показывают, что за внешне типичной картиной ониходистрофии может скрываться микст-инфекция, требующая принципиально иного подхода к лечению. Считаем, что в практической работе важно проявлять настороженность в отношении сочетанной грибково-бактериальной флоры, особенно в случаях резистентности к проводимой антимикотической терапии, при наличии признаков воспаления, онихолизиса или атипичной окраски ногтевых пластин. Только расширенное микробиологическое исследование (посев на бактерии, ПЦР-диагностика) позволяет верифицировать истинного возбудителя и выбрать оптимальную этапную тактику: от санации бактериального компонента к этиотропной антимикотической терапии. Привлечение внимания практикующих врачей к этой проблеме, на наш взгляд, позволит избежать длительных неудачных курсов лечения и повысить эффективность терапии пациентов с резистентными формами ониходистрофий.

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С ОНИХОМИКОЗОМ

Базаев В.Т., Кобаидзе Л.М.

Северо-Осетинская государственная медицинская академия МЗ РФ, Владикавказ

Поражение ногтевых пластинок наблюдается при многих заболеваниях кожи, но особенно характерно при псориазе. Псориаз - хроническое иммуновоспалительное заболевание кожи мультифакториальной природы, характеризующееся гиперпролиферацией кератиноцитов эпидермиса в сочетании с воспалением эпидермиса, дермы, ногтей, опорно-двигательного аппарата и т.д. Клиническая картина псориатических поражений ногтей имеет свои особенности, но большинство из них не патогномичны именно для данного дерматоза. Классический псориаз ногтей представлен чаще всего «симтомом наперстка», «масляными пятнами», подногтевым гиперкератозом, онихогрифозом, онихолизисом и т.д. При этом, выраженное поражение ногтей при псориазе является предиктором артропатии [1]. Понятно, что грибковая инфекция при псориатической ониходистрофии может быть как первичной, так и вторичной. Но имеет ли это принципиальное значение при ведении пациентов с псориазом, когда мы обязательно включаем в лечение топические и системные антимикотики [2,3,4]. Какой прогноз эффективности терапии в зависимости от основной причины развития ногтевой патологии?

Целью нашего исследования явилась оптимизация терапии пациентов с псориатической ониходистрофией, осложненной микотической инфекцией.

Критерии включения в исследование: пациенты с верифицированным диагнозом «онихомикоз» у больных псориазом с поражением более четырех ногтевых пластинок.

В республиканском КВД было обследовано на наличие грибкового поражения ногтей 68 пациентов с псориатической ониходистрофией. Из них патогенные грибы были найдены у 42 (61,8%) пациентов в возрасте от 36 до 72 лет, из которых 27 - мужского пола, 15 - женского. Возраст возникновения заболевания 15-58 лет.

По клинической форме заболевания пациенты представлены следующим образом: бляшечный псориаз – у 28 (66,7%) человек, ладонно-подошвенный – у 6 (15,1%), каплевидный – у 5 (11,9%), пустулезный ограниченный – у 3 (6,3%).

По степени тяжести псориаза пациенты распределились следующим образом: легкая степень (индекс PASI до 10 баллов) имелась у 6 (14,3%) человек, средне-тяжелая (индекс PASI 10-19 баллов) – у 25 (42%), тяжелая

(индекс PASI более 20 баллов) – у 11 (26,2%).

Для оценки тяжести псориатического поражения ногтей использовали индекс NAPSI. Пораженный псориазом ногтевой матрикс оценивался наличием следующих признаков: точечное углубления, лейконихия, красные точки в ногтевой лунке и крошение. Ногтевое ложе в каждом квадранте ногтевой пластинки оценивали путем выявления следующих симптомов: онихолизис, продольные геморрагии, подногтевой гиперкератоз, «масляное» пятно.

Коморбидные состояния у пациентов отмечены в следующих случаях: заболевания сердечно-сосудистой системы – у 35% больных, болезни ЖКТ – у 28%, метаболический синдром – у 21%, сахарный диабет 2 типа – у 9%.

Обследование на грибы проводилось бактериоскопически и бактериологически. Материал для исследования: чешуйки с очагов на кистях и стопах, а также измененные ногтевые пластинки.

Культуральный состав выявленных грибов на стопах: Trichophyton rubrum обнаружен у 31(73,8%) больного, Trichophyton mentagrophytes – у 9 (21,4%), Candida – у 2 (4,8%).

Культуральный состав выявленных грибов на кистях: Trichophyton rubrum обнаружен у 5 человек (11,9%), Candida – у 3 (7,1%), Trichophyton mentagrophytes – не выявлен ни у кого.

Больные псориазом получали лечение по поводу основного заболевания в соответствие с Клиническими рекомендациями: при легкой степени тяжести – топические глюкокортикостероиды в комбинации с фототерапией, при средне-тяжелой и тяжелой форме – с системными средствами (метотрексат в виде еженедельных подкожных инъекций в дозе 10-20 и приемом 5 мг фолиевой кислоты) и фототерапией.

Всем пациентам был назначен системный антимикотик тербинафин в дозе 250 мг в сутки в течение 6-12 недель в комбинации с топическими антимикотиками и гепатопротективными средствами.

Результаты лечения оценивались через 16-24 недели терапии. У 3 пациентов с тяжелой формой заболевания и метаболическими нарушениями метотрексат пришлось отменить из-за повышения уровня печеночных трансаминаз (АлТ, АсТ). В последствие им был назначен ГИБП ингибитор ИЛ-17А.

Таблицв 1. **Результаты лечения больных псориазом, осложненным онихомикозом.**

Группы больных результаты	Легкая степень (n=6)	Средне-тяжелая степень (n=25)	Тяжелая степень (n=11)
Изменение PASI через 16 недель (%)	70-90	70-85	65-85
Изменение PASI через 24 недели (%)	85-100	80-90	75-90
Динамика изменения ногтей через 16 недель (%)	50-70	50-60	50-60
Динамика изменения ногтей через 24 недели (%)	80-90	60-80	50-80
Соответствие изменений на коже и ногтях	соответствует	соответствует	соответствует

На основании результатов проведенного исследования (таб. 1) можно сделать следующие выводы:

- при обнаружении патогенных грибов в нескольких измененных ногтевых пластинках у больных псориазом необходимо назначать системные антимикотики;

- параллельное улучшение индексов PASI и NAPSI у всех пациентов позволяет утверждать об отсутствии значимости первичности или вторичности грибкового инфицирования.

Список литературы

1. Базаев В.Т., Дзиццоева А.А., Кобаидзе Л.М., Джаваева Д.Г. Диагностика, лечение и профилактика среднетяжелых и тяжелых форм псориаза: монография - Владикавказ: ИП Цопанова А.Ю., 2024.-190с.
2. Барабанов А.Л. Особенности течения некоторых дерматозов, сочетанных с грибковой инфекцией. Медицинская панорама. – 2008. – №11(94). – С. 43-48.
3. Gupta A.K. et al. Terbinafine therapy may be associated with the development of psoriasis de novo or its exacerbation: four case reports and a review of drug-induced psoriasis. J. Am. Acad. Dermatol. – 1997. – № 36 (5 Pt 2). – P. 858-862.
4. Рыбин А.В., Нестеров А.С., Потатуркина- Нестерова А.В. Этиологическая структура онихомикозов у больных псориазом. Успехи современного естествознания. 2011. № 1 С. 107-108.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ ОНИХОМИКОЗОВ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

Безбог В.О., Иванова Ю.А., Теличко И.Н.
НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург

Введение. Онихомикоз является одной из наиболее частых причин обращения к дерматологу в амбулаторной практике. Диагностика заболевания до сих пор представляет определенные сложности: клиническая картина не всегда специфична, а традиционные лабораторные методы (прямая микроскопия и культуральное исследование) обладают ограниченной чувствительностью и требуют значительного времени. Внедрение молекулярно-генетических методов, в частности полимеразной цепной реакции (ПЦР), открывает новые возможности для быстрой и точной верификации возбудителя. Однако сравнительная эффективность ПЦР и рутинных методов в условиях реальной амбулаторной практики изучена недостаточно, что определяет актуальность настоящего исследования.

Цель исследования. Целью данного исследования было проведение сравнительного анализа результатов, полученных при помощи рутинных методов диагностики (микроскопия, культуральное исследование) и ПЦР у пациентов, не получавших лечения с клиническим подозрением на онихомикоз, а также изучение точности, специфичности и чувствительности ПЦР как метода лабораторной диагностики онихомикозов.

Материал и методы исследования. В исследовании приняли участие 87 пациентов с клиническим подозрением на онихомикоз, не получавших противогрибковую терапию. Всем пациентам был проведен соскоб с ногтевых пластин ног стерильным скальпелем с предполагаемого места заражения. Образцы материала, предназначенные для микроскопического исследования, собирали на предметное стекло, сверху добавляли каплю 20% раствора КОН, накрывали покровным стеклом и исследовали с помощью светового микроскопа. Образцы материала, предназначенные для культурального исследования, собирали на предметное стекло, накрывали вторым предметным стеклом и в сухом виде транспортировали лабораторию. Все культуры были проанализированы во внешней микробиологической лаборатории. Образцы биоматериала для ПЦР собирали в отдельные стерильные одноразовые полипропиленовые пробирки объемом 1,5 мл. ПЦР-исследование проводили с использованием набора реагентов «Ампли- Прайм Дерматофиты (Trichophyton, Epidermophyton, Microsporum)» (РУ NoРЗН 2023/19905 от 29.03.23 (ООО «НекстБио», Москва, Россия) методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме «реального времени».

Результаты. В исследование были включены 87 пациентов, у которых было взято в общей сложности 87 образцов для микроскопического исследования,

культурального исследования и ПЦР. Сочетание клинической картины онихомикоза и положительных результатов микроскопии и/или посева позволило подтвердить в общей сложности 23 (26%) случаев онихомикоза, диагностированных только с помощью рутинных лабораторных тестов. При этом совпадение положительных результатов исследования всех 3 методов установлено для 1 (1,2%) образца. Методом КОН-микроскопии получено 21 (24%) положительных результатов, с помощью культурального исследования — 6 (6,7%). При включении ПЦР в алгоритм обследования количество положительных образцов составило 16 (18,4%). Положительные результаты ПЦР совпали с микроскопией в 13 случаях (81,2% от ПЦР-положительных), с культуральным исследованием – в 2 случаях (12,5%). Положительные результаты всех трех методов получены в 1 образце (6,3%). Изолированно положительная ПЦР (при отрицательных микроскопии и посеве) зафиксирована в 1 образце (6,3%).При проведении ПЦР наиболее часто выделяемым видом возбудителя был Trichophyton rubrum - 12 образцов (75%), также у 3 пациентов (18,8%) был выделен Trichophyton mentagrophytes и у одного пациента (6,2%) оба данных возбудителя. Epidermophyton floccosum, Microsporum canis при проведении ПЦР выделены не были.

Таблица 1. **Сравнительная эффективность методов диагностики онихомикозов (ПЦР, микроскопия, культуральное исследование)**

Показатель	**Абс. число**	**% от общего (87)**	**% от ПЦР(+) (16)**
Всего ПЦР(+)	16	18,4%	100%
ПЦР(+) + микроскопия(+)	13	14,9%	81,2%
ПЦР(+) + посев(+)	2	2,3%	12,5%
Все три метода (+)	1	1,1%	6,3%
Только ПЦР(+)	1	1,1%	6,3%

Выводы. Сочетание прямой микроскопии, культурального исследования и ПЦР может повысить частоту выявления онихомикоза и помочь избежать ложноотрицательных результатов.Наши результаты свидетельствуют о том, что частота выявления онихомикоза выше при использовании ПЦР-исследования по сравнению с культуральным исследованием и ниже по сравнению с прямой микроскопией. Наиболее часто выделяемыми патогенами были *Trichophyton rubrum* и *Trichophyton mentagrophytes*.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ В ВЕРИФИКАЦИИ ОНИХОМИКОЗОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Безбог В.О., Иванова Ю.А., Теличко И.Н.
НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург

Введение. В зарубежной литературе последних лет активно обсуждается проблема диагностической эффективности различных методов верификации онихомикозов. Традиционные подходы, включающие прямую микроскопию и культуральное исследование, несмотря на их широкое распространение, характеризуются рядом ограничений: зависимостью от опыта лаборанта, длительностью выполнения и высоким риском ложноотрицательных результатов. В связи с этим все большее внимание уделяется внедрению молекулярно-генетических методов, в частности полимеразной цепной реакции (ПЦР), которые позволяют быстро и точно идентифицировать возбудителя. Однако публикации последних лет подчеркивают неоднозначность роли ПЦР: одни авторы рассматривают ее как метод первого ряда, другие указывают на необходимость комбинирования с традиционной диагностикой, особенно при инфекциях, вызванных недерматофитными плесневыми грибами (НДПГ), а также при контроле излеченности [1, 2, 5, 7].

Материалы и методы. Проведен анализ зарубежных научных публикаций за период 2022–2024 гг. в базах данных PubMed, Google Scholar, IEEE и Cochrane Library. Поиск осуществлялся по ключевым словам: «onychomycosis», «PCR diagnostics», «microscopy», «fungal culture», «KOH», «PAS stain», «dermoscopy», «treatment monitoring», «network meta-analysis». Критерии включения: оригинальные исследования, систематические обзоры и мета-анализы, сравнивавшие не менее двух методов лабораторной диагностики онихомикозов (микроскопия, культуральное исследование, ПЦР, гистопатология с PAS-окрашиванием, дерматоскопия) и содержавшие данные о чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности методов.

Для оценки сравнительной диагностической эффективности использован сетевой мета-анализ — метод, позволяющий объединять данные из разных исследований и сравнивать методы даже при отсутствии прямых сравнений между ними [3]. Результаты представлены в виде SUCRA-показателя (от 0% до 100%), который отражает вероятность того, что данный метод является лучшим среди всех сравниваемых.

Всего проанализировано 12 источников, соответствующих критериям отбора, включая один сетевой мета-анализ (20 диагностических испытаний) [2, 4] и один систематический обзор [1, 3, 5–9].

Результаты

Сетевой мета-анализ методов диагностики. В работе Zhao и соавт. (2024) проведен сетевой мета-анализ диагностической эффективности десяти методов у пациентов с онихомикозом, включивший 20 исследований. Согласно полученным данным, наивысшую диагностическую ценность по чувствительности и точности продемонстрировало культуральное исследование на дерматофитной тест-среде (DTM), заняв первое место по SUCRA-ранжированию. Флуоресцентная микроскопия с калькофлюором заняла второе место, показав также высокие результаты по всем диагностическим параметрам. В свою очередь, микроскопия с использованием DMSO-препаратов оказалась лучшей по специфичности и положительной прогностической ценности [4].

Сравнительная эффективность методов продемонстрирована в ретроспективном исследовании Pospischil и соавт. (2022), включавшем 16 094 образца. Авторы показали, что при положительной микроскопии, но отрицательном/контаминированном посеве, ПЦР с секвенированием идентифицировала патоген в 65% случаев, из которых в 75% возбудителем был дерматофит [1]. Положительные культуры соответствовали ПЦР лишь в 83% для дерматофитов, тогда как для дрожжевых грибов и НДПГ частота соответствия составила 34% и 45% соответственно, что указывает на низкую эффективность культурального метода при данных типах инфекции [1].

В работе Gupta и соавт. (2023) при обследовании 512 пациентов частота выявления дерматофитов ПЦР была выше, чем культурой (38,9% vs 11,7%) [2]. Однако авторы отметили ограничение ПЦР-панели: ее дизайн ограничен семью мишенями (преимущественно дерматофиты), что привело к более низкой выявляемости НДПГ vs культурой (11,7% vs 38,9%) [2]. При этом все ПЦР-положительные образцы НДПГ подтверждены гистопатологически, тогда как 12,9% культурально-положительных НДПГ имели отрицательную гистопатологию [2].

В обзоре Gupta и соавт. (2024) подчеркивается, что для диагностики Aspergillus spp., Scopulariopsis spp. и Fusarium spp. в рутинной практике требуется не менее двух положительных посевов в отсутствие дерматофита. Существуют специализированные мультиплексные ПЦР-панели для НДПГ, например DermaGenius® 2.0 [3] или YouSeq Nail Fungal qPCR Panel [4], включающие Aspergillus, Fusarium, Scopulariopsis. Их применение с гистологической оценкой может быть альтернативой культуре с более высокой чувствительностью и скоростью, но использование в стандартных амбулаторных лабораториях ограничено из-за высокой стоимости и отсутствия валидации [5,8].

В исследовании Evrard и соавт. (2024) предложена стратегия: приоритетное

использование ПЦР и флюоресцентной микроскопии с калькофлюором с последующим селективным культуральным исследованием. Комбинированный алгоритм снизил необходимость в культуре до 13% образцов, а его чувствительность составила 98,18%, что выше, чем только ПЦР (78,18%) или только культуры (74,55%) ($p<0,001$) [3]. Авторы заключают, что ПЦР и микроскопию следует использовать как методы первого ряда, а культуру – только в сложных случаях [3].

Культуральное исследование остается незаменимым при подозрении на НДПГ (*Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Scopulariopsis brevicaulis*), которые часто не детектируются стандартными ПЦР-панелями. В работе Shehata и соавт. (2024) чувствительность культуры для НДПГ достигает 68,4%, тогда как стандартная ПЦР идентифицирует ограниченное число видов [6]. Микроскопия сохраняет значение как скрининговый метод, визуализирующий любые грибковые элементы, но не обеспечивающий видовой идентификации [3,6].

ПЦР в контроле излеченности. Вопрос о применении ПЦР для контроля излеченности остается дискутабельным. Основное ограничение связано с тем, что ПЦР детектирует ДНК как живых, так и нежизнеспособных грибов, что может приводить к ложноположительным результатам после успешного завершения терапии. В систематическом обзоре Alshehri и соавт. (2024) подчеркивается, что положительный результат ПЦР у клинически здорового ногтя не должен служить единственным основанием для назначения повторного курса терапии, поскольку метод не различает живые и мертвые патогены [7]. Предпочтительным подходом является комбинация клинической оценки с отрицательным результатом микроскопии [7].

В работе Ghamrawi и соавт. (2024), посвященной педиатрической практике, показано, что отрицательный результат ПЦР может рассматриваться как один из критериев излеченности наряду с клиническим выздоровлением, однако при сомнительных случаях рекомендуется проведение повторной микроскопии через 4-6 недель после завершения терапии [8]. Авторы отмечают, что использование ПЦР для контроля излеченности оправдано только в клинически неясных ситуациях, а рутинное применение этого метода для данной цели не рекомендуется из-за риска гипердиагностики и необоснованного назначения повторных курсов антимикотиков [8].

Выводы

1. Согласно данным сетевого мета-анализа (SUCRA-ранжирование), флуоресцентная микроскопия демонстрирует наиболее высокие показатели чувствительности, специфичности и точности, а культуральное исследование на DTM-среде сохраняет наивысшую диагностическую ценность по чувствительности [2, 4].
2. ПЦР-диагностика обладает высокой чувствительностью (до 98,2% в

комбинированных алгоритмах) и специфичностью (до 100%), что позволяет рекомендовать ее в качестве метода первого ряда при первичной верификации онихомикозов, особенно при подозрении на дерматофитную инфекцию. Однако ограниченность стандартных ПЦР-панелей приводит к более низкой выявляемости НДПГ по сравнению с культуральным методом [1, 2, 3].

3. Культуральное исследование остается незаменимым при подозрении плесневые грибы-недерматофиты, которые часто не детектируются стандартными ПЦР-панелями. Чувствительность культурального метода для выявления НДПГ превышает 60% при условии повторных посевов [5, 6, 8].

4. Для контроля излеченности ПЦР не рекомендуется в качестве рутинного метода из-за ее высокой чувствительности: метод может длительно детектировать ДНК нежизнеспособных грибов, что приводит к ложноположительным результатам у клинически здоровых пациентов. Микроскопия также не лишена этого недостатка, однако она менее чувствительна и реже дает положительные результаты при минимальных остаточных изменениях. Предпочтительным подходом является сочетание клинической оценки (нормализация цвета и толщины ногтевой пластины) с отрицательным результатом микроскопии. В педиатрической практике отрицательный результат ПЦР может учитываться как дополнительный критерий излеченности наряду с клиническим выздоровлением [7, 8].

Список литературы

1. Pospischil I, Reinhardt C, Bontems O, et al. Identification of Dermatophyte and Non-Dermatophyte Agents in Onychomycosis by PCR and DNA Sequencing—A Retrospective Comparison of Diagnostic Tools. Journal of Fungi. 2022;8(10):1019.
2. Gupta AK, Cooper EA, Wang T, et al. Single-Point Nail Sampling to Diagnose Onychomycosis Caused by Non-Dermatophyte Molds: Utility of Polymerase Chain Reaction (PCR) and Histopathology. Journal of Fungi. 2023;9(6):671.
3. Evrard S, Minon C, Lamtiri Laarif M, et al. New Diagnostic Strategy for Onychomycosis: First-Line Utilization of DermaGenius® PCR and Calcofluor Microscopy Combined with Selective Culturing. Journal of Fungi. 2024;10(8):515.
4. Zhao Y, Wang X, Lu C. Diagnostic values of ten methods in patients with onychomycosis: A network meta-analysis. Mycoses. 2024;67(2):e13696.
5. Gupta AK, Wang T, Cooper EA, et al. A comprehensive review of nondermatophyte mould onychomycosis: Epidemiology, diagnosis and management. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2024;38(3):480-495.
6. Shehata AS, El-Hadidy A, El-Shazly AH, El-Kholy MA. Comparative evaluation of conventional culture and PCR for diagnosis of non-dermatophyte mold onychomycosis. Journal of Medical Mycology. 2024;34(2):101478.
7. Alshehri BR, Alzahrani AS, Alqarni AM, Alghamdi SS. Diagnostic performance of PCR for monitoring treatment response in onychomycosis: A systematic review and meta-analysis. Mycoses. 2024;67(3):e13715.

8. Ghamrawi RI, Ference EH, Al-Hammadi A, Tosti A. The role of PCR in diagnosing and monitoring onychomycosis in pediatric patients: A prospective cohort study. Pediatric Dermatology. 2024;41(2):245-251.

ЭПИДСИТУАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ МИКРОСПОРИЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН В 2025 ГОДУ

Джусупгалиева М.Х., Оспанова С.А., Тонконогова Н.В., Габасова М.К., Касенова О.В., Кабазиева Г.Ш.
Казахский НЦ дерматологии и инфекционных заболеваний МЗ РК, Алма-Ата

Среди дерматофитий микроспория является самой распространенной и высококонтаги-озной микотической инфекцией, по данным ВОЗ, занимая второе место по распространенности после микоза стоп. Известно, что микроспория – болезнь детского возраста, на ее долю приходится 80-99,7% дерматофитий у детей.

По данным годовой статистической отчетности в Республике Казахстан в 2025 году доля дерматофитий в структуре общей дерматологической заболеваемости составила 29,5%.

Динамика заболеваемости микроспорией общего населения в 2025 году по сравнению с предыдущим годом показала снижение от 26,5 на 100 тыс. населения в 2024 году до 25,9 – в 2025.

Как указано выше и по отчетным данным обращаемости населения в дерматовенерологические учреждения в 2025 году в Республике Казахстан, микроспория наиболее чаще распространена среди детей младших возрастных групп: наибольшее число случаев в группе детей 5-9 лет – 1687, далее следует группа 10-14 лет – 1392 эпизода и среди самой младшей группе детей 0-4 лет – 1152. Среди подростков 15-17 лет – 435 случаев и взрослых 18 лет и > - 594.

В таком же порядке распределилось количество выявленных случаев микроспории в 2024 году: максимальное число среди детей 5-9 лет - 1615 случаев, 1481 – среди детей 10-14 лет и среди самой младшей группы 0-4 лет - 1212.

В гендерном отношении микроспория в 2025 году чаще выявлялась среди лиц мужского пола (3213 против 2047 – среди женщин), включая детей всех возрастных групп: 0-14 лет (2699 – среди мальчиков, 1532 - девочек), подростков 15-17 лет (265 – среди юношей, 170 – девушек), за исключением взрослых 18 лет и >, где количество выявленных случаев микроспории было больше у женщин – 345 против 249 – среди мужчин.

Аналогичная тенденция наблюдалась и в предыдущем году.

В зависимости от местности проживания наиболее чаще микроспория регистрировалась среди городских жителей – 3063 эпизодов против 2197 – сельских, как среди городских жителей, так и сельских микроспория чаще

выявлялась среди мужчин – 1861 и 1352 против 1202 и 845, соответственно.

Сходная динамика была зафиксирована и в предшествующем периоде.

В региональном аспекте наиболее высокие интенсивные показатели заболеваемости микроспорией, в разы превышающие республиканский уровень регистрировались в областях Жетысу (88,3 на 100 тыс. населения – в 3,4 раза), Атырауской (79,6 – в 3,1 раза), Северо-Казахстанской (64,5 – в 2,5 раза) и г. Шымкент (44,7 – в 1,7 раза).

Таким образом, заболеваемость микроспорией общего населения в 2025 году показала снижение по сравнению с предыдущим годом – от 26,5 на 100 тыс. населения против 25,9. Высокая частота выявленных случаев микроспории приходится на детей 0-14 лет, доля ее составляет 80,4%. Среди детей и подростков чаще микроспорией болели лица мужского пола.

ПРАКТИКА НАЗНАЧЕНИЯ ТОПИЧЕСКИХ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ: ДАННЫЕ ОПРОСА СПЕЦИАЛИСТОВ

Ефанова Е.Н., Аншина В.А.

Сургутский государственный университет

Цель исследования: изучить практику назначения топических антимикотиков в условиях города Сургута.

Задачи исследования:

1. Оценить критерии назначения топических противогрибковых препаратов врачами-дерматовенерологами города Сургута.
2. Изучить приверженность врачей-дерматовенерологов клиническим рекомендациям в терапии дерматомикозов на примере топических антимикотиков.

Материалы и методы:

Проведен социологический опрос врачей дерматовенерологов г. Сургута в форме анкетирования. Анонимная анкета для врачей состояла из 5 открытых, закрытых и полузакрытых вопросов.

Результаты исследования:

В исследовании приняли участие 45 врачей-дерматовенерологов различных лечебно-профилактических учреждений муниципального образования город Сургут. 87,5% респондентов при назначении лекарственных препаратов ориентируются на международное непатентованное название, что свидетельствует о высоком уровне профессиональной подготовки и отказе от маркетинговой зависимости от брендов. Основным фактором при выборе терапии для 75,0% респондентов служит доказательная база, в то время как личный опыт (9,4%) и цена препарата (3,1%) играют второстепенную роль. Наблюдается абсолютное соглашение (100%) в отношении следования

клиническим рекомендациям при лечении дерматомикозов, что подтверждает высокий уровень стандартизации лечебного процесса. На вопрос: «Какие наружные антимикотики Вы назначаете с действующим веществом «клотримазол»?» наиболее популярным выбором среди врачей-дерматовенерологов явился оригинальный препарат «клотримазол» (90,6%). Среди торговых наименований популярностью также пользуются «канизон» (62,5%) и «кандид» (59,4%). Препарат «кандизол» назначается значительно реже (6,3%). На вопрос: «Какой наружный антимикотик Вы назначаете при микозе стоп (торговое наименование)?» врачи выбрали в приоритете такие препараты, как «фунгодерил» и «экзодерил» (по 22,6% каждый), которые в сумме выбирает почти половина врачей (45,2%). Вторую группу по частоте назначений формируют «рублифин» и «микостоп» (по 12,9%), а также другие, не вошедшие в список препараты (акримиколь, миколепт и тербинафин (12,8%)). Препараты «кандид», «термикон» и «микодерил» назначаются при данной патологии значительно реже (от 3,2% до 9,7%).

Выводы.

Анализ результатов анкетирования врачей-дерматовенерологов демонстрирует высокий уровень профессиональной подготовки и приверженность современным стандартам терапии. Подавляющее большинство специалистов (87,5%) при выписке рецептов ориентируются на международное непатентованное наименование (МНН), что свидетельствует о сознательном отказе от маркетинговой зависимости от конкретных брендов и позволяет делать назначения, основываясь на фармакологических свойствах действующего вещества.

Основным критерием выбора противогрибкового средства для 75% респондентов является доказательная база. Это подтверждает, что врачебное сообщество в своей практике опирается на результаты клинических исследований и научные данные. В то же время такие факторы, как личный опыт (9,4%) и стоимость препарата (3,1%), играют второстепенную роль, что говорит о приоритете эффективности и безопасности лечения над экономическими и субъективными соображениями.

Факт 100% следования клиническим рекомендациям является маркером высокого уровня стандартизации лечебного процесса и свидетельствует о консолидированном подходе врачебного сообщества к ведению данной группы пациентов.

При назначении препаратов с действующим веществом «клотримазол» врачи отдают явное предпочтение оригинальному препарату «Клотримазол» (90,6%). При лечении микоза стоп приоритеты смещаются в сторону других действующих веществ. Наибольшей популярностью пользуются препараты на основе нафтифина — «Фунгодерил» и «Экзодерил» (по 22,6% каждый),

которые в совокупности назначаются почти половиной врачей (45,2%). Вторую по значимости группу составляют «Рублифин» и «Микостоп» (по 12,9%), а также другие препараты, не вошедшие в основной список (12,8%). Назначения препаратов «Кандид», «Термикон» и «Микодерил» при данной патологии носят единичный характер.

Таким образом, исследование выявляет четкую тенденцию к назначению препаратов с доказанной эффективностью (нафтифин для микоза стоп) и подтверждает общую приверженность врачей принципам доказательной медицины и стандартизированным подходам к лечению.

ДЕРМАТОСКОПИЯ В ДИАГНОСТИКЕ MIX-ИНФЕКЦИИ (T. RUBRUM + S. AUREUS / P. AERUGINOSA) ПРИ ОНИХОМИКОЗЕ: ВИЗУАЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ ДЛЯ ВЫБОРА ТАКТИКИ НА ПЕРВОМ ПРИЕМЕ

Гокоева В.А., Азам В.В.
Сеченовский Университет, Москва
ГНЦ Дерматовенерологии и косметологии, Москва

В практике каждого дерматолога встречаются пациенты с онихомикозом, которые «не отвечают» на адекватную антимикотическую терапию. Как показали многолетние исследования Сергеева А.Ю. и соавт., проблема резистентных к терапии форм онихомикоза остается одной из ключевых в российской дерматологии [1]. Одна из частых причин торпидности - бактериальная суперинфекция (S. aureus, P. aeruginosa), которая формирует биопленку и делает антимикотики неэффективными [2,3]. Развитие дерматоскопии как метода диагностики заболеваний ногтей позволило усовершенствовать выявляемость онихомикоза на ранних стадиях [4]. Однако, по нашим наблюдениям, типичная ошибка — продолжить или усилить противогрибковую терапию при mix-инфекции, теряя время и усугубляя процесс. Посев требует 5–7 дней, а решение о необходимости добавления антибактериальной или антисептической терапии необходимо на первом приеме.

Анализируя собственных пациентов с торпидным к терапии онихомикозом, мы выделили три дерматоскопических фенотипа, которые позволяют не только заподозрить mix-инфекцию, но и предположить наиболее вероятного бактериального ассоцианта для выбора правильной эмпирической тактики.

Изолированный T. rubrum: продольные желтоватые полосы (spikes), дистальный онихолизис с фестончатым краем, подногтевой гиперкератоз без окрашивания матрикса и валиков [4].

Mix-инфекция с S. aureus: ноготь приобретает янтарно-коричневый

оттенок на всю толщину; в зоне онихолизиса видны мелкие темные округлые структуры («капельки») - предположительно микроколонии кокков. Ключевой маркер ошибки: паронихий с точечными геморрагическими корками на проксимальном валике, который при обычном осмотре легко принять за травматический или проявление грибковой инфекции. Дерматоскопия четко выявляет связь между валиком и ногтевой пластиной через микросвищевые ходы.

Mix-инфекция с P. aeruginosa: зеленое окрашивание онихолизного кармана (от салатового до оливкового), которое невооруженным глазом часто незаметно из-за наслоений кератина. В отличие от классического «синдрома зеленого ногтя», при mix-инфекции с T. rubrum зеленый цвет локализуется именно в зоне онихолизиса [5]. В неполяризованном режиме выявляется «влажный» блеск (биопленка) и зеленые «нити» от латеральных краев к центру. Ключевой маркер ошибки: отсутствие выраженного паронихия создает ложное впечатление «чистого грибка» - врач назначает только антимикотики, а псевдомонада продолжает разрушать ноготь.

Как дерматоскопия помогает избежать ошибок и определить правильную тактику на первом приеме:

При фенотипе S. aureus (янтарный цвет + точечные «капельки» + геморрагический паронихий):

Без дерматоскопии врач с высокой вероятностью назначит только антимикотики, потеряет 5–7 дней в ожидании посева, а процесс будет прогрессировать. Правильная тактика - добавить местную антибактериальную терапию, при системных проявлениях - системный антибиотик с противостафилококковой активностью.

При фенотипе P. aeruginosa (зеленое окрашивание онихолизиса + влажный блеск + отсутствие паронихия):

Без дерматоскопии врач может не заметить зеленое окрашивание (оно часто скрыто под кератином) и назначить только антимикотики и/или местные кортикостероиды, которые усиливают рост псевдомонады. Правильная тактика - отменить кортикостероиды, назначить местный антисептик или антибиотик с антисинегнойной активностью; при глубоком поражении - системный антибиотик [5].

Выводы (из нашего опыта). Мы убедились, что дерматоскопия при онихомикозе - это не просто метод визуализации, а инструмент предотвращения ошибок. Она позволяет на первом приеме:

1. Заподозрить бактериальную суперинфекцию там, где классический осмотр видит «рефрактерный грибок».
2. Предположить наиболее вероятного возбудителя (S. aureus или P. aeruginosa) по характерным цветовым и структурным признакам.

3. Своевременно назначить эмпирическую антибактериальную/антисептическую терапию, не теряя 5–7 дней в ожидании посева.

Предлагаем включить оценку цвета онихолизной зоны, характера блеска и состояния проксимального валика в алгоритм дерматоскопического исследования ногтей у пациентов с торпидным к терапии онихомикозом.

Список литературы

1. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Онихомикозы: на пути к решению проблемы. Consilium Medicum. 2003;5(3):128-135.
2. Gupta A.K., Stec N. Bacterial superinfection in onychomycosis: A systematic review. J Fungi. 2021;7(8):654.
3. Navarro-Pérez D., et al. Diagnostic accuracy of dermatoscopy versus microbiological culture and PCR in the diagnosis of onychomycosis. Mycoses. 2024;67(9):e13799.
4. Сергеев В.Ю., Сергеев Ю.Ю. Дерматоскопическая диагностика и стратегия ранней интервенции при онихомикозе. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2017;2:51-62.
5. Carhart P., et al. A case of green nail syndrome diagnosed in the emergency department. Cureus. 2024;16(3):e57032.

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ДЕРМАТОМИКОЗОВ В Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ ЗА 2024-2025 ГГ

Капустина В.В.[1,2], Крупник А.Б.[1,2], Рыбальченко О.В.[1], Мамина О.Н.[2]

[1]Санкт-Петербургский государственный университет,

[2] Кожно-венерологический диспансер №3, Санкт-Петербург

Актуальность

Исследование этиологической структуры дерматомикозов в настоящее время приобретает особую актуальность в связи с повсеместной распространенностью этих заболеваний и значительными региональными различиями спектра возбудителей. По данным ВОЗ, дерматофитией страдает около 25% населения планеты, а бессимптомное носительство у взрослых людей составляет от 30 до 70%, что определяет высокую медико-социальную значимость проблемы [1].

Ключевым фактором, обосновывающим необходимость постоянного мониторинга этиологической структуры, является выраженная географическая вариабельность: так в западных странах 80–90% случаев онихомикоза вызваны дерматофитами, в Африке инфекции чаще всего ассоциированы с дрожжеподобными грибами, в странах Азии и Ближнего Востока доля дрожжеподобных грибов достигает 43–46% [2]. Более того, даже внутри одного региона (например, в Бразилии) наблюдается неравномерное

распределение видов: на юге и юго-востоке преобладает *Trichophyton rubrum*, тогда как на северо-востоке высока распространенность *T. tonsurans* [3, 4, 5]. В странах Африки, в частности в Эфиопии, значительное число случаев дерматофитии связано не только с климатическими условиями, но и с низким социально-экономическим статусом, уровнем гигиены и доступностью здравоохранения [6, 7, 8].

Отдельную проблему представляют недерматофитные грибы (*Fusarium* spp., *Acremonium* spp., *Aspergillus* spp.), не поддающиеся терапии тербинафином или итраконазолом, что требует обязательной видовой идентификации для выбора адекватного лечения [9, 10]. Идентификация возбудителей помогает наболее точно подобрать терапию, сократить число рецидивов и способствует сдерживанию распространения грибковых заболеваний [10].

Таким образом, исследование региональной этиологической структуры дерматомикозов является необходимым условием для оптимизации диагностики, рационального лечения и эффективного эпидемиологического надзора.

Цель

Провести сравнительный анализ этиологической структуры возбудителей поверхностных микозов в г. Санкт-Петербург за 2024–2025 годы, используя комплекс микроскопических, культуральных и молекулярно-биологических методов.

Материалы и методы

За 2024 и 2025 год проведено 24650 исследований (в 2024 г. - 11578, в 2025 г. - 13072). Материалом для исследования служили образцы гладкой кожи, ногтей кистей и стоп. Идентификацию возбудителей поверхностных микозов осуществляли на основании микроскопических, культуральных и молекулярно-биологических методов (real-time ПЦР). Для световой микроскопии препараты готовили, используя монтирующую жидкость (20% раствор KOH, DMSO, метиленовый синий). Для люминесцентной микроскопии применяли раствор калькофлюора белого. Препараты просматривали в микроскопе AXIO LAB. A1 FL-LED (Carl Zeiss, Германия). Культуральные методы включали посев на среды Сабуро с хлорамфениколом (HiMedia Laboratories Pvt. Limited, Индия) с добавлением оливкового масла, агар для дерматофитов (Dermatophyte (DTM) Agar) (HiMedia Laboratories Pvt. Limited, Индия), картофельный агар (HiMedia Laboratories Pvt. Limited, Индия). Образцы инкубировали при 28 градусах в течение 14-30 дней в аэробных условиях. Выявление в образцах ДНК проводили методом real-time ПЦР («Амплипрайм Дерматофиты (*Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*)» (ООО «НекстБио», Россия).

Результаты

Общий процент выявления микромицетов за два года составил: в 2024 г. — 2 443 положительных образца (21,1% от числа исследований), в 2025 г. — 4 429 положительных образцов (33,9%).

Таблица 1**. Возбудители поверхностных микозов**

	2024 г.		2025 г.	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Истинные дерматомицеты	2025	82,8	3701	83,5
Дрожжеподобные грибы	401	16,4	687	15,5
Нитчатые недерматомицеты	17	0,7	41	0,9
Всего	2443		4429	

За два года доля дерматомицетов от всех выделенных грибов составила 82,8% в 2024 г. и 83,5% в 2025 г. (Таб. 1).

Обращает на себя внимание доминирование *Microsporum canis* — 57,9% среди дерматофитов в 2024 г. и 34,7% в 2025 г. (абсолютный рост с 1173 до 1283). Вторым по значимости остается *Trichophyton rubrum* — 29,9% (2024 г.) и 19,8% (2025 г.). Резко возросла частота выявления *T. tonsurans* (с 166 до 247) и *T. interdigitale* (с 4 до 25). (Таб.2)

Таблица 2**. Истинные дерматомицеты**

Выделенные культуры	2024 г.		2025 г.	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Epidermophyton flocossum	2	0,1	0	0
Microsporum canis	1173	57,9	1283	34,7
Nanizzia gypsea	12	0,6	2	0,7
Microsporum ferrugineum	2	0,1	0	0
Microsporum audounii	1	0,05	0	0
Trichophyton rubrum	606	29,9	731	19,8
Trichophyton tonsurans	166	8,2	247	6,7
Trichophyton interdigitale	4	0,2	25	0,7
Trichophyton interdigitale var.nodulare	4	0,2	1	0,02
Trichophyton mentagrophytes	48	2,4	30	0,8
Trichophyton verrucosum	7	0,3	8	0,2
Всего	2025		3701	

Доля дрожжеподобных грибов составляла 16,4% (2024 г.) и 15,5% (2025 г.) от всех изолятов. Преобладание *Candida* spp., обусловленное ростом с 383 до 637 случаев (в 1,66 раза) за год, вероятнее всего связано с приемом антибиотиков, иммуносупрессии, или, возможно, с популярностью акриловых покрытий ногтей. Микромицеты *Malassezia* spp. среди дрожжеподобных грибов встречались реже (4,5% и 7,3%). (Таб. 3).

Таблица 3. **Дрожжеподобные грибы**

Выделенные культуры	2024 г.		2025 г.	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Candida spp.	383	95,5	637	92,7
Malassezia spp.	18	4,5	50	7,3
Всего	401		687	

Недерматофитные плесневые грибы в 2024 г. составляли лишь 0,7%, а в 2025 г. — 0,9%. Однако их клиническое значение непропорционально велико из-за резистентности к стандартным антимикотикам. Обращает на себя внимание резкий рост *Aspergillus* spp. (с 6 до 32 случаев), что может быть связано с увеличением числа пациентов с иммунодефицитными состояниями. Выявление *Exophiala dermatitidis* (черный дрожжеподобный гриб, вызывающий феогифомикоз) требует внимания в отношении системных поражений у иммунокомпрометированных лиц (Таб.4).

Таблица 4. **Нитчатые недерматомицеты**

Выделенные культуры	2024 год		2025 год	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Acremonium spp.	5	29,4	2	4,8
Aspergillus spp.	6	35,2	32	78
Exophiala dermatitidis	4	23,5	7	17
Scopulariopsis spp	2	11,8	0	0
Всего	17		41	

Выводы

За 2024–2025 гг. на основании 24 650 исследований установлено, что ведущей группой возбудителей поверхностных микозов в г. Санкт-Петербург оставались истинные дерматомицеты (82,8–83,5% положительных результатов), среди которых доминировали *Microsporum canis* (34,7–57,9% от всех дерматофитов), что характерно для территорий с высокой плотностью безнадзорных и домашних животных.

Второе место в этиологической структуре занимали дрожжеподобные грибы (*Candida* spp., *Malassezia* spp.) — около 16% случаев; отмечен значительный рост абсолютного числа выделенных грибов рода *Candida* (с 383 до 637), что требует анализа предрасполагающих факторов.

Недерматофитные плесневые грибы (*Aspergillus* spp., *Acremonium* spp., *Exophiala* spp.) выявляли значительно реже (менее 1% от всех микозов), однако их доля и разнообразие возросли в 2025 году (особенно *Aspergillus* spp.— с 6 до 32), что диктует необходимость особого внимания к анализу иммунного статуса пациентов.

Таким образом, наблюдаемое в течение 2024 -2025 гг. выраженное изменение этиологической структуры дерматомикозов проявлялось в снижении относительной доли *M. canis* при абсолютном росте его численности, в увеличении частоты выделения *T. tonsurans* и *T. interdigitale*, а также в резком подъеме выявления *Candida* spp. и *Aspergillus* spp.

Комплексное использование люминесцентной микроскопии с калькофлюором белым, культуральной диагностики и real-time ПЦР позволяет не только повысить выявляемость, но и своевременно идентифицировать виды с различной чувствительностью к разным группам антимикробных средств, что способствует снижению рецидивов и предотвращению распространения резистентных штаммов [10]. Полученные результаты подтверждают необходимость проведения непрерывного эпидемиологического мониторинга в связи с быстрым изменением региональных спектров возбудителей дерматомикозов.

Список литературы

1. Sai B.S., Tejashree A., Veeranna S., Krishna Karthik M. Speciation and In Vitro Activity of Four Antifungal Drugs Against Clinical Isolates of Dermatophytes By E-Test Method. Int. J. Sci. Res. 2019;8.
2. Gupta A.K., Stec N. Emerging drugs for the treatment of onychomycosis. Expert Opin. Emerg. Drugs. 2019;24:213–220.
3. Petrucelli MF, Abreu MH, Cantelli BAM, Segura GG, Nishimura FG, Bitencourt TA, Marins M, Fachin AL. Epidemiology and Diagnostic Perspectives of Dermatophytoses. J Fungi (Basel). 2020 Nov 23;6(4):310. doi: 10.3390/jof6040310. PMID: 33238603; PMCID: PMC7712040.
4. Silva-Rocha W.P., de Azevedo M.F., Chaves G.M. Epidemiology and fungal species distribution of superficial mycoses in Northeast Brazil. J. Mycol. Med. 2017;27:57–64.
5. de Albuquerque Maranhão F.C., Oliveira-Júnior J.B., dos Santos Araújo M.A., Silva D.M.W. Mycoses in northeastern Brazil: Epidemiology and prevalence of fungal species in 8 years of retrospective analysis in Alagoas. Braz. J. Microbiol. 2019;50:969–978
6. Araya S., Tesfaye B., Fente D. Epidemiology of dermatophyte and non-dermatophyte fungi infection in Ethiopia. Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. 2020;13:291–297.
7. Bitew A. Dermatophytosis: Prevalence of Dermatophytes and Non-Dermatophyte Fungi from Patients Attending Arsho Advanced Medical Laboratory, Addis Ababa, Ethiopia. Dermatol. Res. Pract. 2018;2018:1–6.
8. Coulibaly O., L'Ollivier C., Piarroux R., Ranque S. Epidemiology of human dermatophytoses in Africa. Med. Mycol. 2017;56:145–161.
9. Baudraz-Rosselet F., Ruffieux C., Lurati M., et al. Onychomycosis insensitive to systemic terbinafine and azole treatments reveals non-dermatophyte moulds as infectious agents. Dermatology. 2010;220:164–168.
10. Begum J., Mir N.A., Lingaraju M.C., et al. Recent advances in the diagnosis of dermatophytosis. J. Basic Microbiol. 2020;60:293–303.

РЕЗИСТЕНТНЫЙ К ТЕРАПИИ МИКОЗ ГЛАДКОЙ КОЖИ: ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ СРЕДЫ И ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Карпова О.А., Комарова А.Н.
КБ РЖД-Медицина, Барнаул

Актуальность**.** Поверхностные микозы наиболее распространенные инфекции кожи человека. Дерматомикозами страдают 20 – 25% населения. В настоящее время наибольшую сложность в достижении полного выздоровления представляют участившиеся случаи распространенных форм микозов кожи и ее придатков, вызванных резистентными штаммами T. indotineae (комплекс Trichophyton mentagrophytes/T. interdigitale VII генотипа). Резистентность патогенных и условно-патогенных грибов, включая дерматофиты и Candida spp., Malassezia spp. к антимикотикам имеет стойкую тенденцию к росту [1]. В том числе из-за увеличения иммунодефицитных состояний, обусловленных применением гормонов, цитостатитоков, таргетной иммунотерапии, все более широко используемых в комплексной противоопухолевой терапии, но в литературе нет указаний на техногенное воздействие производственной среды. Инфекции являются основной причиной тяжелых осложнений и смерти при онкологических заболеваниях [2, 3]. Учитывая этот аспект, представляем клинический случай резистентного, оппортунистического смешанного микоза у машиниста тепловоза, работающего во вредных профессиональных условиях и получающего комплексную пртивоопухолевую терапию по поводу с-r желудка.

Больной Ш., 54 г. Был направлен онкологом с жалобами на высыпания на коже, интенсивный зуд, выраженную слабость, утомляемость, боли в правом подреберье, боли в промежности, жидкий стул.

Из анамнеза выяснено, что 10 лет страдает Онихомикозом стоп, который был выявлен в ходе прохождения периодического медицинского осмотра. При первичном обращении был диагностирован нормотрофический дистальный онихомикоз I пальца левой стопы (КИОТОС 3). Диагноз был верифицирован бактериологическим посевом на среду Сабуро с обнаружением T. Rubrum. Лечился местно лаком Аморолфин, без эффекта, далее при комбинированной терапии: Аморолфин раствором и системным Тербинафином, с клиническим и микологическим выздоровлением продолжительностью до 2 лет. Во время проведения химиотерапии нарастала сухость кожи стоп, на 5 курсе рецидив гиперкератотического Микоза стоп, Онихомикоза. Лечился местно и системно Тербинафином, через 2 курса системная терапия была отменена из-за гепатотоксического действия противоопухолевых препаратов. Местно получал крем и раствор Нафтодерил, Микоз стоп купирован, Онихомикоз без

видимой динамики. На 10 курсе химиотерпии присоединился интенсивный зуд, высыпания на коже пазовых складок. Через 2 курса ХТ присоединилось пятно на коже верхней трети внутренней поверхности правого бедра диаметром 1 см. Постепенно размер пятна увеличился, присоединялись высыпания вокруг фолликулов, зуд усилился.

На момент осмотра кожа сухая. Дермографизм стойкий красный. На коже внутренней поверхности верхней трети правого бедра единичный эритематозный очаг с неравномерной окраской, красным отечным краем и менее интенсивным центром, диаметром 2 см. Мелкие папулы, папулопустулы с тонким венчиком по периферии. Выраженное острое воспаление, выраженная эритема, шелушение, отеки в устьях волосяных фолликулов, единичные геморрагические корочки. Высыпания расположены в паховых складках, верхней трети внутренних поверхностей обоих бедер.

Ногтевая пластинка I пальца левой стопы тотально желтого цвета, утолщена, с дистального края неровная (КИОТОС 23).

Лимфатические узлы над-. подключичные, подмышечные, паховые, безболезненные, увеличены, спаянные между собой и окружающими тканями в виде пакетов.

Предрасполагающие факторы производственной среды у машиниста тепловоза, были выявлены при анализе карты специальной оценки условий труда (СОУТ) и профессионального маршрута. Пациент работает машинистом электровоза 34 года. Согласно СОУТ и санитарно-гигиенической характеристике работа в локомотиве связана с воздействием неблагоприятных факторов: общая и локальная вибрация (класс 3.4), шум (класс 3.5), нервно-эмоциональное напряжение (класс 3.4), нестабильный микроклимат, инфразвук (класс 2), работы с действующими электроустановками под воздействием электрического, магнитного полей (50 Гц) (класс 3.2). Суммарно подкласс вредности составил 3.5.

Интенсивность зуда, по индексу BRS составила 7,0 баллов, а ДИКЖ – 26,0 баллов.

Для подтверждения клинического диагноза проведено микроскопическое исследование чешуек, мацерированых 10-20% КОН, в течении 20 минут: обнаружены споры и почкующиеся клетки. Затем при проведении ПЦР диагностики МикозоСкрин в режиме реального времени верифицированы *Candida famata* (телеоморф *Debaryomyces hansenii*), *Malassezia* spp., T. indotineae (комплекс *Trichophyton mentagrophytes/T. interdigitale* VII генотипа).

Клинический **анализ крови:** лейкоциты $7{,}7\times10^3$/мкл, эритроциты $3{,}39\times10^6$/мкл, гемоглобин 113 г/дл, тромбоциты 243 $\times10^3$/мкл, нейтрофилы 66%, лимфоциты 21%, моноциты 3,5%, эозинофилы 9,5%, СОЭ 12 мм/ч.

Биохимический анализ крови: глюкоза 7,3 ммоль/л, билирубин общий

8,8 мкмоль/л, креатинин 66,0 мкмоль/л, мочевина 4,1 ммоль/л, АсАТ 34,8 U/l, АлАТ 28,3 U/l, гамма-глютамилтрансфераза 232 ед/л, общий белок 56 г/л, щелочная фосфатаза 745 ед/л, холестерин 2,7 ммоль/л, Ферритин 156 мкг/мл.

Общий анализ мочи: удельный вес 1022, белок в моче, ацетон – отрицательные, реакция – кислая. Микроскопия – б/о.

Маркеры нейроэндокринной опухоли: Хромогранин А – 1228750,0 нг/мл (норма >108 нг/мл), серотонин – 929 нг/мл (норма 50–220 нг/мл)

Серологические исследования и кал на яйца глистов эфирно-формоловым методом – исключили инфекционные заболевания. Но были обнаружены изменения в иммунном статусе: эозинофилия 9,5%, повышение в 1,4 раза общего Ig E 1390 МЕ/мл.

По результатам клинического исследования, сбора жалоб, анамнеза, объективных, лабораторных и инструментальных исследований был выставлен

Основной Диагноз**:** Малассезия фолликулит, легкой степени тяжести. Рубромикоз гладкой кожи, крупных складок, стоп, ногтей.

Сопутствующий Диагноз: Нейрэндокринная опухоль в/3 желудка G2IV стадии T3N0M1, состояние после 6 курсов гормонотерапии (октреатид), оперативного лечения (22.10.2024г. – гастроэктомия с лимфодиссекцией по Д2), после 5 курсов таргетной терапии эверолимусом, Прогрессирование от 05.2025г: увеличение Mts в печень. Внутриартериальной эмболизации (химиоэмболизации) Mts в печени (17.06.2025 г) после 3 курсов гормоно-химиотерапии по схеме TemCap (капецитабин+Темозоломид+аналоги соматостатина). Отрицательная динамика, продолжение терапии аналогами соматостатина. Карциноидный синдром. Анемия легкой степени.

С учетом диагноза и проведенных обследований было назначено лечение: Эбастин 10 мг по 1 таблетке в день внутрь длительно. Эмоленты, противозудные средства. Крем ТКС+АМ 2 раза в день на область паха, бедер 2 недели затем АМ 2 раза в день на кожу, ногтевые пластинки.

Заключение**.** Проведенное нами клиническое исследование показывает, что химиотерапия Капецитабином, Темозоломидом по поводу симптомной нейрэндокринной опухоли желудка, длительный контакт с сочетанным воздействием химических, физических, психоэмоциональных факторов производственной среды способствуют развитию резистентных к Аморолфину, Нафтодерилу, местному и системному Тербинафину, рецидивирующих форм Микоза гладкой кожи, крупных складок, Микоза и Онихмикоза стоп, вызванных *Debaryomyces hansenii*, *Malassezia* spp., *T. indotineae*.

Для предотвращения развития микологической резистентности необходимо до начала лечения определение чувствительности к

антимикотикам, а также, модернизация технологического процесса, профилактика кожной токсичности у онкологических больных. Согласно КР РУССКО, НАДК, всем пациентам, получающим терапию химио-биотерапию, рекомендуется использовать ежедневно эмоленты, солнцезащитные средства с SPF >30 и головные уборы, ограничить пребывание на солнце, поскольку солнечный свет может усилить любые возможные кожные реакции. Во время лечения необходимо избегать травм, контакта с агрессивными реагентами (мыло, моющие и чистящие средства). Рекомендуется ограничить водные процедуры. использовать бережное очищение кожи (косметическое молочко и тоник), носить свободную одежду и обувь, из натуральных, дышащих материалов [4].

Инфекция является основной причиной тяжелых осложнений и смерти при онкологических заболеваниях, особенно на фоне анемии, нейтропении, поэтому таким больным необходимо проводить неотложную профилактику кожной токсичности и вторичной инфекции.

Список литературы

1. Котрехова Л.П., Цурупа Е.Н. Место сертаконазола, аморолфина и кетоконазола в терапии микозов кожи и ее придатков: описание случаев и обзор литературы. Клиническая дерматология и венерология. – 2025. – Т. 24. – №. 3. – С. 343-348.
2. Castanheira M. et al. Candida guilliermondii and other species of Candida misidentified as Candida famata: assessment by Vitek 2, DNA sequencing analysis, and matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry in two global antifungal surveillance programsю. Journal of clinical microbiology. – 2013. – Vol. 51. – №. 1. – P. 117-124. doi:10.1128/JCM.01686-12
3. Thayikkannu AB, Kindo AJ, Veeraraghavan M. Malassezia-Can it be Ignored? *Indian J Dermatol*. – 2015. – Vol. 60. – №. 4. – P. 332-339. doi:10.4103/0019-5154.160475
4. Королева И. А. и др. Дерматологические реакции //Злокачественные опухоли. – 2025. – Т. 15. – №. 3s2-2. – С. 133-175.

ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ КЕРИОНА ЦЕЛЬСА У ДЕТЕЙ

Касихина Е.И., В.В. Солнцев В.В., Ибрагимхалилова Э.Д.
Московский Центр дерматовенерологии и косметологии

Введение

Керион Цельса (kerion Celsi, КЦ) — это островоспалительная реакция, развивающаяся в ответ на проникновение дерматофитов в волосяные фолликулы и сопровождающаяся присоединением вторичной бактериальной инфекции и реакцией лимфатических узлов [1,2]. Согласно современной классификации КЦ относится к воспалительной разновидности микоза волосистой части головы (tinea capitis, ВЧГ), наиболее распространенными возбудителями которой являются *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes и* антропофильный *Trichophyton tonsurans*. Геофильные виды и плесень крайне редко являются причиной КЦ [3]. У детей достоверно чаще развивается микоз ВЧГ, осложненный развитием КЦ, чем у взрослых [4]. По мнению A.K. Gupta et al. (2025), у детей ведущим этиологическим агентом, приводящим к вторичному развитию кериона, сопровождающегося глубокой фолликулярной инвазией, отечными и пустулезными высыпаниями с алопецией, является *M. canis* [2].

Керион – это уникальная клиническая форма, которая может усложнять диагностический поиск и напоминать бактериальную инфекцию или неинфекционный дерматит из-за наличия в очагах таких морфологических элементов, как пустулы и папулы на отечном основании. Данное обстоятельство повышает риск назначения неправильного лечения одним или несколькими курсами антибактериальных средств или кортикостероидов без исследования на возможную грибковую инфекцию. Это подтверждается результатами клинического исследования J. Morrell и E. Stratman (2011), которые наблюдали 51 пациента с диагнозом микоза ВЧГ, вызванного инфекцией *T. verrucosum,* обусловленного длительным контактом с крупным рогатым скотом на территории североамериканского континента [5]. Половина пациентов — 26 (51,0%) были эмпирически пролечены местными/пероральными антибиотиками или топическими глюкокортикостероидами (тГКС). Кроме того, большинству пациентов требовалось направление к специалисту-дерматовенерологу для определения окончательного, лабораторно подтвержденного, диагноза инфекции *T. verrucosum* и назначения лечения. Интервал от момента появления первых симптомов до установления окончательного диагноза микоза составлял в среднем 41,5 дня [5].

Точные сведения о частоте встречаемости и доле КЦ в структуре микозов ВЧГ отсутствуют. Современные данные, преимущественно, представлены описанием единичных клинических случаев или упоминанием в результатах наблюдательных клинических исследований. В китайском проспективном исследовании J. Zeng et al. (2023), были обобщены данные 60 детей из провинции Цзилинь с микозом ВЧГ, из них КЦ, характеризующийся болезненными, отечными, везикулярными и пустулезными поражениями с алопецией, был

зарегистрирован в 13 (21,7%) случаев. В этиологической структуре КЦ были представлены *M. canis* (53,8%*), T. mentagrophytes* (23,1%) *и T. interdigitale* (7,7%*).* В 15,4% случаев вид возбудителя не был определен [6]. Данные результаты подчеркивают важность тщательного сбора эпидемиологического анамнеза, сведений о контакте с животными, особенно в профессиональной сфере (например, фермер, заводчик), увлечениях, занятиях спортом, туризме, а также необходимость обязательного микологического исследования для пациентов с воспалительными поражениями, нетипичными для дерматофитий [2].

Цель

Провести анализ частоты развития керион Цельса у детей с микозом волосистой части головы.

Материал и методы

Проведено одноцентровое проспективное наблюдательное исследование.

Критерии включения:

- дети в возрасте от 1 года до 17 лет включительно;
- подтвержденный микологическим исследованием диагноз «микоз волосистой части головы»

Критерии невключения: отказ родителей от исследования.

В исследование были включены данные 51 пациентов, находившихся на амбулаторном лечении и под наблюдением в ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы» в период с января по декабрьь 2025 г. Всем пациентам проводилось обследование с помощью лампы Вуда для оценки наличия характерной флуоресценции, указывающей на инфекцию *M. canis*. Микологическое исследование включало микроскопическое исследование материала волос и чешуек из очагов и бактериологическое (культуральное) исследование для идентификации вида возбудителя на среде Сабуро.

Результаты

Большинство пациентов с микозом волосистой части головы относились к возрастной группе от 4 до 6 лет (39,5%). Медианный возраст начала заболевания составил 6 [4, 11] лет; соотношение мальчиков и девочек – 1:1,5. *M. canis* был диагностирован у 43 (84,3%) пациентов, *Trichophyton tonsurans* – у 5 (9,8%), *Trichophyton verrucosum* – у 3 (5,9%).

Все пациенты прошли обследование очагов с помощью лампы Вуда. В 29 (67,4%) случаях микоза, обусловленного инфекцией *M. canis,* было выявлено яркое сине-зеленое точечное и изумрудно-зеленое флуоресцентное свечение.

Керион Цельса был диагностирован у 3 (6,9) пациентов с *M. canis,* у 2 (40,0%) пациентов с *T.tonsurans* и у 3 (100,0%) пациентов с *T.verrucosum.* Таким образом, частота развития гнойно-воспалительного микоза волосистой части головы составила 15,7% в исследуемой когорте.

Обсуждение

Керион Цельса – клиническая разновидность гнойного воспалительного

микоза ВЧГ. Частота развития КЦ при микозе данной локализации может варьировать от 15% до 57% [1].

В данном исследовании частота КЦ составила 15,7%.

Клиническая диагностика КЦ базируется на диагностических критериях, которые отражены в табл. 1.

Таблица 1. **Большие и малые диагностические критерии КЦ**

Большие критерии	Малые критерии
Болезненность при пальпации Алопеция в области воспалительного очага Многочисленные пустулы и узлы с гнойным отделяемым Шелушение на поверхности очагов	ID – реакция, реакция аутоэкзематизации Регионарный лимфаденит Короткие обломанные волосы (1-2 мм) Отечные бляшки тестоватой консистенции Четкие границы очагов Гиперемия кожи Зуд

Диагностическим стандартом диагностики дерматофитий являются прямое микроскопическое исследование с использованием световой и флуоресцентной микроскопии и культуральное исследование. Неправильная техника взятия материала может привести к ложноотрицательным результатам микологического исследования и отсроченному назначению этиотропной терапии. В нашем исследовании продемонстрирована этиологическая роль *T. tonsurans* в развитии КЦ у детей. Данный факт требует дальнейшего анализа роли антропофильных грибов в развитии гнойного воспалительного микоза ВЧГ.

Заключение

Керион Цельса – трудно поддающееся лечению форма ВЧГ, которая отрицательно влияет на качество жизни ребенка и семьи. Несмотря на широкое распространение дерматофитов в педиатрической популяции, исследования в области этиологии и диагностики КЦ ограничены и противоречивы. Современная диагностика КЦ основана на тщательном анализе анамнеза, клинических симптомов, систематизированных в большие и малые критерии и данных комплексного микологического исследования. Продемонстрированный международный и отечественный опыт диагностики КЦ свидетельствует о необходимости анализа и систематизации эпидемиологических данных для своевременной диагностики микоза ВЧГ и предупреждения развития серьезных осложнений.

Список литературы

1. Chiriac A, Diaconeasa A, Voicu C, Ivaniciuc M, Miulescu R, Chiriac AE et al. Kerion Celsi in infants and children-A narrative review 2010-2023. Mycoses. 2024;67(1):e13675. DOI: 10.1111/myc.13675.
2. Gupta AK, Wang T, Susmita, Talukder M, Bakotic WL. Global Dermatophyte Infections Linked to Human and Animal Health: A Scoping Review. *Microorganisms*. 2025;13(3):575. DOI: 10.3390/microorganisms13030575.
3. Courtellemont L, Chevrier S, Degeilh B, Belaz S, Gangneux JP, Robert-Gangneux F.

Epidemiology of Trichophyton verrucosum infection in Rennes University Hospital, France: A 12-year retrospective study. Med Mycol. 2017;55(7):720-724.DOI: 10.1093/mmy/myw142.
4. Toyosawa Y, Kimura U, Kurihara M, Noguchi H, Matsumoto T, Hiruma M et al. Kerion Celsi Caused by Nannizzia gypsea in a Two-Year-Old Child Who Had Been Hospitalized Since Birth. Med Mycol J. 2022;63(1):21-23. DOI: 10.3314/mmj.21-00021
5. Morrell J, Stratman E. Primary care and specialty care delays in diagnosing Trichophyton verrucosum infection related to cattle exposure. *J Agromedicine*. 2011;16(4):244-50. DOI: 10.1080/1059924X.2011.605715
6. Zeng J, Wang S, Guo L, Lv S, Shan B, Liu Z, Li F. Pediatric tinea capitis in Jilin Province: analyzing previous results from a new perspective. Mycopathologia. 2023

ОЦЕНКА ВИДОВОЙ СТРУКТУРЫ ДРОЖЖЕПОДОБНЫХ ГРИБОВ ПРИ ОНИХОМИКОЗАХ КИСТЕЙ И СТОП

Хайдарова Г.Г. [1], **Халдеева Е.В.** [1], **ЛисовскаяС.А.** [1,2]
[1] *Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора*
[2] *Казанский ГМУ Министерства здравоохранения РФ*

Онихомикозы являются актуальной проблемой современной медицинской практики. Российские и зарубежные исследования в области эпидемиологии выявили высокую заболеваемость онихомикозом, которая составила в общей популяции населения от 2 до 13%, в популяции старше 60 лет – более 20%, старше 70 лет – 50%, среди больных сахарным диабетом – 30%. В качестве возбудителей онихомикозов чаще всего выступают дерматофиты, реже – недерматофитные возбудители, в т.ч. дрожжеподобные грибы рода *Candida* [1].

Онихомикоз может восприниматься больными как исключительно эстетическая проблема, однако при возникновении иммунодефицитного состояния, декомпенсации эндокринных заболеваний он может стать причиной развития распространенного микоза кожи и ее придатков. Часто могут развиться такие тяжелые осложнения как диабетическая стопа, хроническое рожистое воспаление конечностей, лимфостаз, элефантиаз. Иммуносупрессивная и цитостатическая терапия может привести к развитию инвазивных микозов. Поэтому важно своевременно диагностировать и проводить терапию онихомикозов [2].

В последние годы на лидирующие позиции среди недерматомицетных возбудителей онихомикозов в некоторых странах выходят *Candida non-albicans*, в том числе *Candida parapsilosis* [3]. Исследования показывают, что *C. parapsilosis*, так же как и *C. guillermondii*, представляет собой новые патогены, которые фактически могут занять место *C. albicans* в качестве наиболее часто выделяемого возбудителя у пациентов с кандидозным онихомикозом. Относительная доля *C. parapsilosis* увеличивается с каждым годом, а учитывая

устойчивость к традиционным методам лечения, часто описываемую в литературе [4], идентификация штаммов *Candida* как этиологических агентов кандидозного онихомикоза становится особенно актуальной.

В то же время, в РФ структура недерматомицетных возбудителей онихомикозов изучена недостаточно. В связи с этим, целью настоящей работы являлась оценка видовой структуры дрожжеподобных грибов при онихомикозах.

Материалы и методы. Проведено микологическое исследование 2039 проб биоматериала пациентов с подозрением на онихомикоз, в т.ч. онихомикоз кистей (ОМК) – 13,1%, онихомикоз стоп (ОМС) – 86,7 %. Возрастная структура – от 1 года до 89 лет, женщин 66,7%, мужчин 33,3%. Средний возраст пациентов: женщины – 50 лет, мужчины – 45 лет.

Посев измельченного биоматериала (ногтей, ногтевой пудры, подногтевого содержимого) проводили на агаризованную среду Сабуро. Образцы культивировали при температуре 30°С ± 1°С в течение 3-5 суток. Видовую идентификацию проводили с использованием хромогенных сред и биохимических тестов.

Результаты. Анализ возрастных групп пациентов показал, что средний возраст женщин с ОМК составил 42 года, мужчин – 40 лет, с ОМС: женщин – 49 лет, мужчин - 47 лет.

В ходе проведенных исследований дрожжеподобные грибы рода *Candida* были выделены в 25,2% случаев, в т.ч. при ОМК – в 68,3%, ОМС – в 28,6% случаев. У женщин *Candida spp*. выделяли при ОМК в 73,8% и при ОМС – в 30,3 % случаев. У мужчин – в 56,5% и 25,0% при ОМК и ОМС соответственно. Следует отметить, что в качестве единственного возбудителя *Candida spp.* выделяли при ОМК у женщин в 53,0%, у мужчин – в 36,5% случаев, при ОМС: у женщин - в 16,6%, у мужчин – в 10,9% случаев.

Чаще всего отмечали ассоциации с *Trichophyton spp*.: у женщин в 13,8% и 16,4% при ОМС и ОМК соответственно, у мужчин – в 14,8% случаев при ОМС и 20% - при ОМК.

Видовая структура *Candida spp.,* выделенных при ОМК, представлена на рис. 1. Лидирующие позиции занимает *C.albicans*, реже встречались *C.parapsilosis, C.krusei* и другие виды (*C. guillermondii, C. ciferrii, C. tropicalis* и другие)

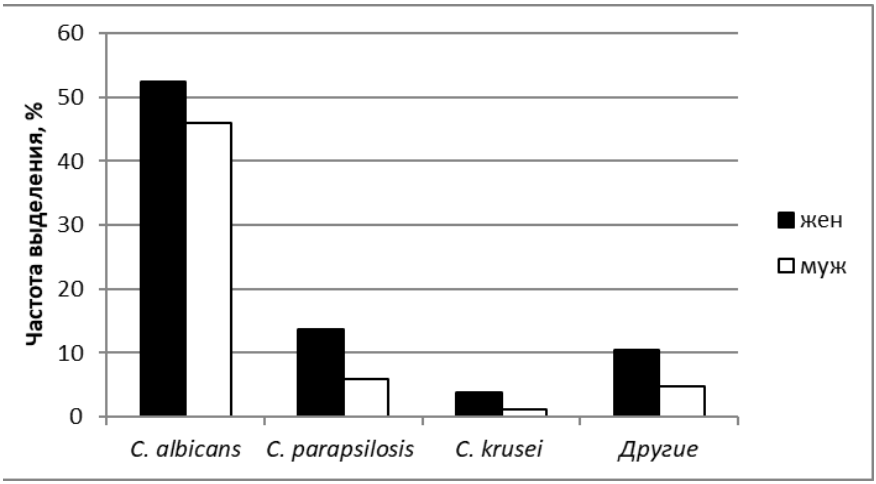


Рис.1. Видовая структура Candida spp., выделенных при ОМК.

На рис. 2 представлена видовая структура *Candida spp.,* выделенных при ОМС. *C.albicans* так же является лидирующим возбудителем при ОМС, как и при ОМК, но при этом частота выделения *Candida spp.* значительно ниже, чем при поражении кистей.

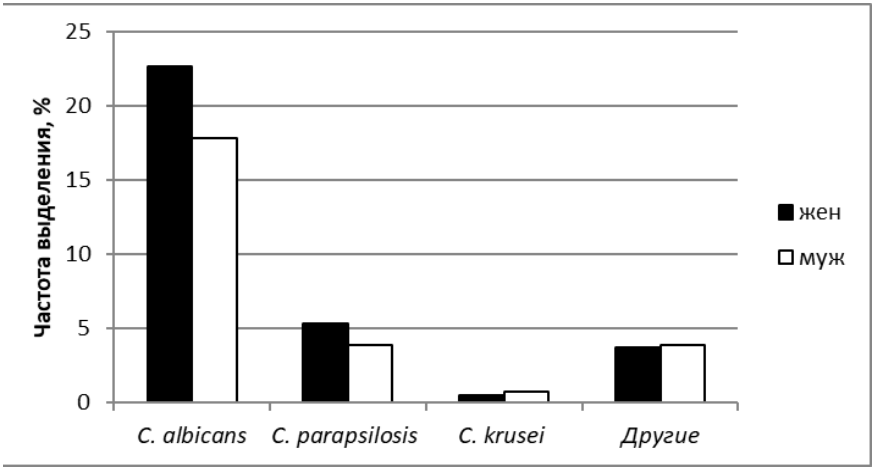


Рис.2. Видовая структура Candida spp., выделенных при ОМС.

Таким образом, полученные результаты подтверждают заметную роль

дрожжеподобных грибов в этиологии онихомикозов. При этом, учитывая особенности резистентности к противогрибковым препаратам некоторых видов *Candida spp.,* культуральное исследование становится важным элементом диагностики онихомикозов, в том числе и в случае сочетанного поражения ногтевых пластин.

Список литературы

1. Липова Е.В., Сокольская А. А., Витвицкая Ю. Г. и соавт. Онихомикоз (обзор литературы). РМЖ. – 2023. – № 6. – С. 21-24. – EDN WIQDJJ.
2. Тлиш М.М. Грибковые поражения ногтевого комплекса. Принципы терапии. Учебно-методическое пособие для последипломного образования. Кубанский ГМУ. Краснодар, 2016. 49 с.
3. Ramírez E.A.A., López S.C., Coutiño L.G.M. *et al.* Onychomycosis by Candida Parapsilosis: A Therapeutic Challenge. *Curr Fungal Infect Rep* **20**, 6 (2026). DOI: 10.1007/s12281-026-00526-1.
4. Fich F., Abarzúa-Araya A., Pérez M., Nauhm Y., León E. Candida parapsilosis and Candida guillermondii: emerging pathogens in nail candidiasis. Indian J Dermatol. 2014 Jan;59(1):24-9. doi: 10.4103/0019-5154.123485.

ПСЕВДОПОРФИРИЯ, ИНДУЦИРОВАННАЯ ВОРИКОНАЗОЛОМ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Ключникова Д.Е.
Российский университет медицины МЗ РФ, Москва

Вориконазол — триазольный антимикотик, который занимает важное место в терапии грибковых инфекций благодаря широкому спектру активности и высокой клинической эффективности. Вместе с тем его применение может вызывать широкий спектр нежелательных эффектов, включая расстройства зрительного восприятия, повышение фоточувствительности, желудочно-кишечные нарушения, расстройства ЦНС, аллергические реакции, изменения гемограммы (такие как тромбоцитопения и агранулоцитоз), признаки гепатотоксичности (повышение трансаминаз, холестатическая желтуха).[1, 2] Одним из редких, но клинически значимых осложнений терапии вориконазолом является псевдопорфирия. Это приобретенный буллезный фотодерматоз, клинически напоминающий позднюю кожную порфирию, однако не сопровождающийся характерными для истинной порфирии нарушениями порфиринового обмена. Данное состояние является подтипом лекарственно-индуцированной фотосенсибилизации наряду с другими формами реактивности (дисхромии, фотоонихолизис, лихеноидные и телеангиэктатические реакции). Предполагается, что в

основе патогенеза вориконазол-индуцированной псевдопорфирии лежит фотосенсибилизирующее действие самого препарата или его метаболитов, спектр действия которых, находится в диапазоне ультрафиолетового излучения А (UVA). [3] Активация фоточувствительных соединений с последующей генерацией активных форм кислорода приводит к окислительному стрессу и повреждению клеточных структур кожи. Клинически это может проявляться поражением кожи на открытых участках, преимущественно подвергающихся инсоляции в виде эритемы, везикуло-буллезных высыпаний сухости и хрупкости эпидермиса.

Под нашим наблюдением находился пациент 46 лет с диагнозом диссеминированной дерматофитии гладкой кожи, вызванной *Epidermophyton floccosum* и *Trichophyton mentagrophytes*. По данным микологического исследования установлена резистентность грибковой микробиоты к итраконазолу и тербинафину, в связи с чем было принято решение о назначении системной терапии вориконазолом. Препарат назначали по следующей схеме: в первые сутки — 800 мг препарата, разделенные на два приема, далее — по 200 мг 2 раза в сутки. Лечение проводилось в течение 4х недель под лабораторным контролем показателей функции печени. Пациенту были даны рекомендации регулярного использования фотозащитных средств.

На фоне проводимого лечения отмечалась выраженная положительная динамика кожного процесса. Однако на 4-й неделе терапии, после продолжительной инсоляции у пациента появились жалобы на жжение, болезненность и покраснение кожи.

При объективном осмотре, кожные покровы на открытых участках тела, особенно интенсивно — на коже левого предплечья и левой кисти, отмечались явления острого фототоксического поражения: яркая эритема, везикулы и пузыри на фоне отека и инфильтрации. Характер высыпаний, локализация, преимущественное поражение участков, подверженных инсоляции и наличие четкой связи с воздействием солнечного света позволили предположить развитие лекарственно-индуцированной фототоксической реакции. Следует отметить, что пациент являлся водителем, что могло способствовать длительному воздействию ультрафиолета на кожу левой руки. С целью дифференциальной диагностики данного состояния с поздней кожной порфирией было выполнено исследование суточной экскреции порфиринов с мочой. Уровень уропорфирина составил 18 нмоль/сут, уровень копропорфирина — 6 нмоль/сут, что не соответствовало лабораторной картине поздней кожной порфирии.

С учетом анамнестических данных, клинической картины, связи с приемом вориконазола и инсоляцией, а также отсутствия выраженных

лабораторных признаков порфиринопатии, данное состояние было расценено как вориконазол-индуцированная псевдопорфирия. После установления диагноза препарат был отменен, назначен короткий курс местного топического кортикостероида, усиление мер фотозащиты и коррекция дальнейшей терапевтической тактики.

Псевдопорфирия представляет собой фотозависимый буллезный дерматоз, который клинически воспроизводит картину поздней кожной порфирии, однако отличается отсутствием типичных биохимических сдвигов порфиринового обмена. Наиболее часто развитие данного состояния связывают с приемом ряда лекарственных средств, включая нестероидные противовоспалительные препараты, диуретики, антибиотики и отдельные антимикотики.

Вориконазол, обладая фотосенсибилизирующим потенциалом взаимодействуя с ультрафиолетом А (UVA) инициирует образование активных форм кислорода, что сопровождается повреждением клеточных мембран, белков и нуклеиновых кислот. Следствием этого становится развитие фототоксического воспаления с формированием интенсивного воспалительного процесса на открытых участках кожи. Развитие буллезных высыпаний на инсолируемых участках кожи у пациентов, получающих вориконазол, требует исключения псевдопорфирии. [4] Своевременное распознавание этого осложнения необходимо для своевременной отмены препарата, строгой фотопротекции и пересмотра антимикотической терапии.

Данный случай подчеркивает важность профилактики фототоксических реакций у пациентов, принимающих вориконазол, с обязательным нанесением фотозащитных средств не только на лицо, но и на все открытые участки кожи, включая кисти и предплечья, особенно у лиц с повышенной бытовой или профессиональной инсоляционной нагрузкой.

Список литературы

1. Буслаева Г. Антимикотики в практике врача. Врач 2010 (1) 29-31
2. Vöhringer S, Schrum J, Ott H, Höger PH. Severe phototoxicity associated with long-term voriconazole treatment. J Dtsch Dermatol Ges. 2011 Apr;9(4):274-6. English, German. doi: 10.1111/j.1610-0387.2010.07563.x.
3. Stein KR, Scheinfeld NS. Drug-induced photoallergic and phototoxic reactions. Expert Opin Drug Saf. 2007 Jul;6(4):431-43. doi: 10.1517/14740338.6.4.431
4. Dolan CK, Hall MA, Blazes DL, Norwood CW. Pseudoporphyria as a result of voriconazole use: a case report. Int J Dermatol. 2004 Oct;43(10):768-71. doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.02177.x.

ОСОБЕННОСТИ МИКОЗОВ КОЖИ НА БЛИЖНЕМ ВОСТОКЕ

Колбина М.С.[1], Манько К.С.[1], Рудь Р.С.[1], Савельева П.Д.[2], Воронцова Ю.М.[2]

[1] АО Акрихин, Москва

[2] Первый Московский Государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

Поверхностные микозы кожи и ее придатков в регионах Ближнего Востока и Северной Африки являются одними из наиболее распространенных явлений, при этом жаркий климат, высокая влажность, перенаселенность и особенности образа жизни указывают на большую частоту дерматофитий и кандидозов по сравнению с умеренными широтами. Зарубежные популяционные исследования показывают, что в странах Азии и Ближнего Востока дерматофиты встречаются до 40–48% во всех поверхностных грибковых процессах, дрожжеподобные грибы составляют 43–46%, плесневые — около 8–11% [1].

В области Ближнего Востока и Северной Африки отмечено выраженное влияние локальных природно-климатических и социально-экономических факторов: ношение плотной закрытой одежды и обуви в условиях высокой температуры, особенности социальной культуры (общие ковры, омовения), стесненные жилищные условия и ограниченный доступ к кондиционированию воздуха, сниженный контроль над гипергидрозом, выраженная мацерация кожи и как следствие – изменение и нарушение кожного барьера [2]. Эти особенности проявляются высокой распространенностью дерматомикоза стоп и интертригинозных кандидозов, особенно у мужчин трудоспособного возраста, занятых физическим трудом [1,2].

По данным опубликованных работ, спектр возбудителей в странах Ближнего Востока и Северной Африки является следующим: в аграрных регионах доминируют зоофильные дерматофиты (*Trichophyton verrucosum, Trichophyton mentagrophytes/interdigitale, Microsporum canis*), тогда как в крупных городах преобладают антропофильные виды (*Trichophyton rurum, Trichophyton tonsurans, Trichophyton violaceum*). В Иране - Trichophyton verrucosum действует как один из ведущих патогенов микозов гладкой кожи, в то время как в Ливане ключевыми возбудителями микозов гладкой кожи являются *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton mentagrophytes* и *Microsporum canis* , что отражает смешанный зооантропонозный характер эпидемического процесса [3].

Современные данные подчеркивают, что регион Ближнего Востока и Северной Африки усиливает «миграцию» новых высококонтагиозных дерматофитов, прежде всего *Trichophyton indotineae*, распространяющихся из Южной Азии на Ближний Восток и далее в Европу; Этот вид связан с обширными, стероид-модифицированными Tinea cruris/corporis и сниженной чувствительностью к тербинину, что требует пересмотра эмпирических

схем лечения. На фоне высокой распространенности ожирения и сахарного диабета в ряде стран растет доля кандидозов и интертригинозных форм микозов, локализованных в крупных кожных складах и аногенитальной области области, что дополняет картину дерматофитий и приводит к хронизации и рецивированию грибковых заболеваний [4,5].

Ключевыми проблемами диагностики и терапии микозов гладкой кожи в странах Ближнего Востока являются ограниченный доступ к микологической лабораторной диагностике, распространенное бесконтрольное применение топических глюкокортикостероидов и комбинированных препаратов, поздняя верификация диагноза и лечение стероид-модифицированных дерматофитий эмпирически. Важно ввести в рутинную врачебную практику проведение микроскопии с культуральными и молекулярно-генетическими методами выявления дерматофитов, а также скоррекировать терапевтические алгоритмы с учетом региональных возбудителей и возможной резистентности возбудителей к тербинафину, что обуславливает более широкое использование азольных антимикотиков и продуманное назначение системной терапии [1-5].

У сертаконазола более выраженное противозудное действие по сравнению с тербинафином и нафтифином [6]. Активность сертаконазола in vitro превосходила активность тербинафина в 12, а нафтифина – в 48 раз [7]. Также было показано, что антимикотическая активность сертаконазола (минимальная ингибирующая концентрация) в 10,2 раза ниже, чем тербинафина (1,24 и 12,61 мг/лсоответственно) [8].

В России в рамках программы импортозамещения АО «Акрихин» разработал современный анитимикотический лекарственный препарат – 2%-ный сертаконазол крем с размером частиц активного вещества менее 50 мкм под торговым наименованием Акримиколь с эмолентной увлажняющей, успокаивающей и смягчающей основой [9]. Акримиколь рекомендован для терапии различных дерматофитий: микозов голеней, стоп и кистей, туловища, бороды, кандидоза кожи и ногтей, разноцветного (отрубевидного) лишая. Благодаря полигликозированным насыщенным глицеридам в основе препарата активное вещество легко проникает через эпидермальный барьер, что важно для гидрофобной молекулы сертаконазола [10].

Список литературы

1. Osman M., Kasir D., Rafei R. et al.Trends in the epidemiology of dermatophytosis in the Middle East and North Africa region. Int J Dermatol 2022, 61: 935-968. DOI: 10.1111/ijd.15967.
2. Сергеев А. Ю., Бурова С. А., Касихина Е. И. Дерматомикозы в эпоху пандемии Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2021. – №. 1. – С. 79-96.

3. Xie W. T., Liang G. Z., Li X. F. Research Progress on Trichophyton indotineae Infection: An Updated Review. International Journal of Dermatology and Venereology. – 2025. – С. 10.1097.
4. Круглова ЛС, Майоров РЮ. Микозы кожи: вопросы эффективной терапии. Медицинский алфавит. 2022;1(27):24-28.
5. Матушевская ЕВ, Свирщевская ЕВ. Топические формы сертаконазола в терапии грибковых заболеваний гладкой кожи. Вестник дерматологии и венерологии. 2014;90(5):106-111.
6. Carillo-Muñoz AJ, Tur-Tur C. Comparative study of antifungal activity of sertaconazole, terbinafine, and bifonazole against clinical isolates of Candida spp., Cryptococcus neoformans and dermatophytes. Chemotherapy. 1997;43(6):387-392.
7. Barnes TM, Mijaljica D, Townley JP, Spada F, Harrison IP. Vehicles for Drug Delivery and Cosmetic Moisturizers: Review and Comparison. Pharmaceutics. 2021;13(12):2012.
8. Sheu MT, Hsia A, Ho HO. Polyglycolized saturated glyceride as a carrier and enhancer for drug penetration. J Chinese Pharm Sciences. 2001;53(3):107-118.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ TRICHOPHYTON GYPSEUM У ПАЦИЕНТКИ С ТРИХОФИТИЕЙ ГЛАДКОЙ КОЖИ

Корюкина Е.Б., Фролова И.О.

Свердловский областной кожно-венерологический диспансер, Екатеринбург

Актуальность. Проблема антимикотикорезистентности дерматофитов приобретает глобальный характер. Чаще всего резистентность описывают у *Trichophyton rubrum* и *Trichophyton indotineae*, ассоциированную с мутациями в гене сквален-эпоксидазы (SQLE), приводящими к неэффективности тербинафина [1, 2]. Случаи множественной лекарственной устойчивости геофильного вида *Trichophyton mentagrophytes var. gypseum* (с неудачей терапии несколькими классами системных антимикотиков описываются редко, однако представляют серьезную клиническую проблему.

Цель. Представить клинический случай торпидного течения микоза гладкой кожи, вызванной *Trichophyton (mentagrophytes* var.*) gypseum*, с феноменом множественной лекарственной устойчивости к системным антимикотикам.

Материалы и методы. Пациентка Н., 24 года, обратилась с жалобами на высыпание в области ягодицы, интенсивный зуд. Заболевание длительностью 2 года, дебют после поездки в Кыргызстан, Индию. Первоначально получала лечение с диагнозом «паховая эпидермофития», верификация возбудителя не проводилась. Пациентка получала последовательно: итраконазол в дозе 400 мг/сутки 6 семидневных циклов пульс-терапии (незначительный эффект), флуконазол внутривенно №3 (без эффекта), тербинафин 250 мг/

сут. 6 месяцев (без эффекта), гризеофульвин 22 мг/кг 4 месяца (без эффекта). Наружно применяла тербинафин 1%, нафтифин 1%, бифоназол 1%, комбинированные препараты с кортикостероидами длительно– без эффекта. Эпидемиологический анамнез: муж имеет аналогичные высыпания в паховой области, бедер, туловища и конечностей, не доступен для обследования, представлены фотографии. При первичном обращении в СОКВД проведено микроскопическое исследование (14.11.2025) – обнаружены нити мицелия с гладкой кожи, свечение под лампой Вуда отрицательное. Проведен посев с выделением культуры *Trichophyton (mentagrophytes* var.) *gypseum*. Процесс представлен единичным очагов в области левой ягодицы диаметром 10 см с четким краем, равномерно слабо-инфильтрированным, с мелко пластинчатым шелушением, темно-розового цвета. Наружная терапия спиртовым раствором 5% йода и мазью ЯМ в течение 2 месяцев привела к клинико-микологическому излечению (три отрицательных соскоба: 16.12.2025, 30.12.2025, 23.01.2026).

Результаты. Представленный случай демонстрирует клиническую и микологическую неэффективность трех классов системных антимикотиков (азолы, аллиламины, гризеофульвин) при инфекции, вызванной *Trichophyton (mentagrophytes* var.) *gypseum*. Длительное применение комбинированных наружных средств с кортикостероидами могло способствовать хронизации процесса. Напротив, терапия препаратами, содержащими деготь и йод, позволила достичь стойкого излечения. Эпидемиологическая связь с необследованным контактным лицом предполагает циркуляцию резистентного штамма в семейном очаге. Молекулярные механизмы устойчивости дерматофитов активно изучаются в сравнительно-геномных исследованиях [3, 4], а клинические профили хронических дерматофитий требуют уточнения подходов к терапии.

Заключение. Верификация возбудителя с определением чувствительности к антимикотикам необходима при торпидном течении дерматофитии. В случаях множественной лекарственной устойчивости целесообразно рассматривать альтернативные схемы наружной терапии.

Список литературы

1. Song G, Zhang M, Liu W, Liang G, et al. The First Isolation of Multiple Antifungal-Drug-Resistant Trichophyton Rubrum in China and the Novel Resistance Mechanism. Mycoses. 2025;68(11): e70015.
2. Lee A, et al. Terbinafine Resistance in Trichophyton rubrum and Trichophyton indotineae: A Literature Review. Antibiotics. 2025;14(5):472.
3. Yamada T, et al. Molecular Mechanisms of Antifungal Resistance in Dermatophytes. Journal of Fungi. 2024;10(3):198.
4. Burmester A, et al. Comparative Genomics of Trichophyton rubrum and Trichophyton interdigitale. BMC Genomics. 2024; 25:112.

ХАРАКТЕРИСТИКА ВИДОВОГО РАЗНООБРАЗИЯ И РЕЗИСТЕНТНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ОНИХОМИКОЗОВ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Логинова О.П., Шевченко Н.И.

РНПЦ радиационной медицины и экологии человека, Гомель

Введение. Онихомикоз — широко распространенное инфекционное поражение ногтевой пластинки, вызываемое патогенными или условно-патогенными грибами. По данным разных авторов онихомикозом страдают от 8% до 26,9% населения всего мира, составляя в структуре дерматологической патологии до 24% [1]. Онихомикозам и микозам стоп принадлежит три четверти от всех регистрируемых форм дерматофитии. Онихомикоз – полиэтиологичное заболевание, около 50 видов грибов выделяются из пораженных ногтей. Этиология онихомикозов в большинстве случаев представлена дерматомицетами (*Trichophyton* spp., *Epidermophyton* spp., *Microsporum* spp.), однако помимо данных первичных патогенов онихомикоз может быть обусловлен такими оппортунистическими возбудителями как грибы рода *Candida*, а также другими мицелиальными грибами (*Aspergillus* spp., *Scytalidium* spp., *Scopulariopsis* spp., *Fusarium* spp. и др.). Значение тех или иных видов грибов в его возникновении и развитии до сих пор дискутируется. Поэтому, проблема онихомикозов, несмотря на значительный объем исследований, посвященных этой патологии, продолжает оставаться чрезвычайно актуальной [2].

Среди врачей распространено заблуждение о том, что онихомикоз является косметической проблемой и не требует лечения. Однако на сегодня доказано, что заболевание оказывает существенное негативное влияние на качество жизни пациентов. Пациенты могут испытывать боль, дискомфорт, трудности с ношением обуви и ходьбой, проблемы на работе и в личной жизни. Инфицированные ногти служат резервуаром грибов, которые могут распространяться на кожу стоп, кистей и паха. Грибковые заболевания относятся к контагиозным и в отсутствие лечения могут поражать других членов семьи. Онихомикоз может нарушать целостность кожи, которая становится входными воротами для бактериальных инфекций. Кроме того, персистенция грибковых антигенов в ногтевой пластинке является предрасполагающим фактором к развитию других клинических состояний, в частности атопического дерматита и бронхиальной астмы. Таким образом,

грибковые изменения ногтей являются значимой проблемой для здоровья и поэтому нуждаются в адекватном и своевременном лечении [3].

Целью настоящего исследования явилось изучить видовое разнообразие возбудителей онихомикозов и их чувствительность к противогрибковым препаратам по результатам микробиологического исследования.

Материалы и методы. Исследование проводилось в группе бактериологических исследований лаборатории клеточных технологий ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ». В исследование включены 64 пациента, обратившихся на консультацию к дерматологу с жалобами на изменения ногтевых пластинок (изменение окраски ногтя, утолщение, деформация, подногтевой гиперкератоз, онихолизис). Среди пациентов было 26 мужчин и 38 женщин. Средний возраст обследуемых составил – 41,5 лет.

Материалом для исследования являлись срезы ногтевых пластин и соскобы кожи ногтевого ложа, доставленные в лабораторию. Взятие клинического материала для микроскопических и культуральных исследований проводили с учетом типа поражения ногтевых пластин. Ногтевые пластины предварительно обрабатывали 70% раствором этанола и производили срез в стерильную чашку Петри.

На первом этапе в лаборатории проводилось микроскопическое исследование нативного препарата и выдавался предварительный ответ в течение 30 минут по результату врачу-дерматологу. Приготовление нативного препарата проводилось традиционным методом с использованием 30% раствор КОН (для декератинизации ногтевой пластины). Обнаружение в препарате мицелия грибов при наличии соответствующей клинической картины являлось подтверждением диагноза онихомикоза.

На втором этапе выполнялось культуральное исследование клинического материала. Для первичной изоляции грибов ногтевые пластины и чешуйки кожи засевались на агаризованную питательную среду Сабуро с хлорамфениколом. Посевы инкубировали при температуре +28° С в течение 2 недель. При отсутствии роста результаты культивирования считали отрицательными. При появлении роста в первичном посеве проводился отсев колонии на свежую дифференциальную среду для получения чистой культуры, которая служила материалом для идентификации выделенного микромицета. Идентификацию выросших колоний проводили морфологическим методом, сопоставляя макроскопические и микроскопические признаки исследуемой культуры с определителем патогенных и условно-патогенных грибов Д.

Саттона. Для микроскопии из колоний плесневых грибов готовили нативные препарат по типу «раздавленной капли» и просматривали под микроскопом с объективом 8Х. Для подробного изучения отдельных деталей строения (мицелия, гиф, сумок и т.д.) препарат просматривали с объективом 40Х. Видовую идентификацию дрожжеподобных грибов осуществляли с использованием ручных тест-систем API Candida (bioMérieux, Франция) или при помощи автоматического микробиологического анализатора VITEK 2 Compact на идентификационных картах VITEK YST (bioMérieux, Франция).

Определение чувствительности к антимикотикам выполнено на анализаторе VITEK 2 Compact с использованием диагностических карт AST-YS07 для грибов рода *Candida*. Чувствительность плесневых грибов и дерматомицетов определялась методом Е-тестов к вориконазолу, итраконазолу и флюконазолу. При учете и интерпретации результатов определения чувствительности руководствовались стандартами CLSI для дрожжеподобных грибов и стандартами EUCAST для плесневых грибов и дерматомицетов [4].

Результаты и их обсуждение. При микроскопическом исследовании патологического материала мицелий грибов был обнаружен в 56 (87,5%) клинических образцах, 8 (12,5%) образцов были отрицательными. При культуральном исследовании получен рост грибов в 54 (87,1%) случаях. Дерматомицеты изолированы от 18 (56,25%) пациентов, плесневые грибы – из 14 (21,8%) клинических образцов, дрожжеподобные грибы – в 10 (15,6%) случаях. Среди дерматомицетов чаще встречались следующие виды: *Epidermophyton flocossum, Trichophyton tonsurans, Trichophyton verrucosum, Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes*. Среди плесневых грибов лидирующую роль в развитии онихомикозов, по нашим данным, принадлежала *Aspergillus niger, Aspergillus fumigatus, Aspergillus terreus, Penicillium marneffei*. Видовое разнообразие дрожжеподобных грибов составили: *Candida albicans, Candida parapsilosis, Candida rugosa.*

Ассоциации патогенов встречались в 8 (12,5%) случаях. Выявлены следующие виды ассоциаций: дерматомицеты и плесневые грибы – 6 (9,4%) образцов, дерматомицеты и дрожжеподобные грибы – 2 (3,1%) образца.

Все выделенные изоляты дрожжеподобных грибов были в 100% чувствительны к амфотерицину В, вориконазолу, микафунгину, каспофунгину, один изолят *C. parapsilosis* был умеренно устойчив к флюконазолу.

Дерматомицеты обладали хорошей чувствительностью к итраконазолу, вориконазолу и флюконазолу. Штаммы *Aspergillus niger, Aspergillus fumigatus, Aspergillus terreus* были устойчивы к флюконазолу.

Заключение. Таким образом, по результатам исследования лидирующая роль в этиологии онихомикозов принадлежит истинным дерматофитам (*Trichophyton* spp., *Epidermophyton* spp.) и плесневым грибам. В связи с частыми рецидивами онихомикозов для достижения клинического выздоровления требуется проводить этиотропную терапию с учетом результата микробиологического исследования. Для достижения успеха терапии онихомикозов необходимо проводить как можно более раннюю диагностику с микробиологическим подтверждением этиологии онихомикоза, приверженность пациента к лечению, противогрибковыми препаратами, согласно чувствительности.

Список литературы

1. Юнусова Е.И. и соавт. Особенности современного течения и терапии онихомикоза. Лечащий врач. – 2017. – №11. – С.7-10.
2. Ameen M. et al., British Association of Dermatologists' guidelines for the management of onychomycosis 2014 Br J Dermatol. – 2014. – № 171 (5). – P. 937–958.
3. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Онихомикозы: на пути к решению проблемы. Consilium Medicum. 2003; 5 (3): 128-135. EDN: WJKIRD
4. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zonediameters. Ver. 8.0 2018 [Electronic resource] / EuropeanCommittee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). – Mode of access: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/. – Date of access: 30.03.2026.

К ВОПРОСУ О СЛОЖНОСТЯХ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПОВЕРХНОСТНЫХ МИКОЗОВ

Медведева Т.В.[1], Чилина Г.А.[1], Леина Л.М.[2], Петунова Я.Г.[3,4], Оганесян Э.Г.[1]

[1] НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина СЗГМУ, Санкт-Петербург
[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
[3] Санкт-Петербургский Городской КВД

Актуальность своевременной постановки диагноза таких поверхностных микозов как трихофития и микроспория не вызывает сомнений. На территории России регистрируются оба микоза: микроспория - значительно чаще, трихофития - реже. Так, в г. Санкт-Петербурге заболеваемость микроспорией на 100 тыс. населения в 2024 г. и 2023 г. составила 29,26 и 29,54 соответственно, а трихофитией - 1,82 и 1,12 (также 2024 и 2023 г.г.). Дети поражаются данными грибковыми патогенами чаще, чем взрослые. Клиническая картина микроспории и трихофитии может отличаться от типичных случаев и вызывать сложности в диагностике: четкие границы очагов поражения и выраженные воспалительные явления по их границе могут отсутствовать. Нередко это происходит в результате самолечения, либо использования топических кортикостероидов и местных ингибиторов кальциневрина по назначению врача (так называемые «трансформированные» микозы). В отдельных случаях мы сталкиваемся с трудностями в лабораторной диагностике микотического процесса.

Нередко врачи задаются вопросом: а так ли уж необходима культуральная диагностика микоза или достаточно только обнаружение мицелия гриба при проведении КОН-теста? С нашей точки зрения, полноценное традиционное микологическое исследование (КОН-тест в совокупности с посевом на Сабуро-агар) позволяет не только статистически определить, какой из микозов встречается чаще, но также и предположить источник заражения (при микроспории чаще - кошки, при трихофитии - мелкие грызуны, крупный рогатый скот и т.п.) и провести соответствующие противоэпидемические мероприятия.

Активное внедрение в клиническую практику методов молекулярной биологии (ПЦР, ПЦР в режиме реального времени, ДНК - секвенирование, MALDI-TOF-MS и т.д.) позволило во многом изменить точку зрения на диагностику микозов: благодаря методу ПЦР значительно ускорился процесс диагностики (он может занимать от нескольких часов до двух суток), радикально были пересмотрены взгляды на таксономию, новые методы позволяют корректировать результаты, полученные с помощью «традиционных» методов.

Приводим собственное наблюдение. Пациентка К., 41 года, обратилась в КДО микологической клиники 14.10.25 г. с жалобами на появление очага поражения кожи левого предплечья. Больна около двух недель. Занималась самолечением. У дочери 6 лет появились подобные же высыпания на лице и предплечьях. Дома есть морская свинка. Status localis: в верхней трети левого предплечья имеется очаг округлой формы диаметром около 4 см с валиком гиперемии по периферии очага, представленным папуло-пустулезными элементами. С учетом эпидемиологического анамнеза у пациентки была заподозрена трихофития. При проведении классических микологических тестов: при микроскопии мицелий не обнаружен, имеются единичные споры гриба. При посеве во всех точках обнаружен рост микромицета, мицелий которого похож на дерматомицет, но никаких характерных элементов не выявлено. Учитывая анамнез, предположили, что это гриб рода *Trichophyton*. Культуру отсеяли на дифференциальные среды: сусло-агар и картофельный агар, также с целью реидентификации штамма она была передана в микологический референс-центр МЗ РФ на базе НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина. При проведении видовой идентификации с помощью секвенирования по ITS - региону рДНК определен *Microsporum canis* (процент идентичности - 100%, размер локуса, вошедшего в анализ - ITS4 - 640 п.о., ITS5- 671 п.о.). Диагноз был изменен на микроспорию, три недели пациентка получала наружную антифунгальную терапию с положительным результатом. Достигнуто клинико-лабораторное излечение.

Заключение. Лабораторные исследования при трихофитии и микроспории могут являться достаточно сложными: результаты отдельно взятых методик сложно трактовать однозначно. Современные методы диагностики поверхностных микозов на сегодняшний день представляются взаимодополняющими, а не исключающими друг друга.

ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ МИКОЗАМИ СТОП, ОНИХОМИКОЗАМИ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН ЗА 10-ЛЕТНИЙ ПЕРИОД (2016-2025 ГГ.)

Оспанова С.А., Тонконогова Н.В., Касенова О.В., Габасова М.К., Кабазиева Г.Ш., Джусупгалиева М.Х.

Казахский научный центр дерматологии и инфекционных заболеваний МЗ РК, Алма-Ата

Дерматомикозы широко распространены в популяции, количество пациентов с каждым годом неуклонно растет и среди всех дерматомикозов преобладают микозы стоп и онихомикозы, их доля в структуре общей заболеваемости дерматофитиями по материалам официальной статистической отчетности в Республике Казахстан за 2025 год составляет 38,6%, уступая первенство микроспории.

Для оценки динамики заболеваемости микозов стоп, онихомикозов проведен анализ данных за 10-летний период с 2016-2025 гг. Включались эпизоды, зарегистрированные при непосредственном обращении пациентов, каждый случай имел лабораторное подтверждение микозов при использовании культурального метода.

Анализ динамики показателей за десятилетний период носит волнообразный характер с выраженными периодами спада и подъема. В точке отсчета (2016) зарегистрирован один из самых высоких показателей - 32,9 на 100 тыс. населения, после чего последовало резкое снижение до 24,2 - в 2017 году.

После кратковременного роста до 32,1 на 100 тыс. населения в 2018 году отмечается планомерное снижение заболеваемости, достигшее минимума в 2020 году - 22,9, что, возможно, связано с введением карантинных мер, сокращением обращаемости населения за медицинской помощью и усилением мер личной гигиены в период пандемии Covid-19.

С 2021 года отмечен стремительный рост показателей от 31,5 на 100 тыс. населения и достигший максимума в 2022 году, составив - 32,7, что может быть обусловлено «отложенным спросом» на медицинские услуги и возвращением населения к активному посещению общественных мест (бассейны, спортзалы).

После пика 2022 года наметилась тенденция к снижению в 2023-2024 годах (до 22,9). Однако данные за 2025 год снова показывают умеренный рост до 24,1, что свидетельствует о сохраняющейся актуальности проблемы и необходимости усиления профилактических мер.

В территориальном аспекте в 2025 году наиболее высокий показатель зарегистрирован в г. Алматы, где заболеваемость превысила республиканский уровень в 3,7 раза, составив 88,5 на 100 тыс. населения, на втором месте Северо-Казахстанская область, уровень заболеваемости превысил республиканский в 2,4 раза, интенсивный показатель – 57,6, третье место область Абай, показатель - 43,6, что также выше республиканских значений в 1,8 раза.

Наилучшая ситуация по отчетным данным показана в Атырауской (1,3), Мангистауской (16) и Туркестанской (1,7) областях, где показатели заболеваемости составили самые минимальные значения по РК.

Таким образом, анализ динамики заболеваемости микозами стоп, онихомикозами за 10-летний период в Республике Казахстан продемонстрировал колебание среднего показателя заболеваемости в диапазоне 22,9-32,9. Несмотря на периоды спада, к 2025 году не удалось достичь устойчивого и окончательного снижения заболеваемости ниже уровня 2020 года. Следовательно, текущая ситуация требует усиления санитарно-просветительской работы среди населения и профилактических мероприятий в очагах инфекции.

ТОПОГРАФИЧЕСКИЕ КЛАССИФИКАЦИИ ДЕРМАТОФИТИИ: КОНЕЦ ЭПОХИ?

Сергеев А.Ю.
Новосибирский государственный университет

В отечественных и зарубежных клинических рекомендациях, учебниках и руководствах многие годы сохраняется топографический принцип классификации дерматофитии. Дерматофития – это собирательное название группы из разных инфекций, обусловленных десятками грибов из семейства Arthrodermataceae, относящихся к 7 или 11 разным родам [1]. Топографические названия основных форм дерматофитии зафиксированы в Международной классификации болезней 10 пересмотра, используемой в нашей стране, в том числе в проектах клинических рекомендаций и эпидемиологических отчетах [2]. В 11 пересмотре МКБ этот принцип сохранится, более того, единственную форму дерматофитии, связанную не с локализацией очагов, а с этиологией (черепитчатый микоз с *T. concentricum)*, собираются из классификации исключить, что имеет свои основания.

Использовавшаяся с 1970-х гг. «синтетическая» классификация П.Н. Кашкина и Н.Д. Шеклакова устарела уже к началу XX века, сначала в связи с новыми данными о биологии возбудителей, а затем – с пересмотром их таксономии, изменениями в эпидемиологической картине микозов и дезорганизацией лабораторной службы.

Предыдущие классификации от Раймона Сабуро (1910) до А.Н. Аравийского и А.М. Ариевича в середине XX века также находились под влиянием топографических представлений. Так, помимо общих анатомических представлений о «кератомикозах» и «эпидермомикозах», старые названия отдельных дерматофитов могли включать клинико-топографические характеристики наподобие «ectothrix» или «inguinale».

Эволюция отечественных классификаций дерматофитии в учебниках и руководствах, создававшимися ленинградскими и московскими микологами с середины XX века, находилась под влиянием с одной стороны, споров атлантической (C. Emmons и соавт.) и французской (ученики Сабуро) школ о системе дерматофитов [3], а с другой – доминировавших в СССР идеологизированных представлений в биологии и медицине, дискуссий «о положении в биологической науке» [4]. Напомним, что советским биологам, и медицинским микробиологам, и микологам в 1950-60х приходилось отрицать устойчивые границы видов, «идеалистические» представления о наследственности, включая гены и хромосомы. В качестве примера того, что характеристики вида не наследуются, указывали на феномен плеоморфизма культур дерматофитов [5].

Однако старая классификация десятилетиями вполне удовлетворяла запросам практических врачей, поскольку существовавшие методы диагностики и лечения разных форм дерматофитии (осмотр в лучах лампы Вуда, микроскопия и посев, эпиляция, наружные антисептики, позднее – гризеофульвин) не сильно различались при видовой этиологии. Возможности лабораторной диагностики, как правило, не поспевали за изменениями номенклатуры Arthrodermataceae, а некоторые виды дерматофитов никогда не описывались в СССР. Тем не менее, пока оставалась возможность определить *T. rubrum* или *M. canis*, было уместно говорить о руброфитии и микроспории – терминах, отсутствующих в МКБ. Не вполне ясную этиологию остальных дерматофитий – по сути, трихофитий – можно было дополнять определениями «зоонозная» или «антропонозная». Отдельные характеристики культур возбудителей не подходили для названия клинических форм.

Некоторые современные авторы по-прежнему выделяют эпидермофитию стоп и эпидермофитию паховую, которые вызываются разными возбудителями и уже редко связаны с *E. floccosum* – ныне единственным представителем рода *Epidermophyton* [6]. Такие термины, как «поверхностная трихофития взрослых», зачастую остаются клинико-эпидемиологическим «симулякром», поскольку определить точно вид-возбудитель согласно новой номенклатуре Arthrodermataceae на местах не удается.

Современная топографическая классификация дерматофитии сталкивается с противоречиями, связанными с необходимостью иметь наиболее краткий список нозологий, характеризующий десятки инфекций, имеющих разных возбудителей, разные источники и механизмы передачи, особенности патогенеза и подходов к терапии. В частности, *M. canis* может вызывать одновременно tinea capitis и corporis, руброфития поражает и кожу, и ногти, и так далее. Кроме того, простое указание локализации не исключает этиологических, эпидемиологических и клинико-патогенетических

вариантов инфекции. Так, «микоз волосистой части головы» может быть представлен антропонозной или зоонозной микроспорией, либо антропонозной или зоонозной трихофитией. Эти различия требуют разных методов диагностики (свечение только микроспории в лучах лампы Вуда), лечения (устойчивость микроспории к тербинафину) и профилактики – в зависимости от источника инфекции. Противоречия усугубляются некорректным переводом на русский язык термина tinea как «микоз» вместо «дерматофития», хотя – к примеру – микоз ногтей (онихомикоз) может иметь десятки возбудителей из разных семейств аскомицетов [7]. Вместе с тем, термины «tinea unguium» или «дерматофития ногтей» редко используются в отечественной литературе, а под онихомикозом чаще подразумевается руброфития ногтей, распространенная в Северном полушарии.

Ниже в таблице приведены термины, включенные в переводы на русский язык международной классификации болезней 10 и 11 пересмотров (МКБ-10, ICD-11) для всех форм дерматофитий. Отметим, что официальный перевод традиционного для русской литературы термина «дерматофития» неудачно (по-нашему мнению) заменен термином «микоз» [8].

Таблица. Клинико-топографическая классификация дерматофитии

Коды в МКБ версий		**Название нозологии**		**Синонимы, варианты и смежные понятия**
10	**11**	**Международное**	**Перевод**	
B.35.0	1F28.0 1F28.4	Tinea capitis et barbae Kerion	Микоз бороды и головы Инфильтративно-нагноительная дерматофития	Tinea favosa, faviformis Керион Цельса Сикоз грибковый
B.35.1	1F28.1	Tinea unguium	Микоз ногтей	Онихомикоз
B.35.2	нет	Tinea manuum	Микоз кистей	Tinea manus
B.35.3	1F28.2	Tinea pedis	Микоз стоп	Tinea pedum
B.35.4	нет	Tinea corporis		Tinea cutis glabrae Tinea circinata Tinea faciei
B.35.5	нет	Tinea imbricata	Черепитчатый (черепицеобразный) микоз	Tinea pseudoimbricata
B.35.6	1F28.3	Tinea inguinalis	Микоз складок	Tinea cruris Tinea glutealis Tinea genito-cruralis Tinea genitalis
B.35.8	1F28.5 1F28.Y	Other dermatophytosis	Другие дерматофитии	Tinea disseminata Tinea generalisata Tinea profunda Гранулема Майокки
B.35.9	1F28.Z	Dermatophytosis, unspecified	Дерматофитии неуточненные	Tinea indecisiva Tinea incognito

Микоз крупных складок в англоязычной литературе чаще описывался как

tinea cruris, что теперь называют топографически некорректным, поскольку tinea granulomatosa follicularis et nodularis cruris поражает голени, как правило – у женщин [9, 10].

В отношении дерматофитий, поражающих придатки кожи – волосы и ногти, можно также проследить сохраняющийся уже на тканевом уровне анатомический принцип классификации, сводящийся к указанию на локализацию массы возбудителя относительно кутикулы волоса или ногтевой пластины (поверхностная и подногтевые). Эти варианты также могут свидетельствовать об этиологии инфекции [11]. Однако однозначное и достоверное соответствие вида возбудителя конкретной локализации, т.е. единая этиология практически каждого пункта классификации, до сих пор не доказано и оспаривается даже для экзотических вариантов tinea imbricata.

Очевидно, что эпидемиологический мониторинг и учет «микозов рук/ног», «микоза туловища», «микоза крупных складок» не имеет смысла без учета видовой этиологии – ведь распространяется в популяции возбудитель инфекции, а не ее клиническая форма, зависящая в том числе от механизма заражения, времени диагностики, и других обстоятельств. Кроме того, «микоз» в данной локализации может иметь иную этиологию – например, кандидоз складок. Без определения видовой этиологии можно судить в лучшем случае о «дерматофитии неуточненной», однако в этом случае иногда остается неизвестным, что служит источником инфекции – человек или животное, и какие санитарно-эпидемиологические мероприятия нужно проводить. Этот вопрос снимается при уточнении видовой этиологии, для чего нужна качественная лаборатория с обученным на современном уровне врачом-микробиологом, в идеале – с возможностью MALDI-TOF идентификации или даже секвенирования. Отметим, что в большинстве микологических работ, опубликованных отечественными дерматологами в последние годы, отсутствуют изображения культуры выделенных дерматофитов.

Несмотря на устаревание упомянутых классификаций, их повсеместное использование получило мощный импульс, практически carte blanche, в 1980-х, когда на смену гризеофульвину пришли новые системные антимикотики, включая пероральные, удобные и относительно безопасные для применения тербинафин и итраконазол. В частности, системный тербинафин действовал на практически все этиологические варианты дерматофитии, распространенные в странах Запада, а широкий спектр в отношении возбудителей дерматомикозов характеризовал действие большинства наружных антимикотиков. Это позволило западным дерматологам возвести тербинафин на пьедестал универсального средства выбора в лечении важнейших форм дерматофитии – от антропонозной tinea capitis до микоза стоп, складок и онихомикоза. Зарубежные дерматологи перестали брать

материал на анализы для верификации диагноза, американские ученые предлагали даже упразднить микроскопию патологического материала при онихомикозе по экономическим соображениям [12]. Это «головокружение от успехов» продлилось около 10 лет.

Своего рода расплатой за это нам представляется вал случаев резистентной дерматофитии, в том числе связанной с мутациями гена *sqle*, кодирующего мишень действия тербинафина [13]. Попытки привязать нарастающую устойчивость дерматофитов не к наиболее используемому, а в ряде стран Запада практически безальтернативному в течение 30 лет методу лечения, а к недавно возникшей экзотической этиологии или проблемам миграции из жарких стран не выдерживают проверки временем [14]. Прекрасная эпоха универсальных и безотказных антимикотиков, позволявшая не думать о видовой этиологии, культивировании дерматофитов, определении противогрибковой чувствительности, возможно уже не вернется.

Следует ли нам подумать о новой классификации дерматофитии?

Список литературы

1. Пчелин И.М., Сергеев А.Ю. О новой классификации дерматофитов. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2022; 25 (2): 105-118. EDN YGAHPM.
2. Микозы кожи головы, туловища, кистей и стоп. Клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». 2020. Доступ по: https://cnikvi.ru/klinicheskie-rekomendacii-rossijskogo-obshchestva/klinicheskie-rekomendacii
3. Chabasse D., Bouchara J. P. Taxonomie des dermatophytes: de Raymond Sabouraud à nos jours. Revue Francophone des Laboratoires. 2022; 539: 22-30.
4. Аравийский А.Н. За передовую советскую микологию. Вестн. дерматологии, 1950, т. 3.
5. Белова Л. В., Сергеева М. А. Медицинская микология в СССР 1930-х гг. Микология сегодня. 2016; 3: 160-184.
6. Соколова Т.В., Малярчук А.П., Малярчук Т.А. Клинико–эпидемиологический мониторинг поверхностных микозов в России и совершенствование терапии. РМЖ, 2011; 19 (21), 1327-1332.
7. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В., Сергеев В.Ю. Новые концепции патогенеза, диагностики и терапии онихомикозов. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2007. № 3. С. 9-16. EDN:
8. Сергеев В.Ю., Сергеев А.Ю. Дерматофитии: новое в диагностике, терапии и профилактике наиболее распространенных микозов человека. Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2008. № 1. С. 30-35.EDN: RXFXRT
9. Nenoff P, Krüger C, Schaller J, Ginter-Hanselmayer G, Schulte-Beerbühl R, Tietz HJ. Mycology - an update part 2: dermatomycoses: clinical picture and diagnostics. J Dtsch Dermatol Ges. 2014 Sep;12(9):749-77.
10. Халдин А.А., Сергеев В.Ю., Изюмова И.М. Современные представления о паховых дерматофитиях: этиология, эпидемиология, клиника и эффективная терапия. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2005; 5: 43-48. – EDN:

OPEOON.
11. Яковлев А.Б., Круглова Л.С., Майоров Р.Ю. К вопросу о терминологии и клинической классификации онихомикозов. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2025; 28 (5): 586-593.
12. Сергеев В. Ю., Сергеев Ю. Ю. Дерматоскопическая диагностика и стратегия ранней интервенции при онихомикозе. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2017; 2: 51-62.
13. Сергеев АЮ, Бурова СА, Касихина ЕИ. Дерматомикозы в эпоху пандемии. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2021(1):79-96. DOI: 10.14427/jipai.2021.1.79 EDN: ACVSIS
14. Сергеев А. Ю. Резистентность дерматофитов и неудачи в лечении дерматомикозов. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2024; 3: 47-72.

ДЕРМАТОМИКОЗЫ И СПОРТ: ТОПОГРАФИЧЕСКИЕ НЮАНСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ

Сергеев И.А., Заборова В.А., Нелипа М.В.
Сеченовский университет, Москва

Для двух клинико-топографических форм дерматофитии в англоязычной литературе сложились устойчивые идиоматические выражения, связанные со спортом. Это athlete's foot (стопа атлета) для микоза стоп и jock itch (зуд жокеев) для дерматофитии паховой области (рис. 1).

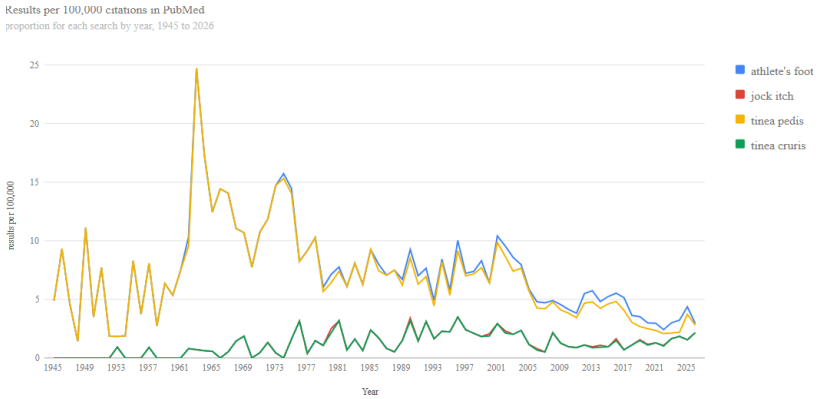


Рисунок 1. Синонимия и сравнительная динамика цитирований для публикаций по микозу стоп / tinea pedis (син. athlete's foot) и микоза паховых складок / tinea cruris (син. jock itch) за последние 80 лет по данным сервиса Pubmed by year, на 100 тыс. цитирований данной базы [1].

Как видно из рис. 1, цитируемость пар словосочетаний практически совпадает, что связано с вхождением традиционных англоязычных синонимов в тезаурусы баз данных. Сервис pubmed выдает сведения только о

3 статьях, где название «jock itch» использовалось в заголовке и всего 16 – где оно упоминалось в тексте. Для «стопы атлета» эти показатели составят 104 и 253, соответственно.

Традиционные термины не имеют устойчивого применения в отечественной научной и санитарно-просветительной литературе и реже используются авторами за пределами США и стран Британского Содружества. Тем не менее, «стопа атлета» как синоним для микоза стоп еще встречается не только в англоязычной научно-популярной литературе, но и в профессиональных изданиях как для среднего медицинского персонала, так и для врачей общей практики и так называемых подологов (podiatrists).

Занятия спортом как ведущий фактор риска по микозу стоп у молодых людей были отмечены в конце 1990-х годов в проекте Ахиллес [2]. Крупных международных публикаций по эпидемиологии микоза стоп у профессиональных спортсменов не так много, в отличие от публикаций по онихомикозу, как правило, являющемуся следствием tinea pedis [3]. Зарубежные исследования конца XX века, как правило, фокусировались на tinea pedis у пловцов и заражении в бассейнах [4].

Среди французских бегунов-марафонцев микоз стоп был выявлен у 45% [5]. У игроков футбольных команд в Южной Америке встречаемость микоза стоп может достигать 33,3–36,9% [6, 7]. При этом у греческих игроков в волейбол микоз стоп выявлялся с частотой 27,9%, а микоз кистей – только в 13,6%, и достоверно чаще у мужчин [8]. У американских спортсменов-юниоров дерматофитии встречались преимущественно у баскетболистов и борцов, а не у футболистов [9]. В целом, выявляемость микоза стоп у зарубежных спортсменов оценивается как недостаточная [10]. У футболистов из немецкой «Бундеслиги» микоз стоп выявлялся с частотой 36,9% на фоне 60,7% выявляемости онихомикоза при равной частоте их выявляемости в общей взрослой популяции. Этот факт можно объяснить большей травматизацией ногтей и стопы в целом. Почти в десять раз чаще у футболистов отмечали и разноцветный лишай, что объясняется повышенным потоотделением [11].

Оригинальные работы, посвященных “jock itch” (или “jock rot”) в узком смысле, то есть микозу крупных складок, поражающему спортсменов, занимающихся верховой ездой, в последние годы вообще не выходили. Как правило, «зуд жокеев» расценивается просто как исторический англоязычный синоним для паховой дерматофитии (в XIX веке спортом зачастую называли конную охоту). Однако tinea cruris у жокеев обычно не является зооантропонозной инфекцией, и не вызывается *Trichophyton equinum*. Описаны казуистические случаи заражения этим видом при езде без седла [12]. Среди скаковых лошадей выявляют и *M. canis*, а общая частота поражения породистых лошадей дерматофитами составляет около 1% [13]. Возбудителем паховой дерматофитии ранее считался преимущественно *Epidermophyton floccosum*, но в последние годы крупные складки поражаются разными видами рода *Trichophyton*, а особенности поражения связаны с повышенной потливостью, трением и мацерацией кожи. Это объясняет еще

один синоним паховой дерматофитии – gym itch (зуд «гимнастов»), также встречающийся чаще у мужчин.

Наибольшее число публикаций о дерматофитиях спорстменов, в последнее время рассматривают tinea gladiatorum – антропонозную инфекцию, поражающую лиц, занятых в контактных видах спорта [14]. D странах Запада этим формами дерматофитии поражается 52-60% спортсменов-борцов, в том числе юниоров [15]. Инфекцию борцов, обусловленную *Trichophyton tonsurans*, ранее обсуждали в контексте традиционных единоборств, популярных в Иране, Турции, странах Средней Азии и Закавказье. В других странах инфекции подвержены спортсмены-дзюдоисты и борцы классических видов борьбы [16]. Высказываются опасения о передаче резистентных возбудителей и вспышках при участии спортсменов в соревнованиях и тренировочных сборах [17].

Топографический аспект дерматофития борцов приобретает в контексте полного названия данной формы – tinea corporis gladiatorum. Локализация типичных очагов поражений в верхней части туловища указывает скорее на прямую контактную передачу, а не на преимущественное заражение через маты, как считалось ранее [18].

Список литературы

1. Sperr E. PubMed by Year [Internet]. 2016. Запрос от 12.2025 к http://esperr.github.io/
2. Сергеев А.Ю., Бучинский О.И., Мокина Е.В., Жарикова Н.Е. Проект «Ахиллес»: эпидемиология и этиология микозов стопы и онихомикозов в конце XX века. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2002; 5: 47-50.
3. Daggett C, Brodell RT, Daniel CR, Jackson J. Onychomycosis in Athletes. Am J Clin Dermatol. 2019;20(5):691-698.
4. Caputo R, De Boulle K, Del Rosso J, Nowicki R. Prevalence of superficial fungal infections among sports-active individuals: results from the Achilles survey, a review of the literature. JEADV. 2001;15(4):312-6.
5. Lacroix C, Baspeyras M, de La Salmonière P, Benderdouche M, Couprie B, Accoceberry I, Weill FX, Derouin F, Feuilhade de Chauvin M. Tinea pedis in European marathon runners. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2002 Mar;16(2):139-42.
6. Aguilera BAM, Valcárcel RLP, Carauche SYN, Reyes FLA. Prevalence and Related Factors of Onychomycosis and Tinea Pedis in Casanare, Colombia, Football Players. Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica. 2021;19
7. Cáceres E.X.U. Tinea pedis y onicomicosis: prevalencia en futbolistas. Dermatol Rev Mex 2022;66(5).
8. Tertipi N., Sfyri E., Kefala V., Rallis E. Fungal Skin Infections in Beach Volleyball Athletes in Greece. Hygiene, 2024 4(4).
9. Ashack KA, Burton KA, Johnson TR, Currie DW, Comstock RD, Dellavalle RP. Skin infections among US high school athletes: A national survey. J Am Acad Dermatol. 2016;74(4):679-84.e1.
10. Mayser P, Handrick W, Nenoff P. Sportassoziierte Dermatophytosen : Ein Überblick [Sports-associated dermatophytoses : An overview]. Hautarzt. 2016;67(9):680-8. German.
11. Buder V, Augustin M, Schäfer I, Welsch G, Catala-Lehnen P, Herberger K. Prävalenz von Dermatomykosen bei Profifußballspielern : Untersuchung im Rahmen der Bundesligatauglichkeitsuntersuchung (2013–2015) im Vergleich mit Daten der

Allgemeinbevölkerung [Prevalence of dermatomycoses in professional football players : A study based on data of German Bundesliga fitness check-ups (2013-2015) compared to data of the general population]. Hautarzt. 2018 May;69(5):401-407. German.
12. Shwayder T, Andreae M, Babel D. Trichophyton equinum from riding bareback: first reported U.S. case. J Am Acad Dermatol. 1994;30(5 Pt 1):785-7.
13. Pascoe RR. Studies on the prevalence of ringworm among horses in racing and breeding stables. Aust Vet J. 1976;52(9):419-21.
14. Peterson AR, Nash E, Anderson BJ. Infectious Disease in Contact Sports. Sports Health. 2019;11(1):47-58.
15. Wilson EK, Deweber K, Berry JW, Wilckens JH. Cutaneous infections in wrestlers. Sports Health. 2013;5(5):423-37.
16. Zinder SM, Basler RS, Foley J, Scarlata C, Vasily DB. National athletic trainers' association position statement: skin diseases. J Athl Train. 2010;45(4):411-28.
17. Kermani F, Moosazadeh M, Hosseini SA, Bandalizadeh Z, Barzegari S, Shokohi T. Tinea Gladiatorum and Dermatophyte Contamination Among Wrestlers and in Wrestling Halls: A Systematic Review and Meta-analysis. Curr Microbiol. 2020;77(4):602-611.
18. Сергеев А.Ю., Арзуманян В.Г., Заборова В.А. и соавт. Топографические аспекты дерматомикологии. Иммунопатология, Аллергология, Инфектология, 2025; 4: 79-92.

УСПЕШНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОНИХОМИКОЗА СИСТЕМНЫМ ТЕРБИНАФИНОМ У ПАЦИЕНТКИ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ, АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ, ИНСУЛЬТОМ В АНАМНЕЗЕ И ГЕМИПАРЕЗОМ

Склярова В.А.
МЦ Здоровье – основа всего, Москва

Введение. Лечение онихомикоза у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией представляет сложную клиническую задачу [1]. Наличие системной красной волчанки (СКВ), антифосфолипидного синдрома (АФС) и перенесенного инсульта с гемипарезом в анамнезе у нашей пациентки с онихомикозом создавало значительные ограничения для системной антимикотической терапии. Согласно официальной инструкции оригинального препарата тербинафина, его применение у пациентов с СКВ требует особой осторожности, ввиду возможного риска обострений аутоиммунных заболеваний. Особую сложность также создает комбинированная базисная терапия, включающая глюкокортикостероиды, антикоагулянты и гидроксихлорохин, что повышает риск лекарственных взаимодействий. В представленном случае пациентка более трех лет безуспешно получала только местную терапию в связи с опасениями обострения основного заболевания, в результате чего излечение не было достигнуто, более того, процесс усугублялся.

Цель. Провести лечение онихомикоза и микоза стоп для достижения клинического эффекта системным антимикотиком (тербинафином) в

комбинации с местной терапией пациентке с мультиморбидной патологией, ассоциированной с высоким риском развития нежелательных реакций и обострения основного заболевания под строгим контролем ревматолога и дерматолога.

Материалы и методы.

Под наблюдением в течение двух лет находилась пациентка 1983 года рождения с диагнозом микоз ногтей и стоп. Сопутствующие заболевания: системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, в анамнезе – ишемический инсульт с формированием стойкого правостороннего гемипареза. Кроме того, пациентка находилась на постоянной терапии метилпреднизолоном (Метипред), апиксабаном (Эликвиз) и гидроксихлорохином (Плаквенил). При первичном осмотре отмечалось тотальное поражение I-й, II-й, IV-й, V-й, ногтевых пластин правой стопы, V-й ногтевой пластины левой стопы по гипертрофическому типу с изменением цвета до грязно-желтого; остальные ногтевые пластины с явлениями дистального онихолизиса. Кожа обеих стоп с мелкопластинчатым шелушением, на пятках множественные трещины. Пальцы правой стопы со стойкой деформацией, с формированием зон гиперкератоза в областях повышенного давления, а также геморрагическими корками. На фоне правостороннего гемипареза отмечались трофические изменения мягких тканей, снижение тактильной чувствительности, что способствовало травматизации кожи и мацерации межпальцевых промежутков, создавая благоприятные условия для персистенции грибковой инфекции. Диагноз онихомикоза подтвержден микроскопически: обнаружен септированный мицелий в соскобе с ногтевых пластин. Выбор терапевтической стратегии осуществлялся с учетом современных клинических рекомендаций [2, 3].

Результаты. Учитывая наличие верификацию микоза (септированный мицелий) и длительное безуспешное лечение местными противогрибковыми препаратами, после тщательной оценки соотношения польза/риск и согласования с врачом-ревматологом, пациентке была назначена комбинированная терапия: системная терапия оригинальным тербинафином в сочетании с топическими антимикотиками. Длительный опыт применения тербинафина в российской и международной практике подтверждает его высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности [4, 5]. Также в лечение были включены ежемесячные механические чистки ногтевых пластин. Лечение проводилось на фоне стабильной базисной терапии с регулярным контролем клинических и лабораторных показателей. На фоне проводимой комплексной терапии отмечено постепенное отрастание здоровых ногтевых пластин в течение девяти месяцев, достигнуто полное клинико-микологическое разрешение

процесса. Нежелательных явлений, лекарственных взаимодействий, а также обострений сопутствующих заболеваний за период лечения не зафиксировано.

Выводы. Представленный клинический случай наглядно демонстрирует, что даже у пациентов с крайне тяжелой мультиморбидной патологией (СКВ, АФС, постинсультный гемипарез) и высоким риском лекарственных взаимодействий, применение системной антимикотической терапии возможно и оправдано. Ключевыми условиями достижения разрешения грибкового процесса стали: тщательный подбор режима дозирования, регулярный контроль лабораторных показателей и междисциплинарное взаимодействие дерматолога с врачом-ревматологом [6]. Данный клинический случай показывает, что отказ от системной терапии у пациентов с аутоиммунными заболеваниями не всегда оправдан, а грамотный индивидуальный подход позволяет безопасно и эффективно решать даже самые сложные клинические задачи.

Список литературы

1. Mahajan K, Grover C, Relhan V, Poojary S, Savant S, Singal A, и соавт. Nail Society of India recommendations for treatment of onychomycosis in special population groups. Indian Dermatol Online J. 2024;15(2):196-204. DOI: 10.4103/idoj.idoj_578_23.
2. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Онихомикозы. Грибковые инфекции ногтей. М.: ГЭОТАР-Медицина; 1998. 126 с.
3. Самцов А.В., Аравийская Е.Р., Гаджигороева А.Г., Духанин А.С., Котрехова Л.П., Мурашкин Н.Н., и соавт. Практические аспекты терапии поверхностных микозов кожи и ее придатков. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2025;28(2):191-199. DOI: 10.17816/dv642561.
4. Васенова В.Ю., Бутов Ю.С. Сравнение эффективности Экзифина и итраконазола при лечении онихомикозов. Клиническая дерматология и венерология. 2013;11(5):76-81. EDN: RAVLUX.
5. Tosti A, Piraccini BM, Stinchi C, Venturo N, Bardazzi F, Colombo MD. Treatment of dermatophyte nail infections: an open randomized study comparing intermittent terbinafine therapy with continuous terbinafine treatment and intermittent itraconazole therapy. J Am Acad Dermatol. 1996;34(4):595-600. DOI: 10.1016/S0190-9622(96)80057-0.
6. Российские клинические рекомендации. Системная красная волчанка. Минздрав РФ / Ассоциация ревматологов России, 2024.

ЭПИДСИТУАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТРИХОФИТИЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН В 2025 ГОДУ

Тонконогова Н.В., Касенова О.В., Габасова М.К., Суханбердиева З.М., Кабазиева Г.Ш., Джусупгалиева М.Х.

Казахский НЦ дерматологии и инфекционных заболеваний МЗ РК, Алма-Ата

Трихофития является социально значимым высококонтагиозным микозом, поражающим эпидермис и дерму с вовлечением в инфекционный процесс волос и ногтей, вызывается грибами рода Trichophyton (антропофильные, зоофильные и геофильные виды).

В Республике Казахстан по данным годовой статистической отчетности в 2025 году в структуре заболеваемости дерматофитиями, которая составила 62,3 на 100 тыс. населения, превалирует микроспория (41,6%), затем микозы стоп, онихомикозы (38,6%) и значительно реже трихофития (19,8%).

В 2025 году в РК выявлено 2498 случаев трихофитии, интенсивный показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил 12,3, по сравнению с предыдущим годом отмечено снижение в 1,2 раза, или снижение показателя от 14,6 до 12,3.

По возрастному составу наибольшее число трихофитии выявлено среди возрастной группы детского населения от 0-14 лет – 2035 случаев, в частности, наибольшему инфицированию были подвержены дети среднего школьного возраста 10-14 лет – 852 случая, чуть меньше – 727 эпизодов в возрастной группе младшего школьного возраста 5-9 лет и реже – 456 случаев в возрастной группе раннего и дошкольного возраста 0-4 лет.

Доля детей от 0-14 лет в общей структуре заболеваемости трихофитией составила 81,5%.

Среди подростков 15-17 лет – 179 случаев и среди взрослых от 18 лет и > - 284.

В гендерном аспекте трихофития чаще регистрировалась среди лиц мужского пола во всех возрастных группах: 707 мальчиков против 145 девочек в группе среднего школьного возраста 10-14 лет; 497 мальчиков против 230 девочек в возрастной группе младшего школьного возраста и 291 мальчик против 165 девочек в самой младшей группе детей 0-4 лет – доля мальчиков больных трихофитией среди детского населения 0-14 лет составила 73,5%, девочек – 26,5%.

Среди подростков 15-17 лет – доля юношей, инфицированных трихофитией – 73,7%, девушек – 26,3%.

Исключение составили лишь взрослые от 18 лет и >, где наоборот, трихофитией чаще болели женщины – 153 случая против 132 (53,9% и 46,1%, соответственно).

Аналогичная тенденция наблюдалась и в 2024 году.

В 2025 году структура заболеваемости трихофитией характеризовалась преобладанием городских жителей над сельскими (1260 и 1238 случаев

соответственно). В обеих популяционных группах наблюдается выраженный гендерный дисбаланс: среди горожан мужчины болели в 2,5 раза чаще женщин (898 против 362), аналогичная пропорция прослеживалась и в сельской местности (860 мужчин против 378 женщин).

Такая же тенденция прослеживалась и в предыдущем году – чаще трихофития выявлялась у городских (1506 случаев) жителей, чем у сельских (1423); как среди городских, так и сельских жителей по сравнению с женщинами трихофитией чаще болели мужчины – 1040 и 466 против 980 и 443, соответственно.

В территориальном разрезе наиболее неблагополучная ситуация по заболеваемости трихофитией отмечена в южных регионах - г. Шымкенте – интенсивный показатель заболеваемости превышал среднереспубликанский в 3,6 раза – 44,6 на 100 тыс. населения; в 2,8 раза в Туркестанской области - 33,9; в 2,3 раза в Жамбылской области - 28,9. В 1,9 раза заболеваемость выше среднереспубликанского показателя в Актюбинской области – 23,6.

Таким образом, несмотря на снижение заболеваемости трихофитии в Республике Казахстан в 2025 году по сравнению с предыдущим годом, по-прежнему сохраняется неблагополучная эпидситуация по общей грибковой заболеваемости, требующая необходимости усиления мер раннего выявления источников инфекции и контактов, проведения санитарно-просветительской работы среди населения и профилактических мероприятий в очагах инфекции.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛАЗЕРОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ОНИХОМИКОЗАМИ

Рахматов А.Б., Утаев А.Д.
Самаркандский филиал РСМЦ дерматовенерологии и косметологии МЗРУз

Целью исследования. Изучение эффективности и безопасности лазерной технологии у больных онихомикозами.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находилось 42 больных (мужчин-29, женщин-13) в возрасте от 40-60 лет и давностью заболевания от 2 до 17 лет.

Полученные результаты. Были выделены следующие клинические формы онихомикозов: дистальная – у 16 больных, проксимальная – у 11, тотальная – у 12, поверхностная – у 3 пациентов. Во всех случаях диагноз подтверждался микроскопическим выявлением мицелий гриба и генодиагностикой конкретного этиологического фактора. (ПЦР). Для оценки тяжести течения онихомикоза использовался специальный индекс КИОТОС (в баллах). Практически у всех больных наблюдались преморбидные состояния: хронический гепатоз, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ожирение, ИБС и другие, которые являлись противопоказанием для применения системных антимикотических препаратов. При лечении больных использовался неодимовый лазер Nd:YAG (1064nm). Наружно ногтевые

пластинки и околоногтевые валики на ночь обрабатывали раствором нафтифина (ежедневно) в течение 20 дней. Лазеротерапия проводилась один раз в неделю и в среднем больные получали 8-10 процедур. При проведении лазеротерапии ни в одном случае не зарегистрировано каких-либо побочных явлений, которые бы прекратили начатое лечение.

Выводы. Таким образом, в результате проведенного лечения у большинства больных уже через 1 месяц после лечения наблюдалось улучшение в виде отрастания нормального цвета ногтевых пластинок с проксимальной части. В дальнейшем продолжался рост здоровой ногтевой пластинки и через 3-4 месяца наблюдения клинико-микологическое излечение было достигнуто у 85% пациентов.

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ГРИБОВ РОДА *RHODOTORULA* ПРИ ОНИХОМИКОЗАХ

Васильева Е.Г.[1], Халдеева Е.В.[1], Лисовская С.А.[1,2]
[1] Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора
[2] Казанский ГМУ Министерства здравоохранения РФ

Грибы рода *Rhodotorula,* относящиеся к типу базидиомицетов, — это типичные дрожжи, которые встречаются в воздухе, почве, озерах, морской воде и соках натуральных продуктов. Они колонизируют растения, людей и животных. *Rhodotorula* образует колонии от розового до красного цвета и одноклеточные бластоконидии, у которых отсутствуют псевдогифы и гифы [1]. Род *Rhodotorula* включает восемь видов, из которых *Rhodotorula mucilaginosa, Rhodotorula glutinis* и *Rhodotorula minuta* являются патогенами для человека [2].

В последние десятилетия возросла роль *Rhodotorula spp*. в качестве агентов микозов, в том числе фунгемии и локализованных инфекций [1]. В литературе описаны эндофтальмит, онихомикоз, менингит, заболевания суставных протезов и перитонит (как правило, связанные с непрерывным перитонеальным диализом) у пациентов с ослабленным иммунитетом и иммунокомпетентных пациентов [3-4]. Первое сообщение о фунгемии, вызванной *Rhodotorula*, было опубликовано в 1960 г. [5]. Недавние исследования показали, что частота фунгемии, вызванной *Rhodotorula*, составляла 0,5% и 2,3% в США и Европе соответственно [1]. Большинство случаев заболевания связаны с использованием катетеров у пациентов со злокачественными новообразованиями системы крови. В настоящее время *Rhodotorula* чаще всего поражает пациентов с ослабленным иммунитетом и онкологическими заболеваниями крови, а также людей со СПИДом, хронической почечной недостаточностью, циррозом печени и желудочно-кишечными расстройствами [1].

В то же время в литературе все чаще появляются данные об

онихомикозах, вызванных *Rhodotorula spp*. [6-7]. В связи с этим, представляет оценить частоту встречаемости *Rhodotorula spp.* у пациентов с онихомикозами стоп и кистей.

Материалы и методы: Проведен ретроспективный анализ результатов 4319 микологических исследований за 2021-2025 гг. Образцы биоматериала получены от пациентов, обратившихся в микологическую лабораторию КНИИЭМ, с подозрением на онихомикоз стоп и кистей, в т.ч. онихомикоз кистей (ОМК) – 648 образцов (15,0%), онихомикоз стоп (ОМС) 3671 (85%). Женщины составляли 71,1%, мужчины - 28,9%, Возрастная структура: от 18 до 89 лет. ОМК: 469 случаев у женщин и 179 - у мужчин, ОМС: 2600 и 1071 случай у женщин и мужчин соответственно.

Биоматериал отбирали после подготовки, исключающей применение системных и местных противогрибковых и антисептических средств за 7 суток до сбора материала. Взятие материала производилось путем среза свободного края ногтевой пластины и смыва с поверхности свежего среза. Для проведения исследования использовали агар Сабуро. Инкубацию проводили в течение 3-7 дней при 30^0C. Видовую идентификацию проводили с использованием микроскопии и MALDI ToF спектрометрии.

Результаты:

В результате проведенных исследований грибы рода *Rhodotorula spp.* были выделены выделены в 578 (13,4%) случаях, в т.ч. при ОМК – в 100 (15,4%), ОМС- в 478 (13,0%). Видовой состав *Rhodotorula spp.* представлен преимущественно *R.mucilaginosa* (53,8%) и *R.glutinis* (23,2%).

Установлено, что в качестве единственного возбудителя *Rhodotorula spp.* встечались редко, было отмечено лишь в 37 (0,9%) случаев. Значительно чаще эти грибы выявляли в составе полигрибковых ассоциаций, в том числе с *Candida spp.* и *Trichophyton spp.* (рис.1).

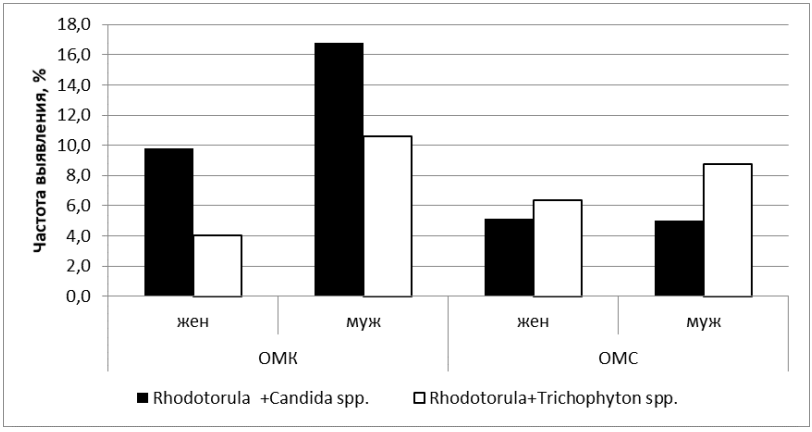


Рис.1. Частота выявления Rhodotorula spp. в полигрибковых ассоциациях

Было установлено, что при ОМК *Rhodotorula spp*. чаще выделяются в ассоциации с *Candida spp.*, а при ОМС – с *Trichophyton spp*. При этом наиболее часто *Rhodotorula spp.* выявляли в ассоциации с *Candida spp*. у мужчин при ОМК.

Таким образом, грибы рода *Rhodotorula* достаточно часто выделяются у пациентов с онихомикозами, особенно кистей. Несмотря на то, что эти грибы чаще рассматриваются как непатогенные, рост числа иммунодефицитных состояний и современные тенденции развития медицинских технологий, позволяющие продлить жизнь тяжелобольным пациентам, могут привести к увеличению роли *Rhodotorula spp.* как возбудителя грибковых инфекций. При этом колонизация ногтевых пластин этими грибами может стать фактором риска развития осложнений, в т.ч. ИСМП, у пациентов в тяжелом состоянии, находящихся на стационарном лечении. В связи с этим, в случае выявления полигрибковых ассоциаций терапия онихомикозов должна обеспечивать комплексное воздействие на всех представителей этих консорциумов, в т.ч. *Rhodotorula spp.*

Список литературы

1. Wirth F., Goldani L.Z. Epidemiology of Rhodotorula: an emerging pathogen. Interdiscip Perspect Infect Dis. 2012; 2012:465717. doi: 10.1155/2012/465717.
2. Larone D.H., Medically Important Fungi—A Guide to Identification, American Society for Microbiology, Washington DC, USA, 3rd edition, 1995.
3. García-Suárez J., Gómez-Herruz P., Cuadros J.A., Burgaleta C. Epidemiology and outcome of Rhodotorula infection in haematological patients. Mycoses, 2011. 54(4), 318- 324.
4. Ioannou P., Vamvoukaki R., Samonis G. Rhodotorula species infections in humans: A systematic review. Mycoses, 2019. 62(2), 90-100.
5. Potenza L., Chitasombat, M. N., Klimko N., Bettelli F., Dragonetti, G., Del Principe M. I., Pagano L. . Rhodotorula infection in haematological patient: risk factors and outcome. Mycoses, 2019. 62(3), 223-229.
6. Altun UH, Meral T, Aribas TE, Gorpelioglu C, Karabicak NA. Case of Onychomycosis Caused by Rhodotorula glutinis. *Case Rep Dermatol Med*. 2014;2014:563261. doi:10.1155/2014/563261
7. Asifa N, Farhath K. Rhodotorula glutinis and Stephanoascus ciferrii as causes of Onychomycosis: Two rare case presentations IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS) 2016. 15(1) Ver. III: 49-52

ОЦЕНКА СПЕКТРА ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ДЕРМАТОМИКОЗОВ В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

Якубович А.И.[1], Шпакова Н.А.[1,2], Логинова Т.Г. [2], Чащин А.Ю.[1]
[1]*Иркутский государственный медицинский университет*
[2]*Областной кожно-венерологический диспансер, Иркутск*

Дерматомикозы – наиболее распространенные грибковые инфекции, встречаются повсеместно практически во всех социальных и возрастных группах населения.

Основными возбудителями дерматомикозов являются дерматомицеты: *Trichophyton spp*., *Microsporum spp.* и *Epidermophyton floccosum*. В то же время, выделение из патологического материала грибов, не относящихся к дерматомицетам, в некоторых случаях, может также служить основанием для подтверждения диагноза микоза кожи и ногтей.

В 2023 по 2025 год в микологической лаборатории ОВКД г. Иркутска было обследовано 8832 пациента. В результате было выделено 3240 культур грибов: дерматомицеты, дрожжеподобные микромицеты и плесневые недерматомицеты. Дерматомицеты составили основную группу патогенной микобиоты – 1261 штамм. Наиболее часто выявлялись *Microsporum canis* – 553, *Trichophyton mentagrophytes*– 326, *Trichophyton rubrum* – 262 штаммов. Остальные виды дерматомицетов, как и в предыдущие годы, были немногочисленны: *Microsporum gypseum* – 58, *Trichophyton verrucosum* – 18, *Trichophyton gypseum* –13, *Microsporum audonii*– 2, *Epidermophyton floccosum* -2, *Trichophyton tonsurans* – 1.

Грибы рода *Candida* чаще всего вызывают кандидоз кожи и ногтей кистей. В наших исследованиях доля *Candida* в спектре выделенных микромицетов составила 1021 штамм. Чаще всего выявлялись *Candida glabrata* – 770. Данный вид гриба более чем в 5 раз чаще выявлялся, чем *Candida albicans* – 129.

Количество плесневых недерматомицетов было представлено 706 штаммами. Достаточно часто выявлялись *Alternaria spp.* – 289 и *Aspergillus spp.* - 263, но при постановке диагноза учитывались положительные результаты микроскопии, выделение монокультуры в диагностически значимом росте. Грибы рода *Scopulariopsis*, считающиеся самостоятельными возбудителями дерматомикозов, не были выделены ни у одного пациента, а *Fusarium spp.* у 28.

Анализ динамики микобиоты возбудителей дерматомикозов, проводимый в течение 3 лет, позволяет говорить об уменьшении выявления зоофильных дерматофитов (*Microsporum canis, Trichophyton verrucosum*) и росту антропофильных (*Microsporum audounii* и *Trichophyton tonsurans*).Среди дрожжевых грибов отмечается более редкое выявление Candida albicans и вместе с тем, рост выявления Candida glabrata. Среди плесневых недерматофитов в 2025 году отмечалось увеличение более чем в 2 раза, по сравнению с предыдущим,

выявления недерматофитных возбудителей микозов *Aspergillus spp.* и *Alternaria spp.* При микозах волосистой части головы в 2025 году *Microsporum audounii* выявлялся в два раза чаще, чем в 2024 г., но основным возбудителем данной нозологической формы остается все-таки *Microsporum canis*. При онихомикозах сохраняется ведущая роль *Trichophyton rubrum*, но выявление *Trichophyton mentagrophytes spp.* в 2025 году выросло более чем в два раза. Из плесневых грибов в ногтевых пластинах чаще выявлялся *Fusarium spp.*

Полученные результаты позволяют сделать вывод об эволюции патогенности грибов, тенденции к усилению их кератофильности, росту преобладания грибов с однополым размножением над гетероталлизмом и гомотализмом и как следствие преобладания соотношения антропофильных видов над зоофильными и геофильными.

ПРИМЕНЕНИЕ MALDI-TOF МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ДЕРМАТОФИТИЙ

Звягинцева К.Б., Музыченко А.П., Черновецкий М.А.
Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Актуальность. Идентификация возбудителей дерматофитий в диагностически сложных случаях представляет собой определенную проблему для врачей лабораторного профиля. Традиционные методы в значительной степени зависят от квалификации исследователя, а молекулярно-генетические подходы характеризуются многоэтапностью и повышенными требованиями к организации рабочих зон. В данной работе рассматривается метод масс-спектрометрического анализа (MALDI-TOF MS), получивший широкое применение благодаря высокой скорости проведения, простоте выполнения и достоверности результатов. Сравнение результатов фенотипической и масс-спектрометрической идентификаций 12 клинических образцов микромицет *Trichophyton spp*, показало высокую эффективность применение MALDI-TOF MS для объективной видовой дифференциации возбудителей дерматофитий и последующего назначения специфической противогрибковой терапии с особенностей отдельных видов представителей рода *Trichophyton.*

Цель. Провести сравнение результатов определения видовой принадлежности клинических изолятов *Trichophyton spp.* методом фенотипического микробиологического исследования и методом масс-спектрометрического анализа.

Материалы и методы. В ходе исследования проводилось выделение из клинического биоматериала (эпидермальные чешуйки гладкой кожи ягодиц, паховой области и кисти рук; фрагменты пораженных ногтевых пластин; волосы с волосистой части головы) 12 штаммов микромицет, фенотипически идентифицированных, как *Trichophyton rubrum.* Последующая валидация

результатов проведена при помощи метода MALDI-TOF MS.

Результаты и обсуждения. Масс-спектрометрический анализ в течение нескольких десятков минут позволил подтвердить принадлежность исследованных штаммов к роду *Trichophyton*, а также с высоким уровнем достоверностью (99,8%-99,9%) определить видовое разнообразие культур, первоначально фенотипически детектированных в виде *T. rubrum.* Среди исследованных методом MALDI-TOF MS 12 грибковых культур выявлены: *T. rubrum* - 7 штаммов, *T. interdigitale* -2 штамма и по одному штамму *T. tonsurans, T. mentagrophytes* и *T. violaceum.*

Заключение. MALDI-TOF масс-спектрометрия является современным высокотехнологичным экспрессным методом диагностики дерматофитий, эффективно дополняющим рутинные микологическое исследования, позволяющим провести высокоточную видовую идентификацию возбудителей поверхностных микозов и своевременно назначить адекватную противогрибковую терапию с учетом этиологии грибкового патогена.

Глава III

ПРОБЛЕМЫ КАНДИДОЗА В ОБЩЕМЕДИЦИНСКОЙ И СПЕЦИАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ

DOI: 10. 14427/amm.2026.xxviii.03

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ВЕРАПАМИЛА ПРИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ИНАКТИВАЦИИ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫХ ВИДОВ CANDIDA И EX-CANDIDA

Бирин М.С.[1], ГузенокК.Ю.[1] Игнатова Н.И.[2]

[1] *Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского*

[2] *Приволжский исследовательский медицинский университет*

Актуальность. Инфекции, вызываемые грибами рода *Candida* и недавно выделенными видами *ex-Candida*, представляют серьезную проблему для клинической практики. Широкое применение антимикотиков привело к появлению полирезистентных штаммов, а способность возбудителей формировать зрелые биопленки на поверхностях катетеров, имплантатов и слизистых оболочках многократно снижает эффективность стандартной терапии [1,2]. Особую тревогу вызывает распространение *Candidozyma auris (ex Candida auris)*, которая демонстрирует врожденную устойчивость ко многим классам препаратов и способна вызывать внутрибольничные вспышки [1]. В этой ситуации растет интерес к альтернативным подходам, не зависящим от классических механизмов лекарственной устойчивости. Одним из таких направлений является фотодинамическая инактивация (ФДИ), основанная на сочетанном применении фотосенсибилизатора, света определенной длины волны и кислорода, в результате которого образуются активные формы кислорода (АФК), разрушающие клеточные структуры микроорганизмов [2,3].

В качестве фотосенсибилизатора в работе использован Фотодитазин® - производное хлорина Е6, хорошо зарекомендовавшее себя в экспериментальных и клинических исследованиях. Препарат обладает высоким поглощением в красной области спектра (около 660 нм), что обеспечивает достаточную глубину проникновения света в ткани, и низкой фототоксичностью при местном применении. Ранее показана его эффективность в отношении планктонных форм различных видов *Candida* [7,8], однако сведения о действии на зрелые биопленки ограничены и указывают на недостаточную результативность моно-ФДИ [9,10]. Поскольку в клинической реальности большинство проблемных инфекций связано именно с биопленочной формой, поиск способов усиления фотодинамического эффекта приобрел актуальность.

Один из перспективных путей - комбинирование ФДИ с веществами, подавляющими защитные системы грибной клетки. В данной работе изучено влияние верапамила - блокатора кальциевых каналов L-типа, широко известного в кардиологии, но также обладающего способностью ингибировать эффлюксные насосы и модулировать кальциевый сигналинг у *Candida* [4,5]. Предполагается, что верапамил может повышать внутриклеточное накопление фотосенсибилизатора и ослаблять ответ клетки на окислительный стресс [5].

Цель исследования - оценить эффективность комбинации фотодитазина и верапамила против планктонных форм и 48-часовых биопленок полирезистентных штаммов пяти видов: *Candida albicans, Nakaseomyces glabratus (ex C. glabrata), Pichia kudriavzevii (ex C. krusei), Candidozyma auris (ex C. auris)* и *Candida parapsilosis.*

Материалы и методы. Использовали по одному полирезистентному штамму каждого вида из коллекции кафедры. Планктонные суспензии готовили в концентрации 10^7 КОЕ/мл (стандарт МакФарланда 0,5). Биопленки выращивали в 96-луночных планшетах в среде ДМЕМ при 37°С в течение 48 ч. Фотосенсибилизатор Фотодитазин® вносили до конечной концентрации 50 мг/л, темновую инкубацию проводили 15 мин. Облучали лазером 652 нм, 450 мВт, 10 мин. В опытных группах одновременно с фотодитазином добавляли верапамил 300 мг/л. Жизнеспособность планктонных форм оценивали высевом на агар Сабуро с подсчетом КОЕ. Для биопленок применяли флуоресцентную микроскопию с пропидием йодидом: после обработки биопленки окрашивали, визуализировали на микроскопе Leica и подсчитывали долю клеток с красной флуоресценцией (погибшие) относительно общего числа клеток. Статистический анализ - U-критерий Манна–Уитни в SPSS Statistics 26, различия считали значимыми при $p \leq 0{,}05$.

Результаты. Моно-ФДИ с фотодитазином полностью подавляла рост планктонных культур всех пяти видов - снижение жизнеспособности составило 6 $\log_{10}$ ($p<0{,}001$). В биопленках эффективность была существенно ниже. У *C.albicans* после обработки доля погибших клеток достигала 88%, тогда как у *P. kudriavzevii* и *C. parapsilosis* - лишь около 66%. Полной эрадикации биопленок не наблюдалось. Добавление верапамила радикально усиливало фотодинамический эффект. Комбинация фотодитазин + верапамил приводила к гибели практически всех клеток в биопленках всех исследованных видов (доля пропидий-положительных клеток >99,9%, что соответствует снижению жизнеспособности более чем на 6 $\log_{10}$). Микроскопия подтвердила тотальную красную флуоресценцию. Статистически значимых межвидовых различий в эффективности комбинации не обнаружено.

Обсуждение. Полученные данные подтверждают, что планктонные формы высокочувствительны к ФДИ с фотодитазином, тогда как биопленки обладают выраженной устойчивостью. Причины этого известны: матрикс биопленки ограничивает диффузию фотосенсибилизатора и кислорода, а клетки внутри нее находятся в разных метаболических состояниях, включая покоящиеся формы, менее уязвимые для АФК. Верапамил преодолевает эту устойчивость, вероятно, за счет двух механизмов. Во-первых, он ингибирует ABC-транспортеры (эффлюксные насосы), что увеличивает внутриклеточное накопление фотодитазина [4]. Во-вторых, блокирует кальциевые каналы HACS, нарушая кальциевый сигналинг и ослабляя антиоксидантную защиту клетки [5]. Сочетание этих эффектов создает условия для массивного

образования АФК внутри клетки и необратимого повреждения структур.

Заключение. Фотодитазин в монорежиме высокоэффективен против планктонных форм *Candida* и *ex-Candida*, но недостаточно активен в отношении зрелых биопленок. Добавление верапамила позволяет достичь фунгицидного эффекта (>6 $\log_{10}$) на биопленках всех исследованных видов. Комбинация фотодитазина и верапамила перспективна для разработки методов лечения рефрактерных кандидозов, особенно ассоциированных с биопленками и полирезистентностью.

Список литературы

1. Katsipoulaki M., Arendrup M.C. Candida albicans and Candida glabrata: global priority pathogens. Microbiol Mol Biol Rev. 2024. Vol. 88, № 2. e00021-23.
2. Ziental D., Mlynarczyk D.T., Czarczynska-Goslinska B. et all Photosensitizers Mediated Photodynamic Inactivation against Fungi. Nanomaterials. 2021. Vol. 11, № 11. P. 2883.
3. Dovigo L.N., Carmello J.C., Carvalho M.T. et all Photodynamic inactivation of clinical isolates of Candida using Photodithazine®. Biofouling. 2013. Vol. 29, № 9. P. 1057–1067.
4. Vega-Chacón Y., de Albuquerque M.C., Pavarina A.C. et all Verapamil inhibits efflux pumps in Candida albicans, exhibits synergism with fluconazole, and increases survival of Galleria mellonella. Virulence. 2021. Vol. 12, № 1. P. 231–243.
5. Scorzoni L., Menezes R.T., Pereira T.C. et all Antifungal and anti-biofilm effect of the calcium channel blocker verapamil on non-albicans Candida species. An Acad Bras Cienc. 2020. Vol. 92, № 4. e20200703.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ БАЙЕСОВСКИХ СТАТИСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Чесноков В.А.[1], Чеснокова М.Г.[2,3], Турчанинов Д.В.[3], Миронов А.Ю.[4,5]

[1] МЦ стоматология доктора Жеребцова, Омск
[2]Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ
[3] Омский государственный технический университет
[4] Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора
[5] ФНКЦ СМП и медицинских технологий ФМБА, Москва

Для принятия решения о диагнозе и составления плана лечения возникает необходимость поиска методов и развития технологий, которые помогут врачу использовать доступные данные эффективным образом [1]. Байесовские подходы позволяют при помощи субъективной меры условных вероятностей совместно использовать информационные данные в целях решения задачи дифференциальной диагностики. Представляет несомненный интерес развитие микотической колонизации зубных протезов, что является актуальной проблемой ортопедической стоматологии.

Цель: провести анализ информативности признаков у пациентов при применении полных съемных пластинчатых протезов, имеющих различную концентрацию грибов вида *Candida albicans* в полости рта.

Материалы и методы. Проводили стоматологической обследование пациентов, использующих съемные пластинчатые протезы и микологическое исследование биоматериала с видовой идентификацией культуры.

Результаты. Установлены характерные симптомы, признаки, факторы риска, фоновые заболевания при ортопедической реабилитации пациентов, определена вероятность их обнаружения и отношение правдоподобия при концентрации грибов вида *Candida albicans* в полости рта пациентов. Наиболее информативными симптомами (признаками), позволяющими с высокой вероятностью определить наличие грибов в биотопе слизистой оболочки полости рта являлись гиперемия слизистой оболочки (6,794); сухость слизистой оболочки рта (5,823); наличие налета на слизистой оболочке под протезом (3,777); наличие «заед» (2,571); налет на поверхности протеза (2,479); наличие налета на языке (1,983); частое применение антимикробных препаратов (АМП) (1,864); состояние слизистой оболочки полости рта по Суппле 2-го типа (1,731); пигментация поверхности протеза.

Заключение. Неудовлетворительное гигиеническое состояние полости рта обусловлено плохим уходом за ортопедическими конструкциями, остатками частиц пищи, являющихся субстратом жизнедеятельности микроорганизмов, неудовлетворительной фиксацией и стабилизацией съемных ортопедических конструкций, вызывают формирование дисбиотического сдвига полости рта, развитие микотической колонизации слизистой оболочки. Применение байесовской модели в стоматологической клинике позволит оптимизировать диагностический процесс за счет выявления лиц с отсутствием клинических

проявлений кандидозного стоматита при определении риска его формирования, рассчитанного компьютерной программой.

Список литературы

1. Чесноков В.А., Чеснокова М.Г., Миронов А.Ю., Турчанинов Д.В., Крига А.С. Байесовские подходы к определению кариесогенных стрептококков в зубной бляшке у детей с дистальной окклюзией при ортодонтическом лечении. Клиническая лабораторная диагностика. 2013; 8: 54-9.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ЛАЗЕРНОЙ МОДУЛЯЦИОННОЙ ИНТЕРФЕРЕНЦИОННОЙ МИКРОСКОПИИ ПРИ АНАЛИЗЕ БИОПЛЕНКИ ГРИБОВ CANDIDA БАЗИСНОЙ ПЛАСТМАССЫ

Чеснокова М.Г.[1,2], Чесноков В.А.[3], Миронов А.Ю.[4,5]

[1] Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ
[2] Омский государственный технический университет
[3] МЦ стоматология доктора Жеребцова, Омск
[4] Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора
[5] ФНКЦ СМП и медицинских технологий ФМБА, Москва

В настоящее время наблюдается значительный интерес к исследованию биопленок микроорганизмов, ассоциантов микробиоты биотопов организма человека, способных вызывать воспалительный процесс как в острой так и в хронической форме [1,2]. Литературные исследования свидетельствуют о существовании смешанных биопленок, которые дрожжеподобные грибы рода *Candida* образуют с представителями родов *Staphylococcus*, *Streptococcus, Pseudomonas* [3,4]. Согласно литературным данным, поверхностные структуры бактериально-грибковых ассоциаций принимают активное участие в процессе пленкообразования. Смешанные биопленки грибов *C. albicans* играют важную роль в развитии кандидозного стоматита у пациентов со съемными зубными протезами [5].

Основу метода модуляционной интерференционной микроскопии (МИМ) составляет принцип измерения локальных фаз промодулированной объектом световой волны. При высоком качестве пространственного разрешения проводится учет фаз и контроль поляризации [6,7].

Цель - провести анализ биопленки грибов *Candida* базисной пластмассы с применением метода лазерной модуляционной интерференционной микроскопии.

Материалы и методы исследования. Поверхности образцов пластмасс методом лазерной интерференционной микроскопии осуществляли с

применением лазерного интерференционного микроскопа МИМ340 (Россия). При исследовании образцов базисных пластмасс получены микрофотографии биопленки поверхности. На поверхности опытных образцов анализировали участки с массивным слоем образования биопленки. Проводили обработку топографии интерферограмм поверхности образцов в программах MIM Soft-3 и MIM Visualizer (фильтрация, статистическая обработка, 2D,3D визуализация).

Результаты исследований. Изучение биопленки грибов рода Candida на образцах базисных пластмасс позволило получить необходимые данные о структуре микрорельефа дифференцированной микологической биопленки. Определены параметры шероховатости микрорельефа участка биопленки на уровне отдельной линии профилограммы, уровня сечения профиля по базовой длине, оценивали характеристику комплекса показателей.

Анализ профилограммы вдоль выбранной линии 1 установил средний шаг неровностей профиля 530 нм, при этом доля неровностей профиля со значением 700 нм и менее составила на участке биопленки 100% те во всех случаях. Определение параметра средний шаг местных выступов профиля позволило определить средний показатель на исследуемом участке 650 нм при этом доля неровностей профиля со значением 700 и менее нм соответствовала на участке биопленки 81,8 % случаев . dX = 6,078 мкм , dY =-126.900 нм. *Rz* — сумма средних абсолютных значений высот пяти наибольших выступов профиля и глубин пяти наибольших впадин профиля в пределах базовой длины соответствовала 110.140 нм, наибольшая высота профиля -140 нм. Отклонения профиля от средней линии соответствовало среднему значению 25.74 нм, при этом 43,48% отклонений от профиля биопленки имели среднее значение от 35 и менее нм. Длина , отсекаемых на уровне сечения профиля. равнялась 1,7 мкм, также рассматривали соответствующие высотные параметры профиля.

Выводы: Определена топография поверхности образцов базисных пластмасс по комплексу параметров. Установлены параметры микрорельефа вдоль отдельно произвольно выбранных линий сечения. Определен характер плотности и размер дефектов базисной поверхности. Выявлено неоднородное строение биопленки, обусловленное различной плотностью и скоплением клеток по площади ее поверхности.

Заключение. Установлены структурные дифференцированные биопленки, формирование которых происходит с возникновения поверхностных агрегатов, развитие субпопуляций дрожжевых клеток, укрупнение возникших при клональном росте агрегатов микроколоний. Использование метода лазерной интерференционной микроскопии для изучения структурных особенностей микобиотической биопленки позволяет с высокой точностью измерять нанометровый рельеф ее поверхности и визуализировать минимальные отклонения профиля. Полученная информация представляет важную практическую ценность для

дальнейшей разработки эффективной терапии кандидозного стоматита.

Список литературы

1. Чеснокова М.Г., Чесноков В.А., Миронов А.Ю. Анализ уровня ортопедической реабилитации при изучении микробиома и оценке степени фиксации съемных пластиночных протезов. Клиническая лабораторная диагностика. 2022; 67(10): 588-593.
2. Verma D., Garg P., Dubey A. Insights into the human oral microbiome. Archives of Microbiology. 2018; 200 (4):525-540.
3. Shankar J. Food Habit Associated Mycobiota Composition and Their Impact on Human Health. Frontiers in Nutrition. 2021;.8: 1-8
4. Bamford C.V., d'Mello A., Nobbs A.H. et al. Streptococcus gordonii modulates Candida albicans biofilm formation through intergeneric communication. Infection and Immunity. 2009;77: 3696–3704
5. Vila T., Sultan A., Montelongo-Jauregui D., Jabra-Rizk M. Oral Candidiasis: A Disease of Opportunity. Journal of fungi. 2020;. 6 (15): 1-28.
6. Чеснокова М. Г. Чесноков В. А., Миронов А. Ю. Применение сканирующей электронной микроскопии с целью изучения биопленок Candida albicans на поверхности базисных пластмасс съемных ортопедических конструкций. Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64(5): 308-13.
7. Нефедова И.Ф., Россинская В.В. Применение метода интерференционной микроскопии для изучения структурных характеристик дермальных фибробластов в культуре. Альманах клинической медицины. 2018; 46(8): 778-783.

КАНДИДОЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИНСУЛЬТОМ НА ЭТАПЕ РАННЕЙ РЕАБИЛИТАЦИИ: ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ

Файзуллина Е.В., Малиновская Е.Ю.

Казанский (Приволжский) Федеральный университет, Казань

СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург

Аннотация. Кандидозная инфекция кожи является достаточно частым осложнением у пациентов, связанным с обездвиженностью, нарушением иннервации, недержанием мочи, тазовыми расстройствами. Организация медицинской помощи тяжелым больным в современных условиях требует проведения четкой координации деятельности персонала (мультидисциплинарной команды) при проведении диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, инсульт, парез, реабилитационная медицина.

Цель и задачи исследования. Предложить рекомендации организационного характера, направленные на улучшение диагностики и лечения поверхностных микозов кожи кандидозной этиологии пациентов неврологического профиля в острой фазе на этапе ранней реабилитации.

Материалы и методы исследования. Обследовано 90 пациентов, из них 44 мужчины и 46 женщин, с нарушением мозгового кровообращения, получавших лечение в специализированном отделении многопрофильной больницы. Средний возраст больных составил 61,4 года (от 48 до 77 лет). Среди них ОНМК по ишемическому типу выявлено у 30 человек, по геморрагическому типу – у 30 человек. С полиневропатиями -15 больных, миастенией -15 человек. У всех включенных в исследование пациентов имелось поражение крупных складок (паховых, межягодичных, подмышечных), под молочными железами, в зоне промежности.

Результаты. В клинической картине у всех больных с неврологическими заболеваниями преобладали типичные очаги в виде ярко-красного цвета поверхностных эрозий с мелкими пустулами по периферии («сателлитные» очаги); результаты при микроскопическом исследовании выявили нити псевдомицелия, в посевах преобладали (в 95,0 % случаев ($P<0,05$) грибы Candida Albicans.

Медикаментозная терапия кожных эксфолиаций подбиралась индивидуально: кремы с клотримазолом, кетоконазолом, сертаконазолом, эконазолом. При обширном поражении (вовлеченности крупных складок – более 3 «зон»), назначался флуконазол 100 – 200 мг/сут 7-14 дней. При взаимодействии с антикоагулянтами отмечено усиление терапевтического эффекта антимикотических топических препаратов и системного

флуконазола при лечении варфарином – у 29 пациентов, и отсутствие значимого взаимодействия антимикотиков у пациентов с инсультом, получающих ривароксабан (30 больных) и апиксабан – у 31 человека.

В тактическом и организационном плане представляется необходимым проведение дифференциальной диагностики (при подозрении на интертриго – отсутствие четких сателлитов, отрицательная микроскопия, бактериальная опрелость – мокнутие и гнойные корки, псориаз складок – анамнез, четкие границы, серебристые чешуйки – пересмотр топической терапии). При отсутствии улучшения через 7 дней местного противогрибкового лечения, распространение на новые участки, появление системных симптомов (лихорадка) – у 8 иммунокомпрометированных пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, получавших варфарин и диссеминации кандидозного процесса – парентеральное назначение флуконазола.

Выводы. В организационном плане координация деятельности мультидисциплинарной команды при проведении диагностических и лечебных мероприятий является залогом успешности ранней реабилитации неврологических коморбидных больных.

ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ УРОГЕНИТАЛЬНЫМ КАНДИДОЗОМ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН ЗА 10-ЛЕТНИЙ ПЕРИОД (2016-2025 ГГ.)

Габасова М.К., Суханбердиева З.М., Тонконогова Н.В., Касенова О.В., Жумабекова А.Ж., Джусупгалиева М.Х.
Казахский НЦ дерматологии и инфекционных заболеваний, Алма-Ата

Урогенитальный кандидоз является одной из наиболее актуальных проблем клинической медицины. Высокая социальная значимость его обусловлена широкой распространенностью, склонностью к рецидивирующему течению, что ухудшает качество жизни пациентов.

По данным исследователей за последние десятилетия частота вагинального кандидоза почти удвоилась и составляет 30-45% случаев среди всех инфекционных поражений данной локализации.

Для оценки динамики заболеваемости урогенитального кандидоза в Республике Казахстан в 2025 году выполнен анализ данных за 10-летний период с 2016-2025 гг. В анализе учитывались случаи, выявленные при непосредственном обращении пациентов, подтвержденные лабораторными методами.

Анализ динамики заболеваемости урогенитального кандидоза на протяжении 10-летнего периода времени характеризовался сменой этапов подъема и, соответственно, спада, следовавших один за другим.

В начальном периоде с 2016-2018 гг. регистрировался умеренный рост с 27,7 на 100 тыс. населения в 2016 году до 29,1 – в 2017, который сменился резким подъемом в 2018 году до 40,3 на 100 тыс. населения. После пика заболеваемости в 2018 году отмечено существенное снижение, достигнув самого низкого показателя – 25,8 к 2020 году, что, возможно, связано с введением карантинных мер в период пандемии. С 2021 года вновь наблюдается интенсивный рост – показатель составил 37,6 на 100 тыс. населения в 2021 году и к 2022 году приведший к самому высокому уровню за весь исследуемый период - 49,5 на 100 тыс. населения. В 2023 году – резкое снижение до 18,4, вновь рост до 27,1 – в 2024 году и снижение до 23,4 в 2025 году.

В региональном разрезе наиболее высокий уровень заболеваемости урогенитальным кандидозом в 2025 году зарегистрирован в г. Шымкенте, где интенсивный показатель превышал республиканский в 5,1 раза, составив 119,9 на 100 тыс. населения. Высокие показатели, в разы превышающие республиканский уровень отмечены в г. Алматы (59,7) и Кызылординской области (57,8) - в 2,6 и 2,5 раза, соответственно. Выше республиканского показателя заболеваемость в Восточно-Казахстанской (28,0) и Актюбинской (26,5) областях.

Наилучшая ситуация по заболеваемости урогенитальным кандидозом в Павлодарской области, где показатель отмечен на уровне 0,4 на 100 тыс. населения; низкие показатели регистрировались в Северо-Казахстанской области (0,6), г. Астане (0,7), Карагандинской области (0,8).

Анализ динамики заболеваемости урогенитальным кандидозом в РК за 10-летний период демонстрирует выраженную нестабильность показателей с чередованием резких подъемов и спадов. Несмотря на максимальные значения в середине исследуемого периода к 2025 году показатель ниже такового в точке отсчета.

ВИДОВОЕ РАЗНООБРАЗИЕ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИМИКОТИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТАМ КЛИНИЧЕСКИХ ИЗОЛЯТОВ *CANDIDA SPP.*

Григорьев П.А.[1], Нигматуллина А.Р.[1], Каменева О.А.[2], Куфтырев Д.М.[2], Косякова К.Г.[1,2]

[1]СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

[2]Детская городская больница №22, Санкт-Петербург

Инвазивные и неинвазивные кандидозы остаются одной из наиболее актуальных проблем современной клинической микробиологии и инфектологии. Грибы рода Candida входят в число ведущих условно-патогенных микроорганизмов, вызывающих как поверхностные поражения кожи и слизистых оболочек, так и диссеминированные формы с высокой

летальностью, особенно у иммунокомпрометированных пациентов, больных отделений реанимации и интенсивной терапии, онкологических и послеоперационных больных. Наряду с *Candida albicans*, традиционно доминирующим видом, все большее клиническое значение приобретают и другие виды, такие как *Candida glabrata*, *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei)*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis, Kluyveromyces marxianus (Candida kefyr)* и другие. Особую тревогу вызывает рост резистентности к антимикотическим препаратам, в том числе к азолам - наиболее широко применяемым в клинической практике.

Целью исследования являлся анализ видового спектра и чувствительности к антимикотическим препаратам клинических изолятов *Candida* spp., выделенных в 1 квартале 2026 года в централизованной лаборатории Санкт-Петербурга.

Материалы и методы. Грибы рода *Candida* **б**ыли выделены на стандартных питательных средах, идентифицированы до вида методом матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации с времяпролетной масс-спектрометрией (MALDI-TOF) на анализаторе Bruker Microflex LT (Германия). Чувствительность к антимикотическим средствам определяли по клиническим рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам Версия 2025-01» с использованием диско-диффузионного метода и методом минимальной подавляющей концентрации для особых клинических случаев.

Результаты и их обсуждение. За анализируемый период из различных видов клинического материала выделено 12 681 штамм микроорганизмов, из которых грибы рода *Candida* составили 1 196 изолята (9,4% от общего числа). Видовой спектр представлен преимущественно *C. albicans* – 1023 изолятов. Среди других видов преимущественно выделялись *P. kudriavzevii* (52 изолята), *C. tropicalis* (40 изолятов), *C. glabrata* (39 изолятов) и *C parapsilosis* (17 изолятов), *C. orthopsilosis* (2 изолята), *C. dubliniensis* (19 изолятов), *K. marxianus* (4 изолята). Доминирование *C. albicans* **с**огласуется с данными международных

эпидемиологических исследований, согласно которым этот вид является наиболее распространенным возбудителем кандидозов, вызывая около 40% инфекций. [1]

Наибольшее количество изолятов *Candida* spp. выделено из мокроты (817 изолятов), из отделяемого мочеполовых органов выделено 153 изолята, из мочи – 69 изолятов, из кала 62 изолята, из мазков слизистой ротоглотки – 23 изолята, из гнойное отделяемое брюшной полости – 15 изолятов, из соскобов кожи и крови – 2 и 1 изолята соответственно. При этом *C. albicans* преобладала во всех видах патологического материала.

Среди 245 протестированных штаммов *C. albicans* чувствительными были: к флуконазолу – 95,1%, вориконазолу – 93,3% штаммов. Среди 100 штаммов видов *Candida non-albicans* большинство штаммов были чувствительны к вориконазолу за исключением 1 изолята C. tropicalis и 1 изолята P. kudriavzevii. Чувствительными к флуконазолу были 70,0% штаммов видов *Candida non-albicans,* наибольшая доля резистентных штаммов выявлена среди *P. kudriavzevii* (18 резистентных из 25 штаммов), *C.* tropicalis (3 из 27 штаммов), *Pichia cactophila* (5 из 6 штаммов), *Pichia norvegensis* (2 из 2 штаммов).

При определении чувствительности методом МПК все 5 исследованных штаммов *C. albicans* были чувствительны к протестированным препаратам (флуконазолу, вориконазолу, флуцитозину, каспофунгину, микафунгину). Среди 5 изолятов *P. kudriavzevii* устойчивостью к амфотерицину В и флуцитозину обладал 1 изолят, дозозависимой чувствительностью к каспофунгину и микафунгину – 1 изолят, к амфотерицину В – 2 изолята, к флуцитозину – 3 изолята.

Проведенный анализ антимикотической резистентности клинических изолятов *Candida spp.* демонстрирует выраженную видовую вариабельность профилей чувствительности. *C. albicans*, являясь доминирующим видом, сохраняет высокую чувствительность к большинству антимикотиков, однако выявленная резистентность к азолам требует клинического внимания. Резистентность *C. tropicalis* к флуконазолу соответствует наблюдениям, связывающим этот феномен с мутациями в гене *ERG11*, кодирующем lanosterol-1,4a-деметилазу - мишень азолов [1].

Наибольшую настороженность вызывают *P. kudriavzevii* и другие виды грибов рода *Pichia*, у которых отмечена резистентность к вориконазолу и амфотерицину В, что согласуется с литературными данными о природной устойчивости этого рода к флуконазолу и сниженной чувствительности к амфотерицину В [2]. Важно отметить, что эхинокандины сохраняют абсолютную активность в отношении протестированных штаммов, что подтверждает их статус препаратов выбора при инфекциях, вызванных резистентными к азолам штаммами *Candida* [3].

Клиническая значимость и особенности диагностики инфекций, вызванных грибами рода *Candida* описаны в современной отечественной и зарубежной литературе [3], [4]. Особый интерес, в том числе вследствие недостаточно изученного

патогенеза и определенных трудностей в диагностике, представляют такие виды, как *Candidozyma auris* (*Candida auris)* [6], [7]. Несмотря на то, что в отчетном периоде *C.* auris в пробах биологического материала нами выделена не была, однако диагностические возможности централизованной бактериологической лаборатории позволяют идентифицировать данный микроорганизм при использовании стандартных диагностических процедур, что подтверждает факт выделения данного микроорганизма из мочи пациента в предыдущий период.

Вывод. Высокая частота обнаружения *Candida* spp. (9,4% в структуре бактериальных и грибковых изолятов из клинического материала) свидетельствует о важности проведения регулярного локального микробиологического мониторинга для своевременного выявления закономерностей изменения видового спектра и уровня резистентности *Candida* spp. Появление новых видов и изменение таксономии данных патогенов требуют не только высокой точности выполнения исследований, но и оптимизации диагностического процесса с учетом данных современной научной литературы и нормативной документации.

Список литературы

1. Chitharagi VB, Gowthami S, Sumana MN, Rao MR, Sowmya GS, Maheshwarappa YD. Fluconazole resistance among *Candida* species with special emphasis on *ERG11* gene mutations among *Candida tropicalis*. Front Fungal Biol. 2026;6:1695271. DOI: 10.3389/ffunb.2025.1695271
2. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Nagy E, Dobiasova S, et al. *Candida krusei*, a multidrug-resistant opportunistic fungal pathogen: geographic and temporal trends from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program, 2001 to 2005. J Clin Microbiol. 2008;46(2):515-521. DOI: 10.1128/JCM.01915-07
3. Wiederhold NP. Echinocandin resistance in *Candida* species: a review of recent developments. Curr Infect Dis Rep. 2016;18(12):42. DOI: 10.1007/s11908-016-0549-2
4. Елинов Н.П., Васильева Н.В., Степанова А.А., Чилина Г.А. Candida. Кандидозы. Лабораторная диагностика. СПб.: Коста, 2010. 224 с.
5. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.Б. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение. М.: Триада, 2001. 472 с.
6. Босак И.А., Выборнова И.В., Чилина Г.А. и соавт. Вирулентность и особенности патогенеза диссеминированного кандидоза, обусловленного штаммами *Candida auris* с различной фосфолипазной активностью, в экспериментальной модели. Проблемы медицинской микологии. 2023. №4. С.52-58.
7. Оганесян Э.Г., Гордеева С.А., Тараскина А.Е. и соавт. К вопросу о проблемах идентификации Candida auris // Проблемы медицинской микологии. 2022. №3. С.54-61.

МИКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОБИОТЫ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА И ДЕСНЫ В ПРОЦЕССЕ ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Гришаева К.А.[1], Самусенков В.О.[1], Лалиева З.Э.[2], Царева Т.В.[2], Ипполитов Е.В.[2]

[1] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

[2] Российский университет медицины Минздрава России, Москва

В настоящее время весьма очевидным является тот факт, что все больше пациентов различных возрастов нуждаются в ортодонтической помощи. Зубочелюстные аномалии имеют высокую распространенность на территории Российской Федерации. Анализ отечественной и зарубежной научной литературы свидетельствует об отсутствии положительной динамики в улучшении данного вопроса [1]. Большинство зубочелюстных аномалий подлежит ортодонтической коррекции с использованием несъемной техники брекет-системы. В среднем, ортодонтическое лечение занимает период около 2 лет, и в это время же около 50 % пациентов имеют некоторые клинические проявления, как в виде сопутствующих воспалительных процессов слизистой оболочки рта и десен (гингивит, пародонтит), так и появления белых пятен на зубах [2]. Зубочелюстные аномалии обычно сопряжены с другими врожденными факторами, влияющими на гомеостаз организма и состояние слизистой оболочки рта, что определяет высокую вероятность развития осложнений при проведении ортодонтического лечения, прежде всего, воспалительного характера, связанных с нарушением орального микробиоценоза [3,4].

Цель исследования. Установить изменения количественного и качественного состава бактериального и грибкового компонентов микробиоценоза слизистой оболочки рта в области установленной несъемной аппаратуры с применением миниимплантатов у пациентов в различные периоды ортодонтического лечения.

Материалы и методы. Для решения поставленной задачи обследовано и проведено ортодонтическое лечение 40 человек в возрасте от 18 до 44 лет, из которых по критериям включения/невключения отобрано 32 пациента. Все эти пациенты имели в анамнезе патологии окклюзии, зубочелюстные аномалии и нуждались в ортодонтическом лечении с использованием несъемной техники лигатурной вестибулярной металлической брекет-системы (ОС Orthodontics, США). До проведения ортодонтического лечения все пациенты проходили санацию у стоматолога-терапевта, а также при необходимости удаление зубов «мудрости» или зачатков «зубов мудрости» при дефиците места для их прорезывания, либо в целях предупреждения рецидива по окончании ортодонтического лечения. Для профилактики возможного

развития гингивита или рецидива пародонтита всем пациентам проводили профессиональную гигиену полости рта перед началом ортодонтического лечения, включающая в себя удаление твердых и мягких зубных отложений, полировку корневой части зубов. Оценка микробиоценоза проводилась в области предполагаемого расположения брекетов у пациентов до начала ортодонтического лечения, в области расположения брекетов у пациентов в период адаптации к несъемной аппаратуре (через 1 месяц после фиксации аппаратуры), а также в период активного лечения (через 6 месяцев после фиксации несъемной аппаратуры). Выполняли количественные посевы материала десневой борозды для традиционного культурального исследования на 5% кровяном агаре с гемином. Для выделения грибов использовали селективные и хромогенные среды HimediaLtdLabs (Индия). Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.8 ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели результатов ортодонтического лечения в динамике определяли по Манну-Уитни (за достоверные значения принимали величину $p \leq 0,05$).

Результаты. Значение микробного числа (бактериальная обсемененность) до установки несъемной ортодонтической техники составило $10^5 \pm 10^2$ КОЕ/мл в фазу адаптации - $10^7 \pm 10^2$ КОЕ/мл при $p \leq 0,05$; в период активного ортодонтического лечения $10^5 \pm 10^2$ КОЕ/мл при $p < 0,05$. По данным выделения дрожжевых грибов также наблюдали существенное увеличение количества в период адаптации до $10^5 \pm 10^2$ КОЕ/мл, а затем – тенденцию к снижению до $10^3 \pm 10^2$ КОЕ/мл (табл. 1).

Таблица 1. **Средняя величина микробной обсемененности слизистой оболочки рта (КОЕ/мл) до установки несъемной ортодонтической техники, в фазу адаптации и в период активного ортодонтического лечения у пациентов с исходно нормальным состоянием тканей пародонта (n=32)**

Микробное число	До установки несъемной аппаратуры	Период адаптации (1 месяц)	Период активного ортодонтического лечения
М бактерий	$10^5 \pm 10^2$	$10^7 \pm 10^2$	$10^5 \pm 10^2$
Р	-	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$
М грибов	$10^2 \pm 10^2$	$10^5 \pm 10^2$	$10^3 \pm 10^2$
Р	-	$\leq 0,05$	$>0,05$

Более показательными были изменения качественного состава оральной микробиоты (табл. 2). При исходном исследовании частота выявления стабилизирующей микрофлоры (*S. sanguis, S. oralis, A. naeslundii, Corynebacterium spp., Veillonellla spp*.) составила 81,25%, пародонтопатогенной микрофлоры (*P. gingivalis, P. intermedia, P. micros, S. intermedius, Fusobacterium spp.*) - 18,75%. В период адаптации частота выявления стабилизирующей микрофлоры со-

ставляла 56,25%, а частота выявления пародонтопатогенов увеличивалась до 43,75%. В фазу активного ортодонтического лечения наблюдалось некоторое уменьшение частоты выявления пародонтопатогенных бактерий до 40,96%, а частота выявления стабилизирующей микрофлоры составляла 59,04%. При анализе результатов идентификации выделенных штаммов дрожжевых грибов наблюдались схожие тенденции. Через 1 месяц отмечалась высокая частота (28,13%) и максимальное разнообразие дрожжевых грибов. На долю основного вида *C. albicans* приходилось 6 штаммов (18,75%), и по одному штамму – *C. krusei (*по новой номенклатуре - *Pichia kudriavzevii) , C. glabrata (Nakaseomyces glabrata),* а также *C. utilis* (3,13%). В последующий период сохранялось выделение доминирующего вида *C. albicans* (5 штаммов) и по одному штамму - *C. krusei* и *C. glabrata*.

Таблица 2. **Сравнительная частота выделения основных групп бактерий и грибов (%) со слизистой оболочки рта до установки несъемной ортодонтической техники, в фазу адаптации и в период активного ортодонтического лечения у пациентов с исходно нормальным состоянием тканей пародонта (n=32)**

Основные группы микроорганизмов	До установки есъемной аппаратуры	Период адаптации (1 месяц)	Период активного ортодонтического лечения
Стабилизирующие виды бактерий (суммарно)	81,25 (n=26)	56,25 * (n=18)	59,38 (n=19)
Пародонтопатогенные виды бактерий (суммарно)	18,75 (n=6)	43,75 ** (n=14)	40,63 (n=13)
Дрожжевые грибы (суммарно)	6,25 (n=2)	28,13 ** (n=9)	21,88 (n=7)

Представленные в таблицах данные наглядно демонстрируют, что в период адаптации ортодонтического пациента к несъемной брекет-системе микробная обсемененность слизистой оболочки рта возрастает на два порядка ($p \leq 0,05$), а в период активного ортодонтического лечения снижается до нормальных величин. С другой стороны, качественные изменения состава, как микробиоты, так и микобиоты оказались не столь позитивны. Ранее коллективом зарубежных авторов установлено, что при использовании ортодонтической техники в полости рта значительно увеличивается количество *S. mutans* и *Lactobacillus spp.,* а также частота выделения пародонтопатогенных грамотрицательных бактерий [5], что подтверждается результатами нашего исследования. В частности, ряд авторов указывает на значительное увеличение грамотрицательных бактерий, а также дрожжевых грибов кандида, соответственно, через 3 и 6 месяцев с момента установки вестибулярной металлической брекет-системы, с последующим снижением

этих показателей через полгода и год. [4,5]. Особое внимание в данные сроки следует уделять выделению основных пародонтопатогенных видов (*A. actinomycetemcomitans и P. gingivalis*), а также представителям дрожжевых грибов рода *Candida* [6,7].

Заключение.

1. В ходе клинико-лабораторного исследования установлено, что видовой и количественный состав микробиоценоза рта в различные этапы ортодонтического лечения имеет характерные динамические отличия, касающиеся состава бактериальных ассоциаций и микобиоты.

2. Основными тенденциями являлись увеличение частоты выделения и количества агрессивных пародонтопатогенных видов бактерий и дрожжевых грибов рода *Candida*.

3. В контрольные сроки исследования (через 1 месяц периода адаптации, после установки брекет-систем на имплантатах), помимо часто встречающегося вида *C. albicans*, выделяли более редкие виды – *C. krusei C. glabrata, C. utilis.*

Список литературы

1. Симакова А.А., Горбатова Л.Н., Горбатова М.А., [и др.]. Распространенность зубочелюстных аномалий у взрослого населения России и стран бывшего СССР: систематический обзор . Ортодонтия. 2022. №4. С. 6-11.
2. Белоусова А.В., Емелина Г.В., Смольянинов С.И., [и др.]. Влияние несъемных ортопедических конструкций на здоровье пародонта . Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2020. №12. С.167-169.
3. Shukla C., Maurya R., Singh V., [et al.]. Evaluation of role of fixed orthodontics in changing oral ecological flora of opportunistic microbes in children and adolescent . J Indian Soc Pedod Prev Dent. 2017;35 (1):34–40.
4. Царев В.Н., Николаева Е.Н., Ипполитов Е.В. Пародонтопатогенные бактерии – ведущий фактор возникновения и развития пародонтита . Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2017. Т.94. №5. С.101-112.
5. Hernández-Solís S.E., Rueda-Gordillo F., Flota-Alcocer A.D. et al. Influence of orthodontic appliances on the occurrence of Candida spp. in the oral cavity. . Rev Chilena Infectol. 2016;33(3):293–297.
6. Матлаева А.С. Клинические и микробиологические особенности изменений тканей и органов полости рта на этапах лечения несъемной ортодонтической аппаратурой: Автореф. дисс....канд. мед. наук. Тверь, 2015, 24с.
7. Самусенков В.О., Царев В.Н., Ипполитов Е.В. и др. Результаты клинико-лабораторных исследований при комплексном лечении хронического пародонтита легкой степени с использованием фотодинамической терапии . Стоматология для всех. 2021. № 2. С.38-41.

CANDIDOZYMA AURIS. АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К АНТИФУНГАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

Иванова Л.В., Волкова С.В., Перевозчикова В.И.
НМИЦ им. В.А. Алмазова МЗ РФ, Санкт- Петербург

Введение

Для современного здравоохранения серьезной проблемой остается появление возбудителей инфекционных заболеваний с антимикробной резистентностью. *Candidozyma* (ранее *Candida*) *auris* - это новый патогенный микромицет, который появился около пятнадцати лет назад и быстро распространяется по всему миру. [1,2,3] В 2022 году Всемирная организация здравоохранения определила вид *C. auris,* как один из четырех приоритетных грибковых патогенов человека, требующих всемерного изучения и эпидемиологического контроля. [4,5,6] Это связано с тем, что обладая пластичным геном, *C. auris* довольно быстро приобретает устойчивость к основным группам противогрибковых препаратов, вплоть до формирования панрезистентности. [8,9] Это ограничивает возможности терапии вызываемых им инфекций, а при развитии инвазивного кандидоза, наблюдается высокий уровень госпитальной летальности от 35 до 78%.[10,11,12] Кроме того, *C. auris* выявляется преимущественно в медицинских учреждениях стационарного типа. Микромицет способен длительно колонизировать пациентов(74,6%), медперсонал(5%) и больничную среду, вызывая вспышки внутрибольничных инфекций. [13]

Цель настоящего исследования: анализ частоты встречаемости и чувствительности к антифунгальным препаратам *C. auris*, выделенного из значимых биосубстратов (кровь, спинномозговая жидкость, БАЛ, отделяемое раны, моча) у пациентов отделений многопрофильного медицинского стационара в Санкт-Петербурге.

Материалы и методы

При обследовании больных отделений ОРИТ, хирургического и неврологического профиля, с клиническими признаками кандидоза, проводили микробиологическое исследование таких биосубстратов, как кровь, бронхоальвеолярный лаваж, мокрота, раневое отделяемое, спинномозговая жидкость и моча. Для выделения грибов *C. auris* выполнялся прямой посев биологического материала на плотную среду Сабуро с 2% глюкозой в присутствии антибиотиков. Чашки инкубировали в течение 48 часов при 37° С. Для получения гемокультур, образцы крови засевали в коммерческие флаконы для автоматических систем инкубации. Видовую принадлежность выделенных культур определяли с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии на приборе MicroFlex (Bruker, Германия) и сравнивали

полученные спектры с базой данных MALDI Biotyper. [14] Чувствительность культур к антимикотикам системного действия (амфотерицину В, флуконазолу, итраконазолу, вориконазолу, позаконазолу, анидулофунгину, микафунгину, каспофунгину, флуцитозину) определяли и оценивали с использованием метода серийных разведений с учетом требований CDC, EUCAST, CLSI и отечественных клинических рекомендаций. [15,16,17]

Результаты

Впервые в нашем стационаре штаммы *C. auris* были выделены из мокроты и мочи у двух пациентов нейрохирургического профиля в 2019 и 2020 годах. В последующие пять лет наблюдения (2021-2025 гг.) отмечается рост числа изолятов *C. auris*, выделенных из биосубстратов пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), хирургического и неврологического профиля. По данным мониторинга микрофлоры за 2025 год количество штаммов *C. auris* составило около 2% от всех выделенных грибов рода *Candida.*

Возраст пациентов варьировался в широком диапазоне – от 19 до 89 лет. Это свидетельствует о том, что *C. auris* способен колонизировать или вызывать инфекцию у людей разных возрастных групп. Отмечается выраженное преобладание мужского пола в структуре заболеваемости, связанной с *C. auris* – 80% случаев приходилось на мужчин, тогда как у женщин микромицет высевался в 20% случаев.

Наиболее часто *C. auris* выделялся из мочи (60%). Также значительное количество изолятов было получено: из дыхательных путей (мокрота, трахеостома, отделяемое носоглотки, бронхоальвеолярный лаваж) – 10%; раневого отделяемого – 14%; крови – 9%; спинномозговой жидкости – 7%. Инвазивный кандидоз был диагностирован в 16% случаев.

Результаты тестирования чувствительности показали, что лишь 19% изолятов оказались чувствительны ко всем основным группам антимикотиков (триазолы, полиены, эхинокандины). Подавляющее большинство штаммов – 81% – продемонстрировали устойчивость к одному или нескольким препаратам, что значительно усложняет выбор противогрибковых препаратов для проведения эффективной терапии.

Среди резистентных штаммов наблюдалась устойчивость *C. auris* к флуконазолу, вориконазолу, амфотерицину В и каспофунгину. Так, 80% резистентных изолятов были устойчивы к флуконазолу – одному из наиболее часто используемых триазолов; 29% изолятов были устойчивы к вориконазолу из группы триазолов; 32% изолятов проявили резистентность к амфотерицину В, представителю группы полиенов; 3% изолятов оказались не чувствительны к каспофунгину, препарату из группы эхинокандинов. К двум другим эхинокандинам (анидулофунгину и микофунгину), триазолам

(итраконазол и позаконазол) и флуцитозину все изоляты *C. auris* были чувствительны.

Выявлено наличие штаммов *C. auris*, устойчивых к нескольким группам противогрибковых препаратов. 29 % протестированных изолятов были устойчивы к двум и трем группам антифунгальных препаратов. Из них: 87% штаммов были одновременно устойчивы к триазолам (флуконазол) и полиенам (амфотерицин В). В 26% случаев наблюдалась устойчивость к двум триазолам (флуконазол и вориконазол), а в сочетании с устойчивостью к амфотерицину В у 4%. Один устойчивый штамм *C.auris* (3%) оказался полирезистентным, демонстрируя устойчивость к трем группам антимикотиков: триазолам (флуконазол), эхинокандинам (каспофунгин) и полиенам (амфотерицин В).

Обсуждение.

Данное исследование продемонстрировало неуклонный и тревожный рост случаев выделения *C. auris*. из биологического материала пациентов многопрофильного стационара за последние пять лет наблюдения. Этот патоген способен длительно сохраняться на коже пациентов и медицинского персонала, объектах больничной среды и оборудование, что способствует возникновению вспышек внутрибольничных инфекций. [13,14] Особую обеспокоенность вызывает тот факт, что микромицет стал чаще выявляться у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), хирургических и неврологических отделений. Эти группы пациентов, как правило, имеют ослабленный иммунитет и подвержены более высокому риску развития инвазивных инфекций.

Штаммы *C. auris* обычно демонстрируют устойчивость к нескольким классам противогрибковых препаратов. Известно, что более 90% изолятов *C. auris* устойчивы к флуконазолу, от 30 до 50% устойчивы к амфотерицину В и примерно 5-7% демонстрируют устойчивость к эхинокандинам. [3,17] В нашем исследовании *C. auris* оказался более чувствителен к флуканазолу, сопоставимо устойчив к амфотерицину В и эхинокандинам. Однако обращает на себя внимание формирование устойчивости микромицета сразу к нескольким группам противогрибковых препаратов, что сужает арсенал используемых в лечении инфекции средств и влияет на эффективность проводимой терапии, а как следствие возможна высокая летальность у пациентов группы риска. Кроме того, бесконтрольное использование антимикробных средств, особенно в субклинических дозах, усиливает селективное давление на микромицеты и ведет к появлению резистентных штаммов, в том числе и полирезистентных, что еще больше усугубляет проблему.

Таким образом, неуклонный рост числа изолятов *C. auris*, их выявление в различных отделениях стационара, а также высокая доля резистентных

штаммов требуют комплексного реагирования. Взаимодействие клинических подразделений, диагностической лаборатории, эпидемиологических и фармакологических служб стационара необходимы для корректного ведения пациентов с *C. auris* с учетом степени резистентности выделенных штаммов и проведение эффективных мер инфекционного контроля препятствующих возникновению нозокомиальных вспышек.

Выводы.

Возникновение и рост нозокомиальных инфекций связанных с *C. auris* приводит к необходимости искать эффективные варианты лечения и подходы к эпидемическому контролю, а именно:

необходимо продолжить мониторинг *C. auris,* позволяющий оценить распространенность патогена в стационаре, уделяя особое внимание выявлению случаев инфекции и колонизации *C. auris,* в том числе медицинских работников и объектов больничной среды, а также чувствительности микромицета к противогрибковым препаратам и антисептикам;

профилактика вспышек внутрибольничных инфекций с участием *C. auris* должна включать отслеживание возможных путей передачи инфекции и проведение адекватных эпидемиологических мероприятий в лечебных учреждениях;

важна оптимизация терапевтических подходов ведения пациентов с инвазивным кандидозом. Клиницистам необходимо быть осведомленными о высокой резистентности *C. auris* и использовать эмпирическую терапию с учетом локальных данных о чувствительности, а также проводить своевременную коррекцию лечения на основе результатов микробиологических исследований.

Список литературы

1. Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H. Candida auris sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. Microbiol Immunol. 2009; 5 3(1):41-44.
2. Ahmad S, Alfouzan W. Candida auris: Epidemiology, Diagnosis, Pathogenesis, Antifungal Susceptibility, and Infection Control Measures to Combat the Spread of Infections in Healthcare Facilities. Microorganisms, 2021; 9(4): 807.
3. da Silva KJG, Lucini F, Dos Santo RAC, et al. How does antifungal resistance vary in Candida (Candidozyma) auris and its clades? Quantitative and qualitative analyses and their Clinical implications. Clin Microbiol Infect 2025; 31(7): 1146-1156.
4. Bhargava A, Klamer K, Sharma M, Ortiz D, Saravolatz L. Candida auris: A Continuing Threat. Microorganisms 2025; 13(3): 652.
5. Fisher M. C., Denning D. W. The WHO fungal priority pathogens list as a game-changer. Nat. Rev. Microbiol.2023; 21:211–212.
6. Shor E, Perlin DS, Kontoyiannis DP. Tolerance and heteroresistance to echinocandins in Candida auris: conceptual issues, clinical implications, and outstanding questions.

MSphere 2025; 10(5): e0016125.
7. Burki T. WHO publish fungal priority pathogens list. Lancet Microbe. 2023; 4: e74.
8. Kim JS, Cha H, Bahn YS. Comprehensive Overview of Candida auris: An Emerging Multidrug Resistant Fungal Pathogen. J Microbiol Biotechnol. 2024; 34(7): 1365-1375.
9. Chen XF, Zhang H, Liu LL, et al. Genome-wide analysis of in vivo-evolved Candida auris reveals multidrug- resistance mechanisms. Mycopathologia. 2024; 189(3): 35.
10. Kim H Y, Nguyen T A, Kidd S, et al. Candida auris-a systematic review to inform the world health organization fungal priority pathogens list. Medical mycology. 2024; 62(6): myae042.
11. De Gaetano S, Midiri A, Mancuso G, Avola MG, Biondo C. Candida auris Outbreaks: Current Status and Future Perspectives. Microorganisms. 2024; 12(5): 927.
12. Barantsevich NE, Vetokhina AV, Ayushinova NI, Orlova OE, Barantsevich EP. Candida auris bloodstream infections in Russia. Antibiotics. 2020. T. 9(9): 1-11.
13. Omardien S, Teska P. Skin and hard surface disinfection against Candida auris - What we know today. Front Med (Lausanne). 2024; 11: 1312929.
14. Tsay S, Kallen A, Jackson BR, Chiller TM, Vallabhaneni S. Approach to the investigation and management of patients with Candida auris, an emerging multidrug–resistant yeast. Clin Infect Dis. 2018; 66:306–311.
15. Баранцевич Е.П., Баранцевич Н.Е. Применение MALDI-TOF масс-спектрометрии в клинической микробиологии. Трансляционная медицина. 2014; 3: 23-28.
16. Российские рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Версия 2024-02. Год утверждения (частота пересмотра): 2024 (пересмотр ежегодно). — МАКМАХ, СГМУ: Смоленск, 2024. 192 с.
17. Candida auris: antifungal susceptibility testing and interpretation, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA. 2020.

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ПРОТИВОГРИБКОВЫМ ПРЕПАРАТАМ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ КАНДИДАМИКОЗОВ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Марковская А.А.
Кемеровский государственный медицинский университет МЗ РФ

Проблема чувствительности возбудителей кандидамикозов к антимикотикам у ВИЧ-инфицированных пациентов сегодня чрезвычайна актуальна и связана со сменой доминирующих видов возбудителя, а также ростом резистентности к основным препаратам, особенно к флюконазолу [1]. В последние годы наблюдается заметный рост числа случаев неэффективности лечения у пациентов с кандидозом, получающих длительную противогрибковую терапию, что стало серьезной проблемой для здравоохранения. Ситуация сильно варьирует, в зависимости от региона и применяемых схем терапии [2,3].

Целью исследования – изучение чувствительности к антимикотикам возбудителей кандидамикозов у ВИЧ-инфицированных пациентов Кемеровской области.

Материалы и методы. **Изучали изоляты** *Candida spp,* выделенные из кишечника ВИЧ-инфицированных пациентов: 64 штамма от детей (средний возраст 2,3±0,2 года) и 78 штаммов от взрослых (средний возраст 44,3±0,4 года). Видовую идентификацию полученных культур проводили по культуральным, биохимические свойствам и с помощью полимеразно-цепной реакции для типирования ДНК микроорганизмов рода *Candida* с использованием набора «АмплиСенс *C. albicans /C. glabrata/, C. krusei* – Мультипрайм-FL». Для определения чувствительности грибов рода *Candida* к антимикотикам использовали диско-диффузионный метод.

Результаты. Среди 64 изолятов *Candida*, выделенных от детей, 48 штаммов были идентифицирован как *Candida albicans,* что составило 75% и 16 штаммов (25%) были отнесены к *Candida-nonalbicans (NCAC).*

У взрослых из 78 штаммов 43 штамма (55%) были идентифицированы как *Candida albicans*, количество *NCAC составило* 35 штаммов (45%) (p=0,002).

Идентификация *Candida-nonalbicans* позволила установить, что доминирующим видом в микробиоте ВИЧ-инфицированных детей и взрослых является *C. krusei (Pichia kudriavzevii).* Однако количество выделенных штаммов у взрослых было практически в 3 раза больше и составило 29 (83%) против 3 штаммов (18,7%) (p=0,025). Другие *NCAC,* такие как *C. glabrata* (*Nakaseomyces glabrata), C. parapsilosis, C. zeylanoides, C. dubliensis.* а также изоляты с сомнительной таксономической принадлежностью составили у детей 13 штаммов (81,2%) и 6 культур (17,1%) у взрослых.

Изучение чувствительности к антимикотикам позволило установить, что

у детей 66,7% штаммов *Candida albicans* были чувствительны к флюконазолу. Все штаммы *C. krusei (Pichia kudriavzevii*), лидирующего среди *NCAC,* проявляли устойчивость к данному антимикотику. Чувствительность к флюконазолу других *NCAC распределилась следующим образом:* среди *C. dubliensis* 40% штаммов и *среди C. parapsilosis* 25% штаммов были чувствительны к флюконазолу. *Штаммы C. zeylanoides* в 100% были резистентные к флюконазолу.

Среди часто встречающихся видов: *Candida albicans, C. dubliensis, C. zeylanoides C. parapsilosis,* выделенных от ВИЧ-инфицированных детей, наибольшая чувствительность отмечалась по отношению к нистатину (100%) и клотримазолу (90-100%). К амфотерицину В были чувствительны 89% штаммов *Candida albicans*, к кетокенозолу и итраконазолу чувствительность *составила* 18,5% и 14,8% соответственно.

У взрослых пациентов к флюконазолу *C. albicans* была чувствительна в 67,5% случаев, среди *C. krusei (Pichia kudriavzevii)* только 48% штаммов были чувствительны к данному антимикотику, *C. glabrata* (*Nakaseomyces glabrata)* в 60% случаев обладали флюконазолчувствительностью.

Чувствительность к другим антимикотикам выглядела следующим образом: к нистатину были чувствительны 50% штаммов C. *albicans,* 78% штаммов *C. krusei (Pichia kudriavzevii),* 100% штаммов *C. glabrata* (*Nakaseomyces glabrata)* и других *NCAC* проявляли чувствительность к нистатину. Все выделенные штаммы *C. albicans* и *C. glabrata* (*Nakaseomyces glabrata)* были чувствительны к клотримазолу, тогда как к *C. krusei (Pichia kudriavzevii)* данный антимикотик проявлял свою активность в 85% случаев. Наибольшая частота чувствительности у выделенных штаммов наблюдалась к амфотерицину В, составившая у *C. albicans* 92%, *C. glabrata* (*Nakaseomyces glabrata)* и других *NCAC* – 100% и у *C. krusei (Pichia kudriavzevii)* – 85%. Наименьшей антимикотической активностью в отношении выделенных штаммов обладали кетоконазол и итраконазол, составившие соответственно у *C. albicans* 87% и 21%, у *C. krusei (Pichia kudriavzevii)* – 52% и 15% и у *C. glabrata* (*Nakaseomyces glabrata)* и других *NCAC* – 40% и 20%.

Заключение.

В этиологии кандидамикозов у взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов возросла роль *Candida-nonalbicans* видов. У ВИЧ-инфицированных детей доминирующим возбудителем является *Candida albicans*.

Микромицеты у пациентов с ВИЧ-инфекцией разных возрастных групп отличаются по чувствительности к противогрибковым препаратам, что необходимо учитывать при лечении кандидамикозов. Полученные данные могут быть использованы для актуализации современных клинических рекомендаций по терапии кандидозов у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Список литературы:

1. Lu H. et al. Candidiasis: From cutaneous to systemic, new perspectives of potential targets and therapeutic strategies Advanced Drug Delivery Reviews. - 2023. – Vol. 199. – P. 114960 - 114971. doi: 10.1016/j.addr.2023.114960;
2. Акимкин В.Г., Тутельян А.В., Шулакова Н. И. Микологический айсберг: современные сдвиги в эпидемиологии микозов. Инфекционные болезни. 2022. - Т.20, №1. - С. 120–126
3. Огиенко О.Н. и соавт. Сравнительный анализ трех методов идентификации грибов рода Candida, выделенных при пневмониях (хромогенный агар, баканализатор Vitek2 Compact 30, масс-спектрометр MicroFlex) Клиническая лабораторная диагностика. – 2024. - 69(11). – С. 617-626. Doi: 10.51620/0869-2084-2024-69-11-617-626

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА В ЭВОЛЮЦИИ ПОДХОДОВ К ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ КАНДИДЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЙ ВЫСОКОГО РИСКА

Миронов А. Ю.[1,2], Миронова А. В.[1]

[1] Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора

[2]ФНКЦ специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва

История борьбы с кандидемией демонстрирует критическую важность раннего начала терапии. Современная стратегия в **отделениях высокого риска** (ОВР) - ОРИТ и отделении онкогематологии - основана на сочетании культуральных и высокочувствительных молекулярно-генетических методов клинической лабораторной диагностики и агрессивной стартовой терапии эхинокандинами с учетом актуальных критериев резистентности.

У пациентов отделения онкогематологии на первый план выходит стратегия **профилактики**, становящаяся «палкой о двух концах». Пациенты с острым лейкозом часто получают флуконазол или позаконазол профилактически, которые элиминируют чувствительные штаммы *C. albicans*, селекционируя резистентные *N. glabratus* и *P. kudriavzevii*. Дефицит нейтрофилов лишает антимикотики эндогенного «помощника». В данной ситуации требуются исключительно **фунгицидные** препараты (эхинокандины, амфотерицин В) – действующий фунгистатически флуконазол здесь неэффективен. После химиотерапии стенка кишечника становится проницаемой, что является основным путем транслокации грибов из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в кровь. В следствии низкого содержания клеток грибов в крови (менее 1 КОЕ/мл) посевы крови у гематологических пациентов часто дают ложноотрицательный результат [1].

В современных условиях успех лечения кандидемии невозможен без точной лабораторной навигации. Переход на стандарты EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) ознаменовал новую эру - отказ от универсальных порогов чувствительности в пользу видоспецифических критериев. Особое значение приобрела категория **«I» (Susceptible, increased exposure)**, диктующая необходимость агрессивной высокодозной терапии для преодоления механизмов резистентности [2].

Цель - систематизация данных об эволюции подходов к диагностике и терапии кандидемий, начиная с первых описаний до современных протоколов EUCAST.

*Материалы и методы***.** Проведен систематический поиск и анализ профильной научной литературы, опубликованной в период с 2015 по 2025 годы (с включением основополагающих исторических работ по антимикотикам 1950-1990-х г. г.). Поиск осуществлен в международных и российских наукометрических базах данных: PubMed (MEDLINE), Cochrane Library, Web of Science, Scopus, Google Scholar, в электронной библиотеке eLIBRARY.RU.

Поиск проведен с использованием комбинаций ключевых слов на русском и английском языках: *кандидемия / candidemia*; *инвазивный кандидоз / invasive candidiasis*; *интенсивная терапия и ОРИТ / intensive care unit (ICU)*; *онкогематология / hemato-oncology*; *резистентность к антимикотикам / antifungal resistance*; EUCAST breakpoints; *эхинокандины / echinocandins*.

Критерии включения: клинические рекомендации международных и национальных сообществ (ESCMID/ECMM, IDSA, MAKMAX); официальные таблицы пограничных значений EUCAST (версии 10.0-16.0); рандомизированные клинические исследования и метаанализы, посвященные терапии кандидемий у пациентов в критических состояниях и с нейтропенией; проспективные и ретроспективные эпидемиологические исследования микробного пейзажа *Candida spp.*

Критерии исключения: тезисы конференций, описания единичных клинических случаев (за исключением казуистики с *C. auris*), статьи, не прошедшие процедуру рецензирования.

Данные о чувствительности интерпретированы в соответствии с актуальным распределением категорий S (Susceptible), I (Susceptible, increased exposure), R (Resistant) по стандартам EUCAST.

*Результаты***.** Исторически *Candida albicans* является этиологическим агентом более чем в 70-80% случаев кандидемий. Широкое внедрение флуконазола в 1990-х годах в качестве первичной профилактики у гематологических больных и пациентов ОРИТ радикально изменило спектр возбудителей [3].

В современной практике ОВР наблюдается феномен «видового замещения». По данным многоцентровых исследований, доля *non-albicans* видов (*N. glabratus, C. parapsilosis, C. tropicalis, P. kudriavzevii*) в ОВР достигает 50-60% [4,5]. Особую тревогу вызывает появление *Candidozyma auris* - мультирезистентного патогена, склонного к формированию госпитальных вспышек и обладающего способностью к длительной персистенции на объектах внешней среды. У пациентов с нейтропенией риск выделения видов с природной резистентностью (*P. kudriavzevii* к флуконазолу) в 2.5 раза выше, чем в общей популяции [5].

Культуральный метод - посев крови - остается «золотым стандартом», однако его чувствительность у пациентов ОВР не превышает 50%, а среднее время до получения результата составляет 48-72 часа. В условиях, когда задержка адекватной терапии на каждые 12-24 часа повышает летальность на 10-15%, критическое значение приобретают молекулярно-генетические методы: о**пределение (1→3)**-b-**D-глюкана (BDG-тест) и ПЦР.**

Современная парадигма EUCAST (v. 16.0) отказывается от концепции «промежуточной чувствительности» в пользу категории **«I» (Susceptible, increased exposure) [2]**. Это принципиальный момент для врачей ОРИТ: у пациентов с сепсисом и массивной инфузией объем распределения антимикотиков увеличивается. Стандартная доза флуконазола (400 мг) при МПК на уровне 2-4 мг/л не создает нужной экспозиции. Категория «I» требует немедленной эскалации дозы антимикотика до 800-1200 мг/сут.

Согласно EUCAST, для *N. glabratus* категория «S» для флуконазола отсутствует в принципе. Все штаммы, не являющиеся резистентными, классифицируются как «I», что делает использование высоких доз или переход на эхинокандины обязательным стандартом в онкогематологии.

Для пациентов в критическом состоянии (сепсис, шок) препаратами первой линии признаны **эхинокандины** (анидулафунгин, микафунгин, каспофунгин), обладающие рядом преимуществ: ф**унгицидный эффект** (критично при нейтропении), м**инимальная токсичность**, отсутствие взаимодействия с системой цитохрома Р450 (важно при полипрагмазии в ОРИТ); а**ктивность в биопленках** на ЦВК.

Ступенчатый переход («de-escalation») на азолы возможен только после стабилизации состояния, идентификации до вида и подтверждения чувствительности по критериям «S» или «I» (с соответствующей коррекцией дозы). В случае выделения *C. parapsilosis* в ОРИТ может наблюдаться феномен повышенных МПК к эхинокандинам, требующий возврата к терапии азолами или липосомальным амфотерицином В.

Преимущества эхинокандинов и ограничения азолов стали итогом многолетней эволюции антифунгальной терапии [1]. Хронологическая

последовательность внедрения ключевых молекул в клиническую практику и формирование современных классов антимикотиков представлены в табл.

Таблица 1

Хронология появления основных классов антимикотиков

Период	**Препарат / Класс**	Значение в истории терапии кандидемий
1950-е	Нистатин (1950)	Первый полиеновый антибиотик. Из-за токсичности при приеме внутрь использовался в основном местно
1958	Амфотерицин В (дезоксихолат)	«Золотой стандарт» на десятилетия. Впервые позволил лечить системные микозы, но обладал тяжелой нефротоксичностью («Ampho-terrible»)
1970-е	Флуцитозин (5-ФЦ)	Использован как добавка к амфотерицину. Быстро развивающаяся резистентность ограничила его применение в монотерапии
1980-е	Кетоконазол (1981)	Первый пероральный азол. Стал прорывом, но вызывал гепатотоксичность и подавление синтеза стероидов
1990	Флуконазол	**Революция в терапии.** Низкая токсичность и высокая биодоступность сделали его основным средством. Обратная сторона - начало роста резистентности *non-albicans* видов.
1990-е	Липидные формы Амфотерицина В	Позволили доставлять высокие дозы препарата к очагу инфекции, значительно снизив риск поражения почек
2000-е	Вориконазол (2002)	Азол II поколения. Расширил спектр действия на аспергиллы и флуконазол-резистентные кандиды (*P. kudriavzevii*)
2001-2006	Эхинокандины (Каспофунгин, Микафунгин, Анидулафунгин)	**Современный стандарт ОРИТ.** Первый класс препаратов, атакующий клеточную стенку гриба (глюкан-синтазу). Минимум побочных эффектов и лекарственных взаимодействий
2010-е - н. в.	Изавуконазол (2015)	Улучшенный профиль безопасности и предсказуемая фармакокинетика
2023	Резафунгин (Rezzayo)	Эхинокандин сверхдлительного действия (вводится 1 раз в неделю), что критично для профилактики в онкогематологии

Развитие антифунгальной терапии прошло путь от высокотоксичных природных соединений до синтетических молекул с таргетным механизмом действия. Представленная хронология наглядно демонстрирует, как расширение арсенала антимикотиков позволило преодолевать барьеры резистентности и повышать профиль безопасности терапии инвазивных микозов [5]. Стандарты EUCAST появились как ответ на бесконтрольное использование азолов в 90-е годы [1]. До появления четких критериев (breakpoints) дозировки подбирались эмпирически, что привело к нынешней проблеме мультирезистентности в ОРИТ.

Заключение. Современная стратегия борьбы с кандидемией в ОВР претерпела эволюцию от эмпирического назначения антимикотиков к прецизионной терапии, управляемой данными локального микробиологического мониторинга. Успех лечения пациентов высокого риска невозможен без учета изменившейся эпидемиологии - глобального сдвига в сторону резистентных видов *non-albicans* и появления мультирезистентной

C. auris.

Внедрение стандартов EUCAST предоставило клиницистам четкий алгоритм действий, где категория **«I» (Susceptible, increased exposure)** выступает не как зона неопределенности, а как прямое руководство к использованию **высокодозных режимов** [5]. Это критически важно для пациентов ОРИТ, у которых стандартные дозы антимикотиков часто оказываются неэффективными из-за увеличенного объема распределения и гиперфильтрации. Для онкогематологических пациентов ключевым фактором остается раннее начало фунгицидной терапии эхинокандинами, позволяющее компенсировать отсутствие иммунного ответа в период нейтропении.

Проведенный анализ свидетельствуют о глубокой трансформации подходов к ведению кандидемий. Если десятилетие назад выбор антимикотика основывался преимущественно на видовой идентификации, то сегодня во главу угла ставится **фармакодинамическая модель**, интегрирующая минимальную подавляющую концентрацию (МПК) и индивидуальный профиль пациента.

Список литературы

1. Cornely OA, Alfano G, Arikan-Akdagli S, et al. Global guideline for the diagnosis and management of rare yeast infections: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM. *The Lancet Infectious Diseases*. 2021; 21(12): e375-e385.
2. EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). Antifungal agents: Breakpoint tables for interpretation of MICs. Version 14.0, 2024. Available from: http://www.eucast.org.
3. Bassetti M., Azoulay E., Kullberg B. J. et al. EORTC/MSGERC definitions of invasive fungal diseases: summary of main changes and challenges. *Intensive Care Medicine*. 2021; 47(11): 1194-207.
4. Миронова А. В., Миронов А. Ю. Приоритетные патогены инфекций кровотока у иммунокомпрометированных пациентов многопрофильного стационара. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2026; 71(2): 206-11
5. Martin-Loeches I., Antonelli M., Cuenca-Estrella M. et al. ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Medicine*. 2019; 45(6): 789-805.

КАНДИДЕМИЯ У ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЙ ВЫСОКОГО РИСКА

Миронов А. Ю.[1,2], Миронова А. В.[1]

[1] Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора

[2] ФНКЦ специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва

Инвазивный кандидоз, и в частности, кандидемия, прочно удерживает позиции одной из самых серьезных угроз для пациентов отделений высокого риска (ОВР). Несмотря на появление новых классов антимикотиков, летальность при системном поражении грибами рода *Candida* остается стабильно высокой, достигая 40-60% у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и онкогематологии [1,3].

Эволюция проблемы демонстрирует смену этиологической структуры: если в середине XX века, после открытия амфотерицина В, медицинское сообщество столкнулось с первыми случаями системных микозов, то массовое внедрение азолов в 1990-х годах привело к «селективному взрыву». Доминировавшая ранее *Candida albicans* начала уступать место видам *C. non-albicans* (*C. glabrata/N. glabratus), C. krusei/P. kudriavzevii, C. parapsilosis*), многие из которых обладают природной либи приобретенной устойчивостью к стандартным схемам антимикотической терапии [4]. Появление в последнее десятилетие мультирезистентной *Candidozyma auris* окончательно перевело проблему кандидемий в разряд глобальных угроз биобезопасности.

Для пациентов **ОРИТ** и отделения **онкогематологии** кандидемия - не просто инфекция, а «критическая точка», где биология гриба сталкивается с экстремально измененной физиологией пациента. В ОРИТ стандартные дозировки антимикотиков часто оказываются неэффективны из-за **изменения фармакокинетики и фармакодинамии**. В ОРИТ основным источником возбудителя инфекции является центральный венозный катетр (ЦВК). Грибы в биопленках могут выдерживать концентрации антимикотиков в 100-1000 раз выше, чем планктонные клетки, что требует немедленного удаления катетера и назначения высоких доз эхинокандинов [4].

Цель - анализ спектра возбудителей, факторов риска, исходов кандидемии у пациентов в ОВР (ОРИТ, онкогематология), оценка эффективности существующих стратегий диагностики и терапии для снижения уровня летальности.

Материалы и методы. Проведен систематический поиск профильной научной литературы в российских и международных наукометрических базах данных: PubMed (MEDLINE), Cochrane Library, Scopus, Web of Science, Научной электронной библиотеке eLIBRARY.ru с приоритетом на публикации

последних 5 лет.

Поиск осуществлен по ключевым словам и их комбинациям на русском и английском языках: «кандидемия» (candidemia), «инвазивный кандидоз» (invasive candidiasis), «отделение интенсивной терапии» (intensive care unit), «факторы риска» (risk factors), «антимикотическая резистентность» (antifungal resistance), «онкогематология» (hematologic malignancies).

Критерии включения: полнотекстовые статьи, систематические обзоры, метаанализы, результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) и крупных когортных исследований, посвященных эпидемиологии, диагностике и лечению кандидемии в группах высокого риска.

Критерии исключения: тезисы конференций, короткие сообщения, дублирующие публикации, описания единичных клинических случаев, статьи с низким уровнем доказательности.

Результаты. Наиболее уязвимыми категориями являются пациенты ОРИТ и онкогематологического профиля. В онкогематологии ключевыми факторами остаются глубокая и длительная нейтропения, и феномен транслокации возбудителя из желудочно-кишечного тракта на фоне мукозита. Длительная антимикотическая профилактика в этой группе способствует селекции и циркуляции штаммов грибов с мутациями в генах-мишенях. В ОРИТ на первый план выходят инвазивные устройства (ЦВК, катетеры, ИВЛ) и агрессивные изменения фармакокинетики. Гиперфильтрация, отечный синдром, гипоальбуминемия критически снижают концентрацию антимикотиков в крови, что требует пересмотра стандартных режимов дозирования [5,6].

Для ОРИТ и гематологии категория «I» (интерпретируемая как «чувствителен при высокой экспозиции») – обязательное повышение дозы. Традиционное восприятие этой категории как «умеренно устойчивой» в корне неверно для условий ОРИТ. У пациентов с септическим шоком и увеличенным объемом распределения стандартные дозировки флуконазола (400 мг) создают сублетальные концентрации даже для чувствительных (S) штаммов. Использование максимальных доз (800-1200 мг) при интерпретации «I» позволяет достичь целевого показателя AUC/MIC>400, что коррелирует с выживаемостью [7,8], что требует от клинициста мониторинга функции почек и понимания рисков кумулятивной токсичности.

Обсуждение. Терапия пациентов с нейтропенией выявляет преимущество фунгицидных антимикотиков (эхинокандинов, липосомального амфотерицина В) перед фунгистатическими азолами. Селекция резистентности у этой группы - процесс рукотворный, вызванный массовой профилактикой азолами. Активно дискутируется вопрос упреждающей терапии. Использование биомаркеров (BDG-тест) позволяет начать лечение

за 24-48 час до получения роста культуры, что критично для выживания при дефиците нейтрофилов. Высокая стоимость этих тестов и риск ложноположительных результатов (например, на фоне инфузии альбумина или определенных антибиотиков) остаются предметом споров.

Несмотря на то, что эхинокандины признаны «золотым стандартом» первой линии [1], поднимается вопрос их эффективности против *C. parapsilosis*. Данный вид часто демонстрирует высокие значения МПК к эхинокандинам по критериям EUCAST [2]. Это создает парадоксальную ситуацию в ОРИТ: препарат первой линии может оказаться менее эффективным, чем «старый» флуконазол. Данный факт подчеркивает необходимость немедленной видовой идентификации для своевременной коррекции схемы.

Наибольшую опасность представляет вид *Candidozyma auris*, которая часто игнорирует стандартные пороги чувствительности, требуя применения комбинаций антимикотиков (эхинокандин + липосомальный амфотерицин В), что пока не регламентировано в стандартных таблицах EUCAST и требует индивидуального подхода в условиях экспертных центров.

Заключение. В ОВР доля видов *C. non-albicans* превышает 50%, что делает флуконазол препаратом второй линии, уступающим место эхинокандинам в качестве стартовой эмпирической терапии.

Использование видоспецифичных пограничных значений EUCAST позволяет более точно прогнозировать клинический ответ, особенно для сложных видов, таких как *C. glabrata* и *C. parapsilosis*.

При выявлении штаммов категории «I» (чувствительность при повышенной экспозиции) необходимо использование максимальных терапевтических доз (например, флуконазол 800-1200 мг/сут) для достижения целевых фармакодинамических показателей.

Для сокращения времени до начала адекватной терапии необходимо сочетание классических посевов крови с быстрыми методами: MALDI-ToF идентификацией и определением биомаркеров ((1-3)-b-D-глюкан).

Переход с терапии эхинокандинами на азолы возможен только после клинической стабилизации пациента, подтверждения чувствительности изолята («S» или «I») и получения отрицательного повторного посева крови.

Удаление ЦВК и офтальмологический осмотр (исключение эндофтальмита) остаются обязательными компонентами ведения любого случая кандидемии, независимо от выбранного антимикотика.

Список литературы

1. Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. Curr Opin Crit Care. 2010; 16(5): 445-52
2. EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). Antifungal agents: Breakpoint tables for interpretation of MICs. Version 14.0, 2024.

3. Миронова А. В., Миронов А. Ю. Приоритетные патогены инфекций кровотока у иммунокомпрометированных пациентов многопрофильного стационара. Клиническая лабораторная диагностика. 2026; 71(2): 206-11
4. Pappas P. G., Kauffman C. A., Andes D. R. et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases. 2016; 62(4): e1-50.
5. Bassetti M., Azoulay E., Kullberg B. J. et al. EORTC/MSGERC definitions of invasive fungal diseases: summary of main changes and challenges. Intensive Care Medicine. 2021; 47(11): 1194-207.
6. Kullberg B. J., Arendrup M. C. Invasive Candidiasis. New England Journal of Medicine. 2015; 373(15): 1445-56.
7. Васильева Н. В., Климко Н. Н., Цинзерлинг В. А. Диагностика и лечение инвазивных микозов: современные рекомендации. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2010; 4: 5-18.
8. Arendrup M. C., Friberg N., Mares M., Kahlmeter G., Meletiadis J., Guinea J. Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (AFST) of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). How to interpret MICs of antifungal compounds according to the revised clinical breakpoints v. 10.0 European committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST). Clin Microbiol Infect. 2020; 26(11): 1464-72

РОЛЬ ВАГИНАЛЬНОГО ДИСБИОЗА В РАЗВИТИИ УРОГЕНИТАЛЬНОГО КАНДИДОЗА

Мирсаидова М.А., Нурова Г.У. [1], Алишева М.Т.
Республиканский СНПМЦ дерматовенерологии и косметологии МЗ РУз, Ташкент

Введение. Проблема урогенитального кандидоза остается одной из актуальных в современной дерматовенерологии и гинекологии, что связано с высокой распространенностью заболевания и склонностью к рецидивирующему течению. Несмотря на широкое применение антимикотической терапии, у значительной части пациенток отмечается повторное возникновение клинических проявлений, что свидетельствует о многофакторности патогенеза данной патологии.

В последние годы особое внимание уделяется изменению спектра возбудителей с увеличением доли грибов рода *Candida* non-albicans, обладающих сниженной чувствительностью к стандартным противогрибковым препаратам. Наряду с этим существенную роль играет состояние вагинального микробиоценоза, в котором ведущая защитная функция принадлежит *Lactobacillus* spp., обеспечивающим поддержание кислой среды и препятствующим колонизации условно-патогенной микрофлоры.

Нарушение данного баланса может способствовать персистенции грибковой инфекции и формированию рецидивов заболевания.

Цель исследования. Изучить видовой состав грибов рода *Candida* и оценить состояние вагинального микробиоценоза у пациенток с хроническим урогенитальным кандидозом.

Материал и методы исследования. Под наблюдением находились 25 пациенток в возрасте от 27 до 45 лет с диагнозом хронического вульвовагинального кандидоза. Все пациентки предъявляли жалобы на зуд, жжение и патологические выделения из половых путей. Заболевание носило рецидивирующий характер, при этом ранее проводимая терапия обеспечивала лишь временный клинический эффект.

При объективном осмотре в гинекологических зеркалах отмечались творожистые выделения, гиперемия и отечность слизистой оболочки влагалища. У части пациенток при кольпоскопическом исследовании выявлены изменения шейки матки.

Для идентификации грибковой флоры использовали ПЦР-тест «Микозо-Скрин», позволяющий определить видовой состав дрожжеподобных грибов. Оценка состояния вагинального микробиоценоза проводилась с использованием тест-системы «Фемофлор-16» с определением количественного соотношения Lactobacillus spp. и условно-патогенной микрофлоры.

Результаты. По результатам ПЦР-диагностики установлено, что среди обследованных пациенток наиболее часто выявлялась *Candida albicans* — у 36%. Наряду с этим значительную долю составили грибы рода Candida non-albicans, среди которых преобладали *Candida glabrata* (*N. glabratus*) — 32%, *Debaryomyces hansenii* — 12%, *Pichia kudriavzevii* — 12%, *Saccharomyces cerevisiae* — 12%, а также *Malassezia* spp. — 4%.

Анализ вагинального микробиоценоза показал, что нормоценоз выявлен лишь у 20% пациенток, тогда как у большинства обследованных (80%) отмечались выраженные дисбиотические изменения, характеризующиеся снижением уровня Lactobacillus spp. и увеличением доли аэробной и анаэробной условно-патогенной микрофлоры (*Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Gardnerella vaginalis, Atopobium vaginae* и др.).

Установлено, что у пациенток с нарушением микробиоценоза рецидивирующее течение урогенитального кандидоза наблюдалось значительно чаще.

Заключение. Таким образом, урогенитальный кандидоз представляет собой многофакторное заболевание, в патогенезе которого существенную роль играют как особенности грибковой флоры, так и состояние вагинального микробиоценоза. Высокая доля *Candida* non-albicans и выраженные

дисбиотические изменения, сопровождающиеся снижением уровня лактобацилл, могут способствовать хроническому и рецидивирующему течению заболевания.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости комплексного подхода к лечению, включающего не только противогрибковую терапию, но и коррекцию нарушений вагинального микробиоценоза, что позволяет повысить эффективность лечения и снизить частоту рецидивов.

Список литературы

1. Sobel J.D. Vulvovaginal candidiasis. — Lancet. 2007;369(9577):1961–1971.
2. Foxman B., Muraglia R., Dietz J.P. et al. Prevalence of recurrent vulvovaginal candidiasis in 5 European countries and the United States. — J Low Genit Tract Dis. 2013;17(3):340–345.
3. Mendling W. Vaginal microbiota and vulvovaginal candidosis. — Mycoses. 2016;59(6):365–373.
4. Borges S., Silva J., Teixeira P. The role of lactobacilli and probiotics in maintaining vaginal health. — Arch Gynecol Obstet. 2014;289(3):479–489.

МОНИТОРИНГ ПРОТИВОГРИБКОВОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ИЗОЛЯТОВ *CANDIDA ALBICANS*

Мурадова С.А., Гурбанова С.Ф., Шихалиев Ф.М., Гаджиева С.В.
Азербайджанский Медицинский Университет, Баку

Возникновение резистентности у штаммов *Candida albicans* к противогрибковым препаратам стало серьезной медицинской проблемой в лечении и зачастую профилактике кандидоза. Различные исследования показали тенденцию к увеличению резистентности к основным группам противогрибковых препаратов, таким как азолы, полиены и эхинокандины, а в некоторых регионах резистентность изолятов *C. albicans* к флуконазолу, как сообщается, достигает уровня 20% и выше [1], что серьезно ограничивает стратегии лечения.

К основным причинам развития устойчивости относятся широкое и порой ненадлежащее использование противогрибковых препаратов, увеличение их применения в профилактических целях, а также такие факторы вирулентности, как образование грибами биопленок [2]. Эти факторы не только снижают эффективность лечения, но и усугубляя течение заболеваний, приводят к увеличению продолжительности госпитализации.

Поэтому для эффективной терапии особенно важно определить чувствительность различных штаммов *Candida* spp. к используемым противогрибковым препаратам. Научные публикации, посвященные изучению чувствительности грибов рода *Candida* к противогрибковым

препаратам, также указывают на значительные региональные различия [3,4,5]. Следовательно, для разработки эффективной схемы противогрибковой терапии необходимо учитывать результаты мониторинга распространения резистентности среди видов *Candida*. Так, существующие исследования показывают, что системы мониторинга противогрибковой резистентности во многих странах недостаточны и фрагментарны, а данные неоднородны [2].

Учитывая вышеизложенное, целью исследования было изучение чувствительности штаммов *C. albicans* к противогрибковым препаратам.

Материалы и методы. В исследовании были использованы 38 штаммов *C. albicans* из биоматериалов, взятых из различных биотопов пациентов с различными патологиями (дыхательные пути, пищеварительный и мочеполовой тракт). Чувствительность полученных штаммов к противогрибковым препаратам группы азолов и полиенов изучалась методом диско-диффузии. В исследовании использовались диски с флуконазолом (100 mkq), итраконазолом (50 mkq), кетоконазолом (20 mkq), клотримазолом (10 mkq), амфотерицином В, нистатином (80mkq).

Результаты. Согласно полученным результатам, значительная часть грибов *C. albicans* продемонстрировала высокую устойчивость к противогрибковым препаратам группы азолов, так, 89,74% штаммов *C. albicans* были устойчивы к итраконазолу. Итраконазол оказывал слабое действие на штаммы грибов только в 10,26% случаев (10,5±0,41 мм). Хотя 64,1% штаммов были устойчивы к флуконазолу, 15,4% имели высокую (27±1,6 мм), 5,13% — среднюю (18±1,0 мм) и 15,38% — низкую (11,7±1,47 мм) чувствительность.

51,28% штаммов *C. albicans* были устойчивы к кетоконазолу, при этом 15,4% показали высокую, 15,4% — умеренную и 17,95% — низкую чувствительность, со значениями 27±1,32 мм, 18,67±0,26 мм и 12±0,82 мм соответственно. Клотримазол не оказывал влияния на штаммы *C. albicans* в 35,9% случаев и оказывал слабое действие (13,25±0,47 мм) в 41,03% случаев. Препарат оказывал сильное действие (24±1,15 мм) только в 10,26% случаев, среднее действие (17,8±0,74 мм) в 12,82% случаев и слабое действие в 41,03%.

Амфотерицин В, один из противогрибковых препаратов полиеновой группы, продемонстрировал довольно слабое действие на штаммы *C. albicans*. Только 7,69% штаммов были устойчивы к действию амфотерицина В, 71,79% имели слабую (11,39±0,32 мм), и 20,51% — умеренную чувствительность (17±0,27 мм). Хотя штаммы *C. albicans* не были устойчивы к нистатину, всего лишь небольшое количество показало высокую чувствительность к данному препарату (5,13%, 25±1,0 мм). 71,79% штаммов имели умеренную чувствительность (17,86±0,26 мм), а 23,08% — слабую чувствительность (56±0,53 мм).

В выделенных штаммах наблюдалась значительная степень

полирезистентности: штаммы *C. albicans* особенно устойчивы к итраконазолу, флуконазолу и кетоконазолу с высоким процентом резистентности. Полученные результаты указывают на риск дальнейшего расширения спектра полирезистентности у оппортунистических штаммов *C. albicans* в будущем.

Заключение. Литературные данные и полученные результаты указывают на необходимость постоянного мониторинга противогрибковой резистентности клинических изолятов *Candida* spp., особенно *C. albicans*. Такой мониторинг позволит выбрать эффективную противогрибковую терапию, обеспечить раннее выявление резистентных штаммов, оценить региональную эпидемиологическую ситуацию и, наконец, разработать программы рационального использования противогрибковых препаратов [6]. Следовательно, необходимы совместные международные усилия по внедрению программ мониторинга резистентности к противогрибковым препаратам с целью контроля над резистентностью грибов.

Список литературы.

1. Kermani F, Taghizadeh-Armaki M, Hosseini SA, Amirrajab N, Javidnia J, Fami Zaghrami M, Shokohi T. Antifungal Resistance of Clinical *Candida albicans* Isolates in Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis. Iran J Public Health. 2023 Feb;52(2):290-305. doi: 10.18502/ijph.v52i2.11874.
2. Galia L, Pezzani MD, Compri M, Callegari A, Rajendran NB, Carrara E, Tacconelli E, The Combacte Magnet Epi-Net Network. Surveillance of Antifungal Resistance in Candidemia Fails to Inform Antifungal Stewardship in European Countries. J Fungi (Basel). 2022 Feb 28;8(3):249. doi: 10.3390/jof8030249.
3. Захарова Е.А., Шамбилова Н.А., Азизов И.С. Сравнительная оценка чувствительности к противогрибковым препаратам клинических штаммов грибов рода Candida, выделенных из фекалий и влагалища. Успехи медицинской микологии. 2006. 7: 167-168.
4. Анкирская А.С., Муравьева В.В., Фурсова С.А. Мониторинг видового состава и чувствительности к антимикотикам дрожжеподобных грибов, выделенных из влагалища женщин репродуктивного возраста. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2009. 8(1): 87-95
5. Желтикова Т.М., Глушакова А.М. Фунгицидное действие различных системных антими-котиков на грибы рода Candida in vitro. Акушерство и гинекология. 2010. 4: 79-81.
6. Hamdy RF, Zaoutis TE, Seo SK. Antifungal stewardship considerations for adults and pediatrics. Virulence. 2017 Aug 18;8(6):658-672. doi: 10.1080/21505594.2016.1226721.

РЕЗУЛЬТАТЫ СЛИЧИТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ХРОМОГЕННОЙ ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ ДЛЯ ИН-ВИТРО ДИАГНОСТИКИ КАНДИДОЗОВ

Никитина М.Б., Черепахина Н.Е., Чиркова В.Н., Гонтарева Н.В.
Всероссийский научно-исследовательский и испытательный институт медицинской техники (ВНИИИМТ) Росздравнадзора, Москва

Проблема организации внутрилабораторных и межлабораторных сличительных испытаний неразрывно связана с обеспечением и поддержанием качества лабораторных исследований и встроена в систему менеджмента качества (СМК). В настоящий момент актуальна проблема интерпретации результатов сравнительных испытаний с целью сличения результатов, в том числе приемлемости применения критериев «неопределенность» и «погрешность измерения» при сличительных микологических исследованиях. С расширением применения ISO/IEC 17025 (1) улучшается понимание неопределенности измерений. Приемлемость применения критерия рассматривали как соответствие выбранного критерия целям оценки, анализа, управления рисками. Интерпретация этого понятия строится на нескольких ключевых моментах: 1. Критерий как порог допустимости, уровень (величина) приемлемого отклонения от цели. Если фактический показатель качества или эффективности находится в пределах заданного критерия, отклонение считается допустимым (приемлемым). В противном случае — нет. Это позволяет принимать бинарные решения: «приемлемо» или «неприемлемо». 2. Для того чтобы критерий считался приемлемым, он должен быть: уместным, полным, надежным — т.е. обеспечивать достоверность и повторяемость результатов. Приемлемость критерия в общем случае определяется тем, насколько он релевантен задаче и позволяет объективно сравнивать объекты или процессы (2,3)

Материалы и методы: Штаммы грибов рода *Candida*: *C. albicans, C. tropicalis, C. glabrata* (*N. glabratus*), *C. crusei* (*P. kudriavzevii*), *Candidozyma auris*, питательные среды и реагенты: физраствор, пептонная вода 1%, бульон Сабуро, агар Сабуро с хлорамфениколом, набор реагентов «Готовая питательная среда Хромогенный агар для кандид» по ТУ 20.59.52.140–015–83805215–2019.

Оборудование: Ламинарные шкафы, инкубаторы для микроорганизмов, стерилизатор лабораторный вертикальный паровой, весы лабораторные электронные, анализатор жидкости Seven Compact, сухожаровой шкаф Thermo scientific Heratherm, термогигрометр Ива-6Н-Д, Мультиметр Fluke чашки Петри пластиковые стерильные одноразовые диаметром 90 мм, посуда мерная лабораторная стеклянная, дозатор механический 1-канальный с варьируемым объемом дозирования Biohit (100-1000) мкл, микроскоп Carl Zeiss Scope A1, вортекс ELMI, шпатели Г-образные одноразовые.

Дизайн исследования: три оператора выращивали культуры грибов, поддерживаемые в лаборатории и проверенные на отсутствие диссоциации,

получали стандартными методами серии разведений и рассевали поверхностным способом на чашки с агаризованными питательными средами, получая для анализа не менее 100 колоний каждого изолята для каждого из операторов. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1. Количество случаев неподтверждения видовой идентификации изолятов

Виды *Candida*	*C.albicans*	*C.tropicalis*	*N. glabratus*	*P. kudriavzevii*	*C. auris*
Оператор 1					
Количество случаев не подтвержденной прибором МТ идентификации,%	6	5	4	4	9
Оператор 2					
Количество случаев не подтвержденной идентификации,%	7	6	5	5	10
Оператор 3					
Количество случаев не подтвержденной прибором МТ идентификации ,%	6	5	5	8	9

Для каждого вида рассчитаны среднее значение, стандартное отклонение, стандартная неопределенность типа А и погрешность (95% доверительный интервал). Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 . Результаты расчета стандартной неопределенности и погрешности

Вид	**Среднее, %**	**Стандартное отклонение, %**	**Стандартная неопределенность (*uA*), %**	**Погрешность (95%), %**
C. albicans	6,33	0,58	0,33	1,06
C. tropicalis	5,33	0,58	0,33	1,06
N. glabratus	4,67	0,58	0,33	1,06
P. kudriavzevii	5,67	2,08	1,20	3,82
C. auris	9,33	0,58	0,33	1,06

Наибольшая погрешность наблюдалась у *P. kudriavzevii* — 3,82%, что связано с большим разбросом результатов между операторами. Для остальных видов разброс оказался меньше, и погрешность составила примерно 1,06%. Полагаем, что такой результат удовлетворяет потребности лаборатории в точности и воспроизводимости результатов исследований, а основную «долю» погрешности в 3,82% связываем с биологическим смыслом этого показателя, что планируем исследовать в дальнейшем. При проведении сличительных испытаний (межлабораторных сравнительных испытаний) ключевым критерием приемлемости показателя неопределенности является его соответствие установленным требованиям к расширенной неопределенности результата измерений. Расширенная неопределенность вычисляется для уровня

доверия 95% с использованием соответствующего коэффициента охвата (обычно k ≈ 2). Критерий приемлемости: результат участника признается приемлемым, если отклонение его результата от приписанного значения не превышает расширенную неопределенность этого значения. Это подтверждается расчетом статистических показателей и сравнением с установленными пределами. В международных и национальных стандартах (например, (2), (3) описаны методы оценки и критерии приемлемости, основанные на статистическом анализе результатов всех участников и сравнении с приписанным значением. Расширенную неопределенность (95%) для каждого вида рода *Candida* рассчитывали по формуле: $U=k \cdot uA$, где $k \approx 2$ для доверительного уровня 95%.

Таблица 3. Результаты расчета расширенной неопределенности

Вид	U=k·uA,%
C. albicans	0,66
C. tropicalis	0,66
N. glabratus	0,66
P. kudriavzevii	2,40
C. auris	0,66

Вывод: Результат участника сличительных испытаний считается приемлемым, если его отклонение от приписанного значения не превышает расширенную неопределенность этого значения при доверительном уровне 95%. В настоящий момент лаборатория продолжает работу над формированием адекватных критериев при проведения сличительных испытаний.

Список литературы

1. ГОСТ ISO/IEC 17025-2019 Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий (Переиздание)
2. ГОСТ ISO 13528-2024 Статистические методы. Применение при проверке квалификации посредством межлабораторного сличения
3. ГОСТ ISO/TS 22117-2013 Микробиология пищевых продуктов и кормов для животных. Специальные требования и руководство по проверке квалификации лабораторий с помощью межлабораторных сравнительных испытаний

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ ВАГИНАЛЬНОМ КАНДИДОЗЕ

Сеидова Г.М., Гурбанова С.Ф.
Азербайджанский Медицинский Университет, Баку

Введение. Диагностика и терапия патологий урогенитальной системы, обусловленных условно-патогенными грибами, остаются одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. К таким заболеваниям относится урогенитальный кандидоз (УГК), который составляет около 80% инфекционно-воспалительных процессов мочеполовой системы у женщин (1). В зависимости от локализации патологического процесса кандидозы подразделяются на поверхностные и системные. Поверхностные формы, вызванные грибами рода *Candida*, выявляются примерно у 60% беременных женщин, при этом у около 50% рожениц наблюдается инфицирование слизистых оболочек гениталий этими грибами (2).

Последние исследования свидетельствуют об изменении экологического спектра УГК: отмечается снижение роли *C. albicans* в данной патологии при одновременном увеличении значимости других видов рода *Candida*. Видовое разнообразие возбудителей обусловливает различия в клинических проявлениях заболевания, способствует запоздалой диагностике и терапии, а также сопровождается ростом резистентности грибов рода *Candida* (3).

Цель настоящего исследования состояла в систематическом анализе результатов микробиологической диагностики УГК, а также основных нарушений равновесия вагинальной микрофлоры.

Материалы и методы. Исследование проводилось в современных микробиологических лабораториях городов Баку и Сумгаит. Было проанализировано 809 пациенток с диагнозом УГК. Материал 709 больных исследовали микроскопическим и микологическим методами, а 100 — с использованием молекулярно-генетического метода (ПЦР). Микроскопия включала изучение нативных и окрашенных простым методом и по Граму препаратов. Для культивирования применяли среду Сабуро и хромогенный агар (Chrom agar) (4). Сроки роста зависели от вида *Candida*: при 25 °С *C. albicans* формировали колонии за 48 ч, *C. glabrata* и *C. krusei* — за 48–72 ч. Для выявления гемолитической активности некоторых видов использовали кровяной агар а также генетическую идентификацию *C. albicans* проводили методом ПЦР (с использованием системы Bio-Rad CFX96 Real-Time PCR System). Чувствительность к антимикотическим препаратам определяли диско-диффузионным методом на среде Мюллера–Хинтона, а также с помощью автоматического анализатора Vitek Compact для оценки минимальной ингибирующей концентрации.

Результаты и их обсуждение. При микроскопическом исследовании патологического материала были обнаружены гифальные, псевдогифальные и бластоконидиальные формы мицелия грибов. Для дополнительной идентификации выделенных грибов использовали позитивный тест ростковой трубки. При культивировании при 37 °С в течение 1-4 дней грибы образовывали белые, кремообразные S-формы колоний с незначительным сырным запахом; через некоторое время наблюдали формирование шероховатых R-колоний. Также на кровяном агаре наблюдали образование колоний с зонами а- и b-гемолиза. На хромогенном агаре различные виды образовывали колонии характерной окраски (зеленые, голубые, розовые и др.), что обеспечивало их быструю идентификацию благодаря синтезу специфических ферментов. При изучении биохимических свойств изолированных от больных грибов рода *Candida,* регистрировали ферментацию глюкозы и мальтозы, в редких случаях расщепление сахарозы некоторыми штаммами.

В ходе исследований кроме *C.albicans,* были выделены и виды *C.glabrata, C. krusei, C.parapsilosis, C.tropicalis, C. lipolytica* и др., которые отличались от видов *C.albicans* морфологическими, культуральными и биохимическими характеристиками. Среди 809 обследованных пациенток с данной патологией были проанализированы возрастные категории с различной частотой встречаемости и установлено, что 42% женщин находились в возрастной группе 20–30 лет, 46% — в группе 30–40 лет, тогда как наименьшая доля приходилась на группу 40–50 лет и составляла 12%.

Как было указано выше, обследовали также результаты ПЦР мазков, взятых от 100 женщин. Результаты показали, что у 36 пациентов был найден генетический материал, принадлежащий грибам рода *Candida.* Вследствие чего, при идентификации грибов рода *Candida,* микроскопический и микологический методы, оказались наиболее показательными, всеобъемлющими, менее дорогостоящими по сравнению с молекулярно-генетическим методом. При определении чувствительности выделенных штаммов к флуконазолу, флуцитозину, амфотерицину В, кетоконазолу, посаконазолу, миконазолу и итраконазолу, было установлено что, из 32 штаммов *C. albicans* большинство продемонстрировали высокую чувствительность к флуконазолу. Практически все изоляты (97%) были чувствительны к амфотерицину В. В отношении флуцитозина также отмечалась высокая активность, сопоставимая с амфотерицином. В то же время чувствительность к другим антимикотикам варьировала, а наименьшая эффективность наблюдалась у итраконазола (47%). Аналогичные исследования чувствительности были проведены и для других видов *Candida* (*C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei)*.

Выводы. В ходе проведенных исследований были выделены возбудители

УГК - грибы рода *Candida*, определена их видовая принадлежность, частота распространения, установлена чувствительность к антибиотикам у штаммов, изолированных от 809 пациентов. Из исследованных мазков в 523 случаях выявлены *C.albicans,* в 56 - *C.glabrata*, в 37 - *C.krusei* и др. Превалировали виды *C.albicans* (86%) по сравнению с *C.tropicalis* (18%), *C.krusei* (6%), что склоняет к выводу о значимости этих видов в патологии развития УГК. Высоко эффективным у пациенток с диагнозом УГК оказались амфотерицин В (93,7%) и флуконазол (87,5%).

Основную возрастную группу давших позитивный результат из 809 исследованных женщин, составили женщины 20-30 лет. Из 100 вагинальных мазков, исследованных методом ПЦР, было обнаружено 36 позитивных на наличие *C.albicans* ответов.

Обобщая полученные результаты, можно отметить, что микроскопические и микологические методы, диагностическая ценность которых достигает 95%, остаются основными в диагностике урогенитального кандидоза. На современном этапе важное значение имеет применение эффективных и безопасных антимикотических препаратов с учетом клинической картины и сопутствующих инфекций. Такой подход способствует снижению частоты рецидивов заболевания и улучшению общего состояния здоровья женщин.

Список литературы

1. Рахматулина М.Р., Тарасенко Э.Н. Клиническая дерматология и венерология. 2021; 20(2): 7-14
2. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., В.В.Казенашев. Рациональная терапия кандидозного вульвовагинита. Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова, Москва, Российская Федерация, 2004. Стр 29-34
3. Рищук С.В., Пунченко О.Е., Малышева А.А. Эндогенная микробиота влагалища и ее регуляция. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал), 2013, №4: 31 .
4. Кузьмин В.Н. Новые подходы диагностики и лечения вульвовагинита у женщин, 2010 стр.27-31

ПЯТИЛЕТНЯЯ ДИНАМИКА УСТОЙЧИВОСТИ ГРИБОВ РОДА *CANDIDA*, ВЫДЕЛЕННЫХ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ, К АНТИМИКОТИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТАМ

Васильев О.Д.[1], Маркеева Е.В.[2], Нестерова Е.В.[2], Мельникова Н.Н.[2]
Дергилев М.Н.[1], Козлова Н.С.[1]
[1]Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург
[2] Городской кожно-венерологический диспансер, Санкт-Петербург

Введение. Доминирующими видами *Candida* во всем мире за период с 1997 по 2007 гг., являлись *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Nakaseomyces glabratus* (прежде *Candida glabrata*), *Candida tropicalis* и *Pichia kudriavzevii* (прежде *Candida krusei*), которые вместе составили от 92% до 99,7% [1]. Несмотря на то, что *C. albicans* является наиболее распространенным видом *Candida*, инфекции, вызываемые другими видами этого рода, включая *N. glabratus*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis*, приобретают все большее значение в различных регионах мира, и преобладание различных видов может варьировать в зависимости от географических регионов. Чувствительность к противогрибковым препаратам у разных видов *Candida* значительно различается [2], и глобальные общие тенденции в распространении видов *Candida* и устойчивости к противогрибковым препаратам могут не отражать их региональные особенности [3]. В последние годы появились сообщения об изменениях в географическом распространении различных видов *Candida*, а также о повышении уровня устойчивости к противогрибковым препаратам, главным образом из-за появления *Candidozyma auris* (бывшая *Candida auris*) или штаммов резистентного к флуконазолу *C. parapsilosis* во время пандемии COVID-19 [4,5].

Последние тенденции в развитии приобретенной резистентности грибов включают повышенную устойчивость к азолам у штаммов *Candida non albicans*. Напротив, некоторые виды грибов по своей природе устойчивы к определенным лекарственным препаратам (например, *P. kudriavzevii* к флуконазолу, или *Clavispora lusitaniae*, бывшая *Candida lusitaniae*, к амфотерицину В). С 2018 года по всему миру были зарегистрированы серьезные вспышки, вызванные устойчивыми к флуконазолу штаммами *C. parapsilosis*. Значительную вариабельность в чувствительности как к азолам, так и к эхинокандинам, демонстрирует *N. glabratus*. *C. albicans*. Повышалась устойчивость *C. parapsilosis* и *C. tropicalis* к флюконазолу, в то же время они оставались чувствительными к эхинокандинам [6]. В России за период с 2010 по 2020 г. снизилась чувствительность штаммов *C. albicans* к флуконазолу и миконазолу. Самый высокий уровень резистентности выявлен к итраконазолу:

число нечувствительных к нему штаммов *C. albicans* увеличилось до 52,9%, *P. kudriavzevii* – до 37,5%, *C. parapsilosis* – до 60%. Появились штаммы *Candida spp.* с перекрестной резистентностью к итраконазолу, кетоконазолу, флуконазолу, клотримазолу, в то же время не отмечалось роста резистентности грибов к амфотерицину В [7].

Потенциальный рост лекарственной устойчивости возбудителей кандидоза в связи с разнообразием видов определяет необходимость постоянного мониторинга тенденций их резистентности к антифунгальным препаратам в разных лечебных учреждениях.

Цель исследования. Определение устойчивости к антифунгальным препаратам (АФП) дрожжеподобных грибов рода *Candida*, выделенных от пациентов кожно-венерологического диспансера (КВД) в Санкт-Петербурге в 2019-2023 гг.

Материалы и методы. Исследованы 146 штаммов грибов рода *Candida*, выделенные в 2019-2023 гг. в Санкт-Петербурге из повреждений на коже пациентов с различной дерматологической патологией в кожно-венерологическом диспансере (КВД) и входящем в его состав стационаре. Для выделения штаммов использовалась среда *Candida* agar based фирмы Oxoid, идентификация изолятов проводилась с помощью теста AuxacolorTM 2 (Bio-Rad). Чувствительность выделенных культур к шести ААП: 5-флюороцитозину (5F), амфотерицину В (AmB), миконазолу (Mcz), кетоконазолу (Ket), итраконазолу (Itr), флуконазолу (Flu) определена методом микроразведений с использованием панелей Fungitest (Bio-Rad) [8].

Результаты. Выделенные штаммы грибов рода Candida были представлены 6 видами, почти половину которых составили культуры *C. parapsilosis* (43,8%), чуть меньшим было количество *C. albicans* (40,4%). Значительно реже выявлялись остальные виды грибов, такие, как *Meyerozyma guiermondii* (бывшая *Candida guilliermondii*) (6,8%), *N. glabratus*, и *P. kudriavzevii* (по 3,4%) и *C. kefir* (2,1%). Анализ распределения выделенных культур за пятилетний период показал некоторое изменение видового состава грибов рода *Candida*, так, в 2019 г. доля *C. albicans* (52,6%) была больше, чем *C. parapsilosis* (42,1%), в 2021 г. удельный вес обоих видов сравнялся (по 42,0%) [9, 10]. В 2022 г. и 2023 г. на первое место по распространенности вышла *C. parapsilosis*, составившая 46,7% и 54,5% от числа изолятов соответственно, против 30,0% и 27,3% *C. albicans* [8, 11, 12, 13]. В 2019 г. было изолировано четыре вида грибов, в 2020 – три, в 2021 – пять, в 2022 – шесть, в 2023 – четыре. В 2021-2023 гг. появились штаммы *M. guilliermondii*, в 2023 отсутствовали изоляты *N. glabratus* и *P. kudriavzevii*. Выявлена тенденция к увеличению доли *Candida non albicans*, так, если в 2019-2020 гг. она составляла около половины выделенных культур (47,4% и 50,0%), то в 2021 г. - увеличилась до 58,0%, а 2022г. и 2023 г. - возросла

до 73,7% и 72,7%. Удельный вес изолятов *Candida non albicans* без *C. parapsilosis* также значительно (в 5 раз) увеличился с 2019 г. (5,3%) до 2022 г. (26,7%).

Большинство выделенных культур (65,7%) оказались нечувствительными хотя бы к одному АФП, при этом доля таких изолятов колебалась от 39,5% в 2019 г. до 83,3% в 2020 и 2022 гг., в 2023 г. составила 77,3%. Чаще встречались культуры, нечувствительные к MCZ (54,%), их процент увеличился с 34,2% в 2019 г. до 63,6% в 2023 г.. Та же тенденция наблюдалась и в отношении штаммов, нечувствительных к ITR (с 15,8% до 36,4% соответственно), FLU (с 2,6% до 18,2%) и KET (с 5,3% до 36,7% в 2022 г.). Устойчивость к AMB отсутствовала у грибов в 2019 и 2020 гг., однако в последующем нечувствительные к нему изоляты появились (2021 г. – 6,0%, 2022 г. – 13,3%, 2023 – 4,5%). Наибольшей активностью в отношении *Candida* проявлял 5F (не более 6,7% нечувствительных изолятов). В то же время резистентные штаммы встречались редко, было изолировано всего 9 таких культур (6,2%), среди них только 3 штамма были резистентны к AMB (2,1%) и 2 – к 5F (1,4%). Был выявлен только один штамм *C. guilliermondii*, резистентный одновременно ко всем шести АФП

Заключение: Среди штаммов грибов, выделенных в КВД в 2019-2023 гг., превалировали изоляты *C.parapsilosis* и *C.albicans*, при этом доля первой увеличилась за указанный период на треть (с 42,1% в 2019 г. до 54,5% в 2023 г.), а удельный вес второй, напротив, снизился почти в 2 раза (с 52,6% до 27,3% соответственно). Выявлена тенденция увеличения доли *Candida non albicans*, в том числе без учета *C. parapsilosis*. Выявлено также возрастание удельного веса нечувствительных к АФП культур в целом и в отношении отдельных препаратов, в то же время доля резистентных штаммов была низкой. Наибольшую активность в отношении всех выделенных культур проявили 5-флюороцитозин и флуконазол. Выявленная динамика подтверждает важность мониторинга за устойчивостью к АФП в отдельных медицинских учрежлениях

Список литературы

1. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, et al. Results from the ARTEMIS DISK global antifungal surveillance study, 1997 to 2007: a 10.5-year analysis of susceptibilities of Candida species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion. J Clin Microbiol. 2010;48(4):1366–1377.
2. Abdalal S., Attallah D., Mokhtar J. et al. Epidemiology and Antifungal Susceptibility Trends of Candidemia: A 5-Year Retrospective Study at King Abdulaziz University Hospital Infection and Drug Resistance. Infection and Drug Resistance 2025:18, 5905–5915.
3. Toda M. Population-based active surveillance for culture-confirmed candidemia — four Sites, United States, 2012–2016. MMWR Surveill Summ. 2019; 68.
4. Díaz-Garcíahttps J., Machado M., Alcalá L. et al. Trends in antifungal resistance

in Candida from a multicenter study conducted in Madrid (CANDIMAD study): fluconazole-resistant *C. parapsilosis* spreading has gained traction in 2022. Epidemiology and Surveillance. 2023, Volume 67 Issue 11.
5. Escribano P, Guinea J. Fluconazole-resistant *Candida parapsilosis*: a new emerging threat in the fungi arena. Front. Fungal Biol 2022,3:9.
6. Nguyen M.D., Ren P.. Trends in Antifungal Resistance Among *Candida Species*: An Eight-Year Retrospective Study in the Galveston–Houston Gulf Coast Region. Journal of Fungi 2025, 11, 232-41.
7. Рахматулина М.Р., Тарасенко Э.Н. Частота выявления грибов рода *Candida* у пациентов с урогенитальным кандидозом и анализ показателей их антимикотической резистентности за десятилетний период (2010–2020 гг.). Акушерство и гинекология. 2020; 7: 159-165.
8. Васильев О.Д., Нестерова Е.В., Дергилев М.Н., Метляева А.В., Козлова Н.С. Чувствительность к антимикотическим препаратам *Candida spp.,* выделенных в кожно-венерологическом диспансере Санкт-Петербурга в 2022-23 гг. Успехи медицинской микологии. 2025; 27: 93-97.
9. Варгасова В.С., Гусева У.С., Нестерова Е.В., Трофимова Н.Н., Козлова Н.С., Васильев О.Д. Чувствительность грибов рода *Candida* к антимикотическим препаратам. Проблемы медицинской микологии. 2020; 22(3): 58.
10. Козлова Н.С., Нестерова Е.В., Трофимова Н.Н., Васильев О.Д., Куготова Д.А., Мураховский В.С. Антибиотикорезистентность штаммов Candida spp., выделенных у больных дерматозами. Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2021; 16(2): 429-435.
11. Нестерова Е.В., Трофимова Н.Н., Васильев О.Д. и соавт. Чувствительность к антимикотическим препаратам грибов рода Candida, выделенных в кожно-венерологическом диспансере. Успехи медицинской микологии. 2021; 22: 81-87.
12. Козлова Н.С., Нестерова Е.В., Васильев О.Д., Селезнева А.А. Спектры устойчивости к антифунгальным препаратам штаммов Candida spp., выделенных в кожно-венерологическом диспансере. Успехи медицинской микологии. 2023; 24: 221-225.
13. Васильев О.Д., Козлова Н.С., Нестерова Е.В., Селезнева А.А., Метляева А.В. Резистентность штаммов Candida spp., выделенных в кожно-венерологическом диспансере Санкт-Петербурга в 2022 г., к антимикотическим препаратам. Успехи медицинской микологии. 2024; 26:154-157.

Глава IV

МИКОЗЫ В СПЕЦИАЛЬНОЙ КЛИНИКЕ. ИНВАЗИВНЫЕ И ОСОБО ОПАСНЫЕ ИНФЕКЦИИ ЧЕЛОВЕКА

DOI: 10. 14427/amm.2026.xxviii.04

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ СПЕЦИФИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ИНФИЛЬТРАТА И МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПРИ МИКОТИЧЕСКОМ ПОЛИПОЗНОМ РИНОСИНУСИТЕ

Мясникова Ю.Ю., Алимова Д.Д.
Университет EMU, Ташкент

Введение

Полипозный риносинусит (ПРС) остается одной из наиболее сложных проблем современной оториноларингологии ввиду склонности к рецидивированию и гетерогенности этиопатогенетических факторов [1, 2]. В последние десятилетия отмечается рост удельного веса микотических поражений слизистой оболочки околоносовых пазух [3, 4]. Традиционно ПРС рассматривается как Th2-зависимый эозинофильный процесс [5], характерный для атопических состояний [6, 7]. Однако присутствие грибковых агентов, в частности рода Candida, а также аспергилл, вносит существенные коррективы в иммуноморфологический профиль заболевания, смещая акценты воспалительного ответа [8, 9].

Актуальность изучения клеточного состава полипозной ткани при микотическом риносинусите продиктована необходимостью разработки дифференцированного подхода к терапии. Механизмы формирования тканевого отека и сосудистой дилатации при грибковом обсеменении имеют свои особенности, связанные с токсическим воздействием метаболитов грибов на эндотелий и базальные мембраны.

Цель исследования: провести детальный сравнительный анализ структурных изменений Lamina propria и перестройки микроциркуляторного русла при микотической инвазии для уточнения патогенеза полипозообразования.

Материалы и методы

Объектом исследования послужили операционные биоптаты слизистой оболочки и полипозной ткани, полученные от 9 детей в возрасте от 7 до 15 лет с верифицированным микотическим ПРС. Диагноз подтверждался комплексно: клинической картиной, данными КТ околоносовых пазух и микробиологическим исследованием (посев и микроскопия мазков).

Для морфологического анализа применялась стандартная методика подготовки гистологических срезов. Материал фиксировался в 10% нейтральном буферном формалине, обезвоживался в спиртах возрастающей концентрации и заливался в парафин. Срезы толщиной 5-7 мкм окрашивались гематоксилином и эозином, а также по методу ШИК (PAS-реакция) для визуализации грибковых элементов.

Состояние микроциркуляторного русла и архитектоника клеток крови оценивались с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ). Образцы после фиксации подвергались дегидратации и высушиванию в критической точке. Исследование проводилось на электронном

микроскопе Hitachi S405 после напыления золотом, что позволило получить высококонтрастную трехмерную визуализацию сосудистой стенки и форменных элементов.

Результаты исследования

При светооптическом изучении биоптатов была выявлена специфическая морфологическая картина, которую можно охарактеризовать как «холодное» хроническое воспаление. В отличие от бактериальных форм ПРС, где доминирует нейтрофильная экссудация и микроабсцедирование, при микотическом процессе наблюдаются следующие изменения:

В собственной соединительнотканной пластинке (Lamina propria) выявлен тотальный гидропический отек. Межуточное вещество оптически пустое или слабо оксифильное, коллагеновые и эластические волокна значительно разволокнены и диссоциированы. Наблюдается деструкция базальной мембраны эпителия, что облегчает выход транссудата в интерстиций. СЭМ подтверждает наличие крупных межтканевых пространств, заполненных белковым экссудатом, что является морфологическим субстратом полипозной трансформации.

Ключевой особенностью стало резкое преобладание плазматических клеток (плазмоцитарная доминанта). Плазмоциты располагаются преимущественно периваскулярно и подэпителиально, образуя диффузные скопления.

Эозинофилы присутствовали в умеренном количестве, что отличает микотический процесс от классического аллергического ПРС.

Нейтрофильные лейкоциты встречались спорадически, что свидетельствует о низкой эффективности фагоцитарного звена в отношении грибковых гиф.

Обнаружены единичные макрофаги с признаками незавершенного фагоцитоза.

Наиболее значимые изменения зафиксированы в сосудистом звене. Отмечается резкое расширение и извитость лимфатических капилляров, которые выглядят зияющими.

С помощью СЭМ в просветах посткапиллярных венул идентифицированы патологические формы эритроцитов:

Эхиноциты (клетки с шиповидными отростками);

Стоматоциты (эритроциты с ротовидным углублением).

Появление данных форм свидетельствует о глубоком нарушении гомеостаза в микрорайоне воспаления, изменении осмолярности и pH среды. Зафиксировано формирование атипичных сосудистых комплексов, морфологически идентичных кавернозным телам. Эти новообразованные синусоиды переполнены кровью, что объясняет клиническую резистентность к деконгестантам и выраженную заложенность носа.

Обсуждение

Морфологическая картина микотического ПРС демонстрирует уникальный

баланс между иммунным ответом и сосудистой патологией. Доминирование плазмоцитов указывает на выраженную антигенную стимуляцию и активный гуморальный ответ. Местный синтез иммуноглобулинов (преимущественно IgA и IgG) направлен на нейтрализацию грибковых антигенов, однако персистенция мицелия делает этот процесс малоэффективным, переводя воспаление в фазу хронического «порочного круга».

Особый интерес представляет деформация эритроцитов. Переход дискоцитов в эхиноциты и стоматоциты является маркером местного ацидоза и нарушения реологических свойств крови (сладж-феномен). Это приводит к гипоксии ткани, что, в свою очередь, стимулирует ангиогенез и формирование кавернозоподобных структур.

Расширение лимфатических сосудов следует рассматривать как компенсаторную попытку организма дренировать избыточную жидкость из Lamina propria. Однако при прогрессировании микоза происходит лимфостаз, обусловленный сдавлением сосудов отечной тканью и возможной обтурацией лимфатических путей продуктами грибковой жизнедеятельности. Это делает отек необратимым и ведет к быстрому росту полипов.

Заключение

Микотический полипозный риносинусит характеризуется специфическим «плазмоцитарным» типом воспаления с выраженным гидропическим отеком стромы.

Использование сканирующей электронной микроскопии позволяет выявить глубокие нарушения микроциркуляции, включая патологическую трансформацию эритроцитов и формирование кавернозных сосудистых структур.

Наличие эхиноцитов и лимфостаза в полипозной ткани обосновывает необходимость включения в комплексную терапию препаратов, улучшающих микроциркуляцию и лимфодренаж, наряду с антимикотическими средствами.

Список литературы

1. Султанова Д. Д., Миртаджиева З. Д. Микробиологический спектр возбудителей хронических риносинуситов у детей. Молодой ученый. 2017; №. 16: 81-82.
2. Amonov S. E., Abdukayumov A. A., Sultanova D. The condition of mucous membranes of nose and paranasal sinuses in patients with chronic kidney disease-an experimental model. Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. 2012; T. 18; №. 2: 10-11.
3. Alimova D. D., Amonov A. S. Prediction of development of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in children taking into account the geometric characteristics of the ethmoid labyrinth. Central Asian Journal of Medicine.2023; T. 4: 16-23.
4. Султанова Д. Д., Амонов Ш. Э., Мухамедов И. М. Микробиологический спектр возбудителей хронических риносинуситов у детей. Оториноларингология. Восточная Европа. 2014; №. 1: 116-120.
5. Sultanova D. D. Morphological characteristics mucosal polyps on the background rhinosinusitis. 2019.

6. Alimova D. D., Amonov S. E. The morphological characteristic of the mucous membrane at polypous rhinosinusitis. International Journal of Pharmaceutical Research (09752366). 2020; T. 12; №. 3.
7. Султанова Д. Д., Амонов Ш. Э. Иммунопатогенетические механизмы хронических риносинуситов у детей. Оториноларингология. Восточная Европа. 2013; №. 4: 82-87.
8. Alimova D. D., Sagidullaeva D. B. The clinical characteristics of patients and treatment of chronic polypous rhinosinusitis. Central Asian Journal of Medicine. 2025; T. 2: 32-41.
9. Султанова Д. Д., Камалов З. С. Цитокиновый статус у детей с хроническими риносинуситами в зависимости от их этиологии. Оториноларингология. Восточная Европа. 2015; №. 1: 38-45.

МУКОРМИКОЗ КОЖИ (СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА)

Бурова С.А. [1], Таганов А.В. [2]
[1]Национальная академия микологии, Московский центр глубоких микозов и актиномикоза
[2]РМАНПО, Москва

Пандемия коронавируса SARS-COV-2 вызвала рост заболеваемости населения, унесший более 6,8 млн жизней во всем мире. Уже в начале катастрофической волны коронавирусной болезни появилось много сообщений о редком, но смертельном мукормикозе, который быстро распространялся.

Мукормикоз - разрушительная жизнеугрожающая грибковая инфекция, известная своим ангиоинвазивным распространением и гематогенной диссеминацией, которая быстро приводит к поражению многих органов и имеет потенциально фатальные осложнения. После инвазии SARS-COV-2 три фактора - иммуносупрессия, гипергликемия и стероидная терапия - создают идеальные условия для оппортунистических инфекций, в том числе для мукормикоза.

Мукормикоз характеризуется быстрым развитием, агрессивным течением, выраженной склонностью к ангиоинвазии, развитию тромбозов и

закупорке сосудов с последующим образованием некроза тканей.

Уровень летальности при поражении легких, придаточных пазух носа, костей лицевого скелета, кожи, глаз, головного мозга, внутренних органов, а также при диссеминированных формах составляет 50–100%. Худший прогноз - при поражении головного мозга на фоне нейтропении и/или после трансплантации костного мозга; диссеминированной патологии. Мукормикоз кожи обусловливает 38%-ный уровень смертности.

Мукормицеты (старое название - зигомицеты) - низшие сапрофитические грибы из отдела Mucoromycota. Это относительно «новые» микроорганизмы: впервые были описаны Робертом Хардингом Уиттакером (R.H. Whittaker) в 1969 году

Мукормицеты широко распространены в природе и обычно выделяются из разлагающихся органических веществ, почвы, древесины, хлопка, хлеба, фруктов, овощей и экскрементов животных. Существует 25 видов мукормицет, наиболее частыми возбудителями мукормикоза являются Rhizopus arrhizus, Rhizopus oryzae, Mucor и Rhizomucor pusillus

Мукормикоз легких, придаточных пазух носа, желудка и кишечника, как правило, развивается, когда споры мукормицет из внешней среды обитания попадают в бронхи, легкие и синусы при вдыхании или в желудочно-кишечный тракт перорально с водой и продуктами питания. Для мукормикоза кожи актуален другой путь внедрения, а именно контактный, когда инфекция проникает через поврежденную кожу при травмах, автомобильных авариях, загрязнении ран землей, хирургических вмешательствах, ожогах, гемодиализе или частом травмировании кожи вследствие инъекций инсулина, венопункций, а также из белья, перевязочного материала, герметичных плотных повязок, клейких лент, пластырей, депрессоров языка (шпателей), хирургических инструментов и катетеров

Поражение кожи при мукормикозе происходит за счет прямой инокуляции и проникновения гриба в ткани при травме (первичный мукормикоз), гематогенной диссеминации из внутренних органов (вторичный мукормикоз) и распространения по продолжению (воздействие болезнетворного агента, находящегося в одном участке ткани, на близлежащую нормальную ткань).

При первичном ангиоинвазивном некротизирующем мукормикозе кожи появляются эритематозные пятна, пустулы, быстро прогрессирующие инфильтративные бляшки, которые изъязвляются и покрываются некротическими струпами с неровной поверхностью. При отсутствии лечения высоко вероятен летальный исход. Встречаются и другие морфологические элементы, подобные гангренозной эктиме и пиодермии, инфаркты типа «бычий глаз», целлюлитные и мишеневидные бляшки. Именно поэтому у пациентов с ковид-инфекцией особого внимания должны заслуживать разнообразные высыпания на коже, уплотнения и незаживающие язвы.

Вторичный кожный мукормикоз поражает людей с тяжелым иммунодефицитом, как правило, неизлечимых больных, длительно находящихся в больницах. Инфекция распространяется на кожу из внутреннего источника. Появляются высыпания в виде эритематозных и синюшных бляшек, пустул, прогрессирующих язв и некрозов.

При смежном мукормикозе процесс распространяется из нижележащих структур (чаще при риноцеребральном мукормикозе). Появляются язвы в полости рта, некроз слизистой оболочки, периорбитальный отек и целлюлит; отмечаются офтальмоплегия, потеря зрения и потеря чувствительности кожи. Поражение кожи при вовлечении пазух носа, как правило, начинается с потери чувствительности кожи лица на пораженной стороне, локальной отечности, затем присоединяются боль, воспаление мягких тканей, остеомиелит стенок придаточных пазух; формируется некроз кожи на щеке, латеральной части носа, под глазом, в носовых ходах и на небе

Диагноз мукормикоза устанавливают в соответствии с критериями Европейской организации по изучению и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, 2008)

В настоящее время конкретные специфические биомаркеры для выявления мукормикозной инфекции отсутствуют, роль галактоманнана и бета-D-глюкана для мукормикоза не подтверждена, поэтому ранняя диагностика этого тяжелого недуга до сих пор остается сложной задачей.

Лабораторная диагностика мукормикоза включает микроскопические, культуральные и патогистологические методы. Гистологическое подтверждение мукормикоза - важный метод диагностики - предполагает обнаружение в тканях типичных элементов мукормицет. Мицелий (гифы) мукормицет в гистологическом препарате имеет характерные черты: толстый гиалиновый широкий (5 мкм и более), длинный (до 20–50 мкм) и несептированный мицелий. Для мукормицет типична неравномерная изогнутость мицелия (ветвление) под тупым, прямым или острым углом, иногда раздвоенным в виде лент.

Высокий уровень смертности больных мукормикозом кожи на фоне COVID-19, достигающий 38%, связан не только с неспособностью иммунной системы успешно противостоять агрессивной грибковой инфекции, но также с устойчивостью мукормицетов к большинству используемых в настоящее время антифунгальных препаратов.

Виды Mucorales обычно устойчивы к большинству азолов, аллиламинов и эхинокандинов. Важно знать, что к широко используемому в нашей практике вориконазолу, мукормицеты нечувствительны.

Можно выделить четыре основных принципиальных подхода в лечении мукормикоза (алгоритм):

ранняя диагностика; раннее лечение противогрибковыми препаратами

(липидассоциированные формы амфотерицина В, изавуконазол, позаконазол, иногда комбинация с эхинокандинами);

широкое хирургическое удаление инфицированных некротических тканей;

коррекция метаболического синдрома и нарушенного иммунологического статуса, контроль других сопутствующих заболеваний. Парентеральный амфотерицин В является эффективным противогрибковым средством в качестве монотерапии мукормикоза, но недостаточным без хирургического лечения, когда инфекция распространяется на соседние органы и ткани с их последующей некротизацией. Удаление инфицированной ткани/органа хирургическим путем в этих случаях является необходимым методом лечения мукормикоза кожи. Кроме того, важно продолжать устранение основных предрасполагающих факторов и лечение сопутствующих заболеваний.

Липидассоциированный амфотерицин В рекомендуется в качестве первой линии терапии мукормикоза: липосомальный амфотерицин В по 5–10 мг/кг в день, длительность введения от 30 до 120 минут, разводить 5% раствором декстрозы; липидный комплекс амфотерицина В по 5 мг/кг в день вводить со скоростью 2,5 мг/кг в час, разводить 5% раствором декстрозы. Увеличение дозы не достигает более высоких уровней лекарственного средства в плазме.

В условиях ограниченных ресурсов дезоксихолат амфотерицина В также может быть использован первой линией терапии: препарат вводят в дозе 0,25–1–1,5 мг/кг в день, медленно (2–6 часов), в первый день - 0,25 мг/кг; разводить в 5% растворе глюкозы.

Позаконазол (в таблетках, в 1-й день 300 мг 2 раза/день, затем по 300 мг 1 раз/день) и изавуконазол (перорально и внутривенно по 200 мг 3 раза/сут, 6 доз за 2 дня, с 3-го дня - по 200 мг 1 раз/сут) предлагаются в качестве альтернативы в случае недоступности липосомального амфотерицина В или липидного комплекса амфотерицина В, а также при наличии у пациента почечной недостаточности или выявленной непереносимости этих препаратов. Изавуконазол имеет показатели лечения, сопоставимые с показателями амфотерицина, что делает его перспективным препаратом для назначения больному

Таким образом, неконтролируемый сахарный диабет, чрезмерное использование кортикостероидов, коморбидные заболевания и травматическое повреждение кожи являются наиболее распространенными факторами риска развития кожного мукормикоза, который до пандемии COVID-19 считался редкой грибковой инфекцией. Терапией первой линии является амфотерицин В в сочетании с хирургическим вмешательством.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПНЕВМОЦИСТНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПНЕВМОНИЕЙ, РОЛЬ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА И ГЕРПЕСВИРУСНОЙ КОИНФЕКЦИИ

Гармаев Д.А., Рыбалкина Т.Н., Аветисян Л.Р., Корниенко М.Н., Кабикова О.Ф., Пульнова Н.Л., Каражас Н.В., Кольцова И.В., Кистенева Л.Б.
НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва

Введение. *Pneumocystis jirovecii* (P.j.) является оппортунистическим возбудителем, который вызывает тяжелую пневмонию с высокой летальностью у иммунокомпрометированных лиц. Традиционно к группам риска относят ВИЧ-инфицированных пациентов, реципиентов трансплантированных органов, больных злокачественными новообразованиями, а также лиц, получающих длительную иммуносупрессивную терапию.

Однако роль солидных опухолей как фактора риска колонизации и инфекции P.j. остается недостаточно изученной. Определение серологических маркеров позволяет оценить стадию инфекции, распространенность перенесенной инфекции или колонизацию в популяции. Тем не менее, комплексный анализ сочетанного влияния возраста, пола, солидного рака и герпесвирусной коинфекции на P.j.-серопозитивность у пациентов с пневмонией ранее не проводился.

Цель. Оценить распространенность серологических маркеров к P.j., ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6 в двух группах пациентов с пневмонией (с солидным раком и без него); выявить факторы, ассоциированные с P.j.-серопозитивностью; в дизайне случай–контроль определить, является ли солидный рак независимым фактором риска наличия P.j.-IgG после поправки на возраст, пол и другие герпесвирусные маркеры, а также охарактеризовать коинфекцию у пациентов с положительными P.j.-маркерами.

Материалы и методы. Проведено исследование типа «случай-контроль», в него включено 88 пациентов с подтвержденной пневмонией. Критерии включения: возраст старше 18 лет, наличие пневмонии, отсутствие ВИЧ-инфекции, трансплантации органов и гематологических злокачественных новообразований.

Основная группа – 44 пациента с солидным раком и пневмонией, из них 18 женщин, 26 мужчин, медиана возраста 77 лет. Группа сравнения – 44 пациента с пневмонией без онкопатологии в анамнезе, из них 27 женщин, 17 мужчин, медиана возраста 69 лет.

Всем пациентам выполнен иммуноферментный анализ сыворотки крови с последующим определением IgM и IgG к P. jirovecii, вирусу Эпштейна-Барр (VCA, EA, NA), цитомегаловирусу (ЦМВ) и вирусу герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) с использованием коммерческих тест-систем. Статистический анализ. Обработка данных выполнена с использованием Microsoft Excel, IBM

SPSS Statistics.

Рассчитаны: распространенность, критерий хи-квадрат (для сравнения категориальных переменных между группами), корреляционный анализ Спирмена (для оценки связей между маркерами), логистическая регрессия для выявления независимых факторов риска P.j. как внутри групп, так и в объединенной выборке. Уровень статистической значимости принят p <0,05. Доверительные интервалы (ДИ) для отношений шансов (OR) рассчитаны на уровне 95%.

Результаты. Распространенность серологических маркеров в основной группе: P.j-IgG выявлен у 19 пациентов (43,2%), P.j-IgM – у 2 (4,5%). ВЭБ-VCA-IgG был положительным у 43 (97,7%), ВЭБ-NA-IgG – у 40 (90,9%), ВЭБ-EA-IgG – у 6 (13,6%), ВЭБ-VCA-IgM – у 1 (2,3%). ЦМВ-IgG обнаружен у всех 44 пациентов (100%), ЦМВ-IgM – у 5 (11,4%). ВГЧ-6-IgG положителен у 23 (52,3%), ВГЧ 6-IgM – у 3 (6,8%). Сомнительные результаты встречались редко (от 0 до 2 по каждому маркеру). В группе сравнения: P.j-IgG выявлен у 12 пациентов (27,3%), P.j-IgM – у 3 (6,8%). ВЭБ-VCA-IgG положителен у всех 44 (100%), ВЭБ-NA-IgG – у 43 (97,7%), ВЭБ-EA-IgG – у 5 (11,4%), ВЭБ-VCA-IgM – у 1 (2,3%). ЦМВ-IgG положителен у 41 (93,2%), ЦМВ-IgM – у 3 (6,8%).

ВГЧ-6-IgG положителен у 27 (61,4%), ВГЧ 6 IgM – у 2 (4,5%). Сомнительные результаты были по ВЭБ-EA-IgG (4), ЦМВ-IgM (2) и ВГЧ 6-IgM (1). Таким образом, P.j-IgG встречается в основной группе чаще (43,2% против 27,3%), однако различие не достигает статистической значимости (p=0,12). Обращает на себя внимание более высокий процент ВГЧ-6-IgG в группе сравнения (61,4% против 52,3%), что также статистически не значимо. При попарном сравнении групп получены следующие отношения шансов (OR) для P.j-IgG+ и потенциальных факторов риска: солидный рак: OR=2,03 (95% ДИ: 0,81-5,07; p=0,12), возраст > 70 лет: OR=4,08 (95% ДИ: 1,65-10,09; p=0,002), мужской пол: OR=2,10 (95% ДИ: 0,91-4,84; p=0,08), ВГЧ-6-IgG +: OR=0,69 (95% ДИ: 0,30-1,60; p=0,39), ЦМВ-IgM+: OR=1,76 (95% ДИ: 0,40-7,80; p=0,46), ВЭБ-EA-IgG+: OR=1,23 (95% ДИ 0,35-4,36; p=0,75).

Коинфекция у пациентов с положительными P.j-маркерами. В основной группе среди 19 пациентов с P.j-IgG+ у 15 (78,9%) также выявлен ВГЧ-6-IgG +, у 3 (15,8%) – ЦМВ-IgM+, у 2 (10,5%) – ВЭБ-EA-IgG+. Среди 2 пациентов с P.j-IgM+ у одного сочетался ВГЧ-6-IgG +, у другого – ВЭБ-NA-IgG+ (COMH). В группе сравнения среди 12 пациентов с P.j-IgG+ у 10 (83,3%) выявлен ВГЧ-6-IgG +, у 2 (16,7%) – ЦМВ-IgM+, у 1 (8,3%) – ВЭБ-EA-IgG+. Среди 3 пациентов с P.j-IgM+ у всех трех определялись другие герпес-вирусные маркеры (ВЭБ-NA-IgG+, ВГЧ-6-IgG + или ЦМВ-IgG+). Таким образом, наиболее частой коинфекцией у P.j-позитивных пациентов в обеих группах являлось сочетание P.j-IgG с ВГЧ-6-IgG (79–83% случаев). Корреляционный анализ. В основной группе P.j-IgG умеренно положительно коррелировал с ВГЧ-6-IgG (r=0,44;

p=0,003) и слабо – с возрастом (r=0,30; p=0,048).

Корреляции с другими маркерами были слабыми и статистически не значимыми. В группе сравнения корреляция P.j-IgG с ВГЧ 6-IgG была еще более выраженной (r=0,46; p=0,002), а связь с возрастом – сильнее (r=0,44; p=0,003). Корреляции с ЦМВ-IgM, ВЭБ-EA-IgG и полом отсутствовали.

Многофакторный логистический регрессионный анализ. Внутри основной группы (зависимая переменная – P.j-IgG+). В анализ были включены возраст, пол, ВГЧ-6-IgG+, ВЭБ-EA-IgG+, ЦМВ-IgM+. Единственным статистически значимым фактором риска оказался ВГЧ-6-IgG +: aOR=4,88 (95% ДИ: 1,38-17,29; p=0,014). Возраст находился на границе значимости (p=0,052; aOR=1,07 на каждый год). Пол, ВЭБ-EA-IgG и ЦМВ-IgM не были значимы (p>0,4).

Внутри группы сравнения: независимыми факторами риска P.j-IgG+ были возраст (aOR=1,12 на каждый год; 95% ДИ: 1,02-1,23; p=0,023) и ВГЧ-6-IgG + (aOR=5,66; 95% ДИ: 1,06-30,32; p=0,043). Пол, ВЭБ-EA-IgG и ЦМВ-IgM значимости не достигли. Объединенный анализ (случай–контроль) (n=88) – оценка фактора «солидный рак». В исследование в качестве зависимой переменной включался P.j-IgG+.

Факторы риска: солидный рак, возраст >70 лет, мужской пол, ВГЧ-6-IgG +, ЦМВ-IgM+, ВЭБ-EA-IgG+. Результаты показали, что после поправки на остальные переменные солидный рак не является статистически значимым фактором риска P.j-IgG+ (OR=2,25; 95% ДИ: 0,70-7,25; p=0,171). Возраст >70 лет остается единственным значимым фактором (OR=4,64; 95% ДИ: 1,42-15,15; p=0,011). Пол, ВГЧ-6-IgG, ЦМВ-IgM и ВЭБ-EA-IgG не достигли значимости (p>0,2).

Заключение. Распространенность P.j-IgG составляет 43,2% у пациентов с солидным раком и пневмонией и 27,3% у пациентов с пневмонией без рака. Различие не достигает статистической значимости (p=0,12). Коинфекция P.j-IgG с ВГЧ-6-IgG выявляется в 79–83% случаев в обеих группах, что свидетельствует о тесной связи между этими патогенами.

Корреляционный анализ подтверждает умеренную положительную связь (r=0,44–0,46; p<0,01). Внутригрупповой регрессионный анализ показывает, что в основной группе (рак + пневмония) единственным значимым фактором P.j-IgG является ВГЧ-6-IgG (OR=4,88), тогда как в группе сравнения значимы как ВГЧ-6-IgG (OR=5,66), так и возраст (OR=1,12 за каждый год). В дизайне случай–контроль после поправки на возраст, пол и герпесвирусные маркеры солидный рак теряет статистическую значимость (p=0,171; OR=2,25).

Возраст >70 лет остается единственным достоверным фактором риска P.j-IgG+ (OR=4,64; p=0,011). Клинический вывод. У пациентов с пневмонией пожилой возраст (>70 лет) является более сильным фактором риска P.j-серопозитивности, чем наличие солидного рака, однако показатели OR = 2,03 (95% ДИ: 0,81-5,07; p = 0,12), хоть и не имеют должную степень

достоверности, показывают тенденцию. Необходимо накапливать материал и продолжать исследования на более масштабных выборках для определения достоверности влияния солидного рака на наличие антигенных маркеров к пневмоцистам. Высокая частота сочетания P.j-IgG с ВГЧ-6-IgG требует дальнейшего изучения. Эти данные могут быть использованы для уточнения групп риска по пневмоцистной пневмонии в онкологической практике.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА КРИПТОКОККОЗА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Кулько А.Б.
Московский городской НПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ

Криптококкоз – микотическое инфекционное заболевание, вызываемое условно-патогенными базидиомицетовыми дрожжевыми грибами рода *Cryptococcus* (главным образом, возбудителями *Cr. neoformans* (основной возбудитель, распространен повсеместно; варианты: *Cr. neoformans* var. *grubii* (серотип A), *Cr. neoformans* var. *neoformans* (серотип D)) и *Cr. gattii* (распространен в субтропических и тропических зонах)). Путь заражения – ингаляционный (дрожжевые клетки, базидиоспоры возбудителя), характерно преимущественное поражение легких и ЦНС [1-4]. Системный криптококкоз, заболеваемость которым во всем мире продолжает сохраняться на высоком уровне, способен развиваться как у иммунокомпрометированных (преимущественно с нарушениями клеточно-опосредованного иммунитета) так и иммунокомпетентных пациентов. Криптококкоз ЦНС остается одним из главных инфекционных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией и СПИД-индикаторным заболеванием [1, 5]. У ряда больных туберкулезом вероятно развитие внутрибольничных бронхолегочного криптококкоза (от субклинических форм до пневмонии) и криптококкоза ЦНС (группа высокого риска – ВИЧ-инфицированные пациенты) [6, 7].

Цель исследования – анализ случаев обнаружения грибов рода *Cryptococcus* при диагностике глубоких микозов у больных туберкулезом (ГБУЗ МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ; 2002-2025 гг.) и характеристика чувствительности к лекарственным препаратам у выделенных клинических штаммов.

Проанализированы многолетние данные результатов микробиологических исследований биоматериалов от больных туберкулезом с подозрением на пневмомикоз или диссеминированный микоз (мокрота; материалы, полученные при фибробронхоскопии (ФБС) (жидкость бронхоальвеолярного лаважа, бронхиальный секрет, трахео-бронхиальный аспират); материалы из полостных образований легких и плевральных полостей; кровь; спинномозговая жидкость (СМЖ)). Для видовой идентификации выделенных

штаммов дрожжевых грибов был использован комплекс общепринятых методик [8-10].

Для исследования активности 10 антимикотиков (флуконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, кетоконазол (группа азолов); анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин (группа эхинокандинов); амфотерицин В; флуцитозин) в отношении клинических штаммов рода *Cryptococcus* была использована тест-система «Sensititre», колориметрический тест «YeastOne» (TREK Diagnostic Systems) (метод микроразведений в бульоне со средой RPMI 1640 с определением минимальных подавляющих концентраций (МПК) в мкг/мл).

При лабораторной диагностике пневмомикозов грибы рода *Cryptococcus* были обнаружены у 19 больных туберкулезом (0,2% от числа обследованных): *Cr. neoformans* – у 10 пациентов, *Cr. laurentii* – у 5 пациентов, *Cr. albidus* – у 4 пациентов. Штаммы главного возбудителя криптококкоза *Cr. neoformans* были выделены из легочной полости (1 случай), плевральной полости (1 случай – у ВИЧ-инфицированной больной), содержимого бронхов (ФБС) (3 случая), мокроты (5 случаев); штаммы *Cr. laurentii* и *Cr. albidus* – только из мокроты.

У 12 ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом гриб *Cr. neoformans* был обнаружен в СМЖ.

В целом, общее число выявленных больных с признаками криптококкоза (пневмомикоз, микоз ЦНС) составило 31 человек (18 ВИЧ-отрицательных (58,1%) и 13 ВИЧ-инфицированных (41,9%) пациентов), с долей случаев обнаружения *Cr. neoformans* 71,0% (22 пациента) от общего числа случаев обнаружения *Cryptococcus* spp.

Чувствительность к антимикотикам была протестирована у 23 выделенных штаммов *Cryptococcus*: *Cr. neoformans* (19 штаммов: СМЖ (12), трахео-бронхиальный аспират (2), мокрота (3), содержимое легочной каверны (1), содержимое полости эмпиемы (1)); *Cr. albidus* (1 штамм: мокрота (1)); *Cr. laurentii* (3 штамма: мокрота (3)) (таблицы 1, 2). При интерпретации результатов как вероятно устойчивые к флуконазолу расценивались штаммы *Cryptococcus* с МПК препарата ≥16 мкг/мл, как устойчивые к флуцитозину – штаммы *Cryptococcus* с МПК препарата ≥32 мкг/мл [5]. Как вероятно устойчивые к эхинокандинам (анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин) расценивались штаммы *Cryptococcus* с МПК препарата ≥8 мкг/мл.

Таблица 1. **Диапазоны минимальных подавляющих концентраций препаратов группы азолов для штаммов грибов рода *Cryptococcus*** (тест-система «Sensititre» «YeastOne»)

Вид (n)	Препарат, диапазон МПК в мкг/мл				
	FZ	IZ	VOR	PZ	KZ
Cr. albidus (1)	16	0,25	0,5	0,25	0,03
Cr. laurentii (3)	2-32	0,12	0,06-0,5	0,12-1	0,03-0,12
Cr. neoformans (19)	2-16	0,03-0,5	0,015-0,25	0,03-0,5	0,015-0,25

Примечание: FZ – флуконазол, IZ – итраконазол, VOR – вориконазол, PZ – позаконазол, KZ – кетоконазол; n – число протестированных штаммов; МПК – минимальная подавляющая концентрация (в мкг/мл).

Таблица 2. **Диапазоны минимальных подавляющих концентраций препаратов группы эхинокандинов, амфотерицина В, флуцитозина для штаммов грибов рода *Cryptococcus*** (тест-система «Sensititre» «YeastOne»)

Вид (n)	Препарат, диапазон МПК в мкг/мл				
	AND	CAS	MF	AB	5FC
Cr. albidus (1)	2	8	2	0,5	0,12
Cr. laurentii (3)	0,5->8	1-16	0,25->8	0,25-1	0,12-4
Cr. neoformans (19)	>8	16	>8	0,12-1	2->64

Примечание: AND – анидулафунгин, CAS – каспофунгин, MF – микафунгин, AB – амфотерицин В, 5-FC – флуцитозин; n – число протестированных штаммов; МПК – минимальная подавляющая концентрация (в мкг/мл).

Установлен высокий уровень чувствительности всех протестированных клинических штаммов рода *Cryptococcus* к препаратам амфотерицин В, вориконазол, итраконазол, позаконазол, кетоконазол.

Активность флуконазола в отношении возбудителей криптококкоза была ограничена наличием вероятно устойчивых к препарату штаммов (4 из 23 (17,4%)), выявленных у всех трех видов дрожжей *Cryptococcus*: у *Cr. albidus* – 1 (100%) штамм (с МПК 16 мкг/мл); у *Cr. laurentii* – 2 из 3 (66,7%) штаммов (с МПК 16 мкг/мл и 32 мкг/мл); у *Cr. neoformans* – 2 из 19 (10,5%) штаммов (с МПК 16 мкг/мл).

Выявлено наличие активности флуцитозина против дрожжей *Cryptococcus*; препарат был менее активен в отношении штаммов *Cr. neoformans*, с наличием одного (5,3%) устойчивого штамма (с МПК >64 мкг/мл).

Каспофунгин не проявлял активность против 22 из 23 (95,7%) штаммов *Cryptococcus* (кроме 1 штамма *Cr. laurentii*); анидулафунгин и микафунгин – против 21 из 23 (91,3%) штаммов (кроме 1 штамма *Cr. albidus* и 1 штамма *Cr. laurentii*). Полученные данные подтверждают имеющиеся в литературе сведения об исходной устойчивости базидиомицетовых грибов рода *Cryptococcus* к эхинокандинам [1, 10].

Таким образом, от больных туберкулезом было выделено три вида оппортунистических грибов рода *Cryptococcus* (*Cr. albidus*, *Cr. laurentii*, *Cr.*

neoformans). Доля случаев обнаружения у пациентов главного возбудителя криптококкоза *Cr. neoformans* (респираторный и хирургический материал, СМЖ) составила 71% от числа случаев обнаружения *Cryptococcus* spp.

Активностью в отношении возбудителя *Cr. neoformans* обладали триазольные препараты флуконазол (с долей вероятно устойчивых штаммов 11%), вориконазол, итраконазол и позаконазол; амфотерицин В; флуцитозин (с долей устойчивых штаммов 5%); кетоконазол и не обладали препараты группы эхинокандинов анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин.

Обнаружено, что криптококкоз с поражением легких следует относить к редким вероятным осложнением туберкулеза (0,2% от числа обследованных). Риск развития внутрибольничного криптококкоза (криптококкоз ЦНС) возрастает у группы больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией.

Список литературы

1. Хоспентал Д.Р., Риналди М.Дж. (ред.) Диагностика и лечение микозов. пер. с англ. под ред. Ю.В. Сергеева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 448 с.
2. Комаровская Е.И., Павлов М.Е. Климова Е.А. Проблемы диагностики легочного криптококкоза. Клинический случай. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2014; 3: 72-76.
3. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. – М.: Изд-во Бином, 2008. – 480 с.
4. Gushiken A.C., Saharia K.K., Baddley. Cryptococcosis. Infect Dis Clin North Am. 2021; 35(2). – P. 493-514.
5. Chang C.C., Harrison T.S., Bicanic T.A. et al. Global guideline for the diagnosis and management of cryptococcosis: an initiative of the ECMM and ISHAM in cooperation with the ASM . Lancet Infect Dis. 2024; 24(8): e495-e512.
6. Bagheri-Josheghani S., Rafat Z., Davoodian P. et al. Global evaluation of tuberculosis and cryptococcosis Co-infection: A systematic review . Microb Pathog. – 2025. – Vol. 206. – P. 107811.
7. Suresh C.S., Ninan M.M., Zachariah A., Michael J.S. Cryptococcosis with tuberculosis: overlooked coinfections . J Glob Infect Dis. 2021; 13(3): 139-141.
8. Кулько А.Б. Группы возбудителей оппортунистических пневмомикозов у больных туберкулезом: протокол лабораторного исследования, активность лекарственных препаратов . Туберкулез и социально значимые заболевания. 2021; 9, 2 (34): 32-37.
9. Кулько А.Б., Сафонова С.Г., Иванушкина Т.Н., Ермачкова Е.В. Лабораторная диагностика легочных микозов во фтизиатрической клинике. Методические рекомендации №24. М., 2019. 28 с. (Рекомендовано Департаментом здравоохранения города Москвы, 17.04.2019 г.).
10. Hoog de G.S., Guarro J., Gene J., Figueras M.J. Atlas of clinical fungi. Electronic Version 3.1 – CBS: Reus, 2011. – URL: http:// www.clinicalfungi.org/

СЛОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ ГРИБКОВОГО ЛАРИНГИТА

Курбанова Д.И., Романенко С.Г., Шадрин Г.Б., Павлихин О.Г., Лесогорова Е.В., Красильникова Е.Н.
НИКИ оториноларингологии им. Л.И. Свержевского, Москва

Лечение пациентов с грибковым ларингитом сопряжено с определенными сложностями, что обусловлено не только анатомической труднодоступностью пораженного органа и особенностями грибковой инфекции, но и ограниченным арсеналом противогрибковых средств, разрешенных для нанесения на слизистые оболочки, гепато- и нефротоксичностью системных антифунгальных препаратов, а также - наличием сопутствующего соматического фона у данных пациентов, что ограничивает нас в выборе медикасентов. При этом хронический ларингит является одним из самых частых заболеваний гортани, а на долю ларингомикоза приходится до 25% всех случаев обострения хронического ларингита.

Цель исследования. Повысить эффективность лечения пациентов с грибковым ларингитом.

Методы и средства**.** За последние 10 лет мы диагностировали ларингомикоз (ЛМ) и провели соответствующее лечение 233 пациентам с обострением хронического ларингита: хронический катаральный ларингит (ХКЛ) – 142, хронический гиперпластический ларингит (ХГЛ) – 59 и хронический атрофический ларингит (ХАЛ) - 32. Всем пациентам проводили стандартный осмотр ЛОР-органов, видеоларингоскопию, видеоларингостробоскопию, микробиологическое исследование (культуральное и микроскопическое). Критерием установления диагноза ЛМ являлось лабораторное подтверждение активной грибковой инфекции (титр выделенных грибов не менее $1{,}0x10^4$КОЕ\мл и определение в мазках активно вегетирующих форм грибов).

После установления диагноза грибкового ларингита всем пациентам в течение 3 недель проводили комбинированную терапию с использованием системных противогрибковых препаратов и местных антисептических средств. Выбор противогрибковых препаратов зависел от вида выделенного возбудителя и его чувствительности к антимикотическим препаратам. Дозу препаратов подбирали индивидуально в зависимости от выраженности воспаления слизистой оболочки гортани, длительности заболевания, возраста и веса пациента, имеющихся сопутствующих заболеваний и показателей биохимического анализа крови.

После достижения излечения грибкового заболевания за всеми пациентами наблюдали на протяжении 3 лет и проводили контрольные осмотры и микробиологические исследования каждые 3 месяца, а также рекомендовали профилактические мероприятия, направленные на снижение вероятности рецидива заболевания (коррекция выявленных факторов

риска развития микоза: противорефлюксная терапия при выявлении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, коррекция углеводного обмена при сахарном диабете, разъяснение необходимости своевременной замены съемных зубных протезов и обучение правильному уходу за ними, а также объяснение пациентам, постоянно получающим терапию ингаляционными глюкокортикостероидами, принципы правильного их применения и др.).

При выявлении рецидива ЛМ, пациентам повторяли трехнедельный курс комбинированного лечения, который дополняли эндоларингеальной антимикробной фотодинамической терапией (аФДТ) и применением пробиотических комплексов. Данная схема лечения предполагала проведение 5 сеансов ФДТ на область голосовых складок, с интервалом в 1-2 дня с использованием фотосенсибилизатора 2 мл 0,01% водного раствора метиленового синего и лазера с длиной волны 668нм±5нм со световодом диффузионного типа с микролинзой на торце. В качестве пробиотка назначали препарат, содержащий культуры *Streptococcus salivarius K12* не менее 1×10^9КОЕ в виде таблеток для рассасывания.

Результаты. У больных ЛМ были выявлены следующие возбудители заболевания: *Aspergillus niger* – 4 (1,7%), *Candida albicans* – 148 (63,6%), *C.glabrata* – 23 (9,9%), *C.tropicalis* – 22 (9,4%), *C. krusei* – 18 (7,7%) и *Candida spp.* – 18 (7,7%).

Рецидив ЛМ мы выявили у 72 больных (30,9%): в 42 случаях – при ХГЛ (58,2%), в 25 – при ХКЛ (34,8%), в 5 – при ХАЛ (6,9%). Наиболее часто регистрировали рецидив заболевания в течение первых 6 месяцев после проведенного лечения (n=61) у пациентов, страдающих сахарным диабетом (n=29) или бронхиальной астмой и постоянно использующих ингаляционные глюкокортикостероиды (n=36).

При проведении повторного курса лечения, включающего аФДТ и применение пробиотических комплексов, у всех 72 пациентов с ЛМ отмечен быстрый регресс воспалительных изменений в гортани и уже на 14 сутки - полное очищение слизистой оболочки от патологического отделяемого, ремиссия воспалительного процесса, нормализация ларингостробоскопической картины и эрадикация выявленной ранее микобиоты. Лишь у 9 пациентов с ХГЛ сохранялись ограниченные участки белого налета (очаги кератоза) на голосовых складках что потребовало дальнейшего их микрохирургического удаления.

За время дальнейшего наблюдения в течение 3 лет в исследуемой группе пациентов не было выявлено повторных рецидивов заболевания и обострения хронического ларингита.

Выводы. Вероятность рецидива ЛМ составляет 30%, в связи с чем важно наблюдать за пациентами после проведенного лечения, проводить повторный микробиологические исследования и профилактические

мероприятия, направленные на снижение вероятности рецидива заболевания (коррекция имеющихся факторов риска развития микоза). В лечении грибкового ларингита наиболее эффективна комбинированная терапия с применением противогрибковых препаратов системного действия, местных антисептических средств, в сочетании с аФДТ и пробиотиками.

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ БАКТЕРИАЛЬНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ, ЭТИОЛОГИИ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ И ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИМИКОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ

Куцевалова О.Ю., Козель Ю.Ю., Джавадов Д.А., Дмитриева В.В., Козюк О.В.
НМИЦ онкологии Минздрава России, Ростов-на-Дону

Анализ отдаленных результатов противоопухолевой терапии демонстрирует прямую корреляцию между успешностью лечения основного заболевания и структурой инфекционных осложнений. В условиях широкого распространения мультирезистентных госпитальных штаммов бактерий [1] выбор эмпирической антимикробной терапии существенно осложняется, что создает предпосылки для селекции грибковой флоры и развития инвазивных микозов. Совершенствование диагностических алгоритмов за счет использования специфических биомаркеров и молекулярных методов позволяет минимизировать риски фатального сепсиса микотической этиологии, повышая общую эффективность онкологической помощи [2].

Цель исследования — проанализировать взаимосвязь между уровнем бактериальной антибиотикорезистентности, эпидемиологическими сдвигами в структуре инвазивных микозов, включая рост доли *Candida non-albicans* и плесневых грибов, и исходами антимикотического лечения у пациентов с онкологическими заболеваниями.

Несмотря на то что в структуре нозокомиальных инфекций доминируют аэробные грамотрицательные микроорганизмы (81,6%) [3], микроскопические грибы составляют значимую долю (14,9 %) и ассоциированы с наиболее тяжелыми, жизнеугрожающими осложнениями, определяющими прогноз выживаемости.

Эпидемиология инвазивных микозов неразрывно связана с профилем бактериальной резистентности. В частности, отмечается высокий уровень распространения карбапенем-резистентных штаммов K. pneumoniae: доля продуцентов металло-ь-лактамаз достигает 23,4 %, а чувствительность к меропенему снижена до 53,7 %.

Для *A. baumannii* и *P. aeruginosa* характерна крайне ограниченная

активность доступных антимикробных препаратов, что делает эмпирическую терапию малоэффективной. В отношении *A. baumannii* единственным высокоактивным препаратом остается колистин (99,4 %), тогда как чувствительность к карбапенемам составляет менее 18 %. Для P. aeruginosa отмечается тотальная резистентность к фторхинолонам, азтреонаму и пиперациллину/тазобактаму. Эффективность карбапенемов снижена до 46–59%. Препаратами выбора остаются колистин (98 % чувствительных штаммов) и новые комбинации (цефтазидим-авибактам — 84,6 %). Среди энтерококков доминирует *E. faecium* (55,3 %).

Несмотря на сохранение высокой in vitro-активности тигециклина (100 %) и линезолида (99,9 %) [4], распространение штаммов, резистентных к ампициллину (27,4 %) и ванкомицину (1,2 %), существенно ограничивает возможности эмпирической терапии. При этом простое определение видовой принадлежности и фенотипа резистентности недостаточно для стратификации риска: оценка генетического профиля вирулентности позволяет прогнозировать вероятность тяжелых осложнений и формирует основу для персонализированного подхода к ведению онкогематологических пациентов [5]. Штаммы *S. aureus*, включая MRSA, демонстрируют 100 % чувствительность к ванкомицину, линезолиду и цефтаролину. Однако тотальная резистентность к фторхинолонам требует пересмотра протоколов эмпирической терапии инфекций кожи и мягких тканей.

Высокий уровень бактериальной резистентности вынуждает клиницистов применять антибиотики резерва и расширенного спектра действия. Подобная агрессивная антибактериальная терапия, направленная на контроль бактериальной инфекции, создает выраженное селективное давление, способствует элиминации конкурентной бактериальной микрофлоры и становится одним из ключевых факторов риска развития инвазивных микозов. Отмечены изменения в этиологической структуре инвазивных микозов. Наблюдается выраженный эпидемиологический сдвиг: виды *Candida non-albicans* преобладают над *Candida albicans* (57,4 % против 42,6 %). Отмечается четкая локализационная специфичность: плесневые грибы ассоциированы преимущественно с респираторными инфекциями, тогда как дрожжевые патогены чаще вызывают инфекции кровотока и органов брюшной полости. Особую опасность представляет рост доли видов с природной или приобретенной резистентностью. Для *Candida glabrata* характерно снижение восприимчивости к флуконазолу (чувствительны 63,4 %) и потенциальная резистентность к эхинокандинам. Для *Pichia kudriavzevii* (ранее *C. krusei*) характерны резистентность к амфотерицину В у 20,6 % изолятов и отсутствие стандартизированных критериев интерпретации чувствительности к азолам, что затрудняет подбор терапии. Виды *C.*

albicans и *C. tropicalis* сохраняют высокую чувствительность к флуконазолу и вориконазолу. Профиль чувствительности дрожжей к эхинокандинам и азолам достоверно различается у гематологических и негематологических пациентов, что обосновывает необходимость дифференцированного подхода к профилактике и лечению инвазивного кандидоза в этих группах [6]. Единственным препаратом с гарантированной активностью против всего спектра выделенных дрожжей остается амфотерицин В, однако его токсичность ограничивает применение.

Проведенный анализ подтверждает, что профиль антимикробной резистентности у онкологических пациентов характеризуется высокой вариабельностью. Ключевыми проблемами являются распространение карбапенем-резистентных штаммов *K. pneumoniae,* продуцирующих МБЛ, и панрезистентных *A. baumannii,* что сводит возможности эмпирической терапии к минимуму. Не менее значимой проблемой является эпидемиологический сдвиг в сторону *Candida non-albicans*, вследствие которого эмпирическое назначение азолов или эхинокандинов без предварительной видовой идентификации оказывается неэффективным в 30–40 % случаев.

Таким образом, инфекционные осложнения следует рассматривать не как сопутствующую патологию, а как управляемый фактор, напрямую определяющий успех противоопухолевого лечения. Интеграция данных локального эпидемиологического мониторинга резистентности и современных методов ранней диагностики в клинические протоколы создает резерв для значимого повышения показателей отдаленной выживаемости онкологических пациентов.

Список литературы

1. Куцевалова О.Ю., Кит О.И., Панова Н.И., Розенко Д.А., Якубенко С.В., Геворкян Ю.А. и соавт. Современные тенденции антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в Ростовской области . Антибиотики и химиотерапия. 2018. Т. 63, № 11–12. С. 24–30.
2. Solovev A.S., Denisova E.M., Kurbatova E.A., Kutsevalova O.Y., Boronina L.G., Ageevets V.A., et al. Synthesis of methylphosphorylated oligomannosides structurally related to lipopolysaccharide O-antigens of Klebsiella pneumoniae serotype O3 and their application for detection of specific antibodies in rabbit and human sera . Organic & Biomolecular Chemistry. 2023. Vol. 21, № 41. P. 8306–8319.
3. Куцевалова О.Ю., Козель Ю.Ю., Алавердян А.И., Гусак Д.А. Анализ этиологической структуры инфекций кровотока с использованием автоматического бактериологического анализатора ЮНОНА® LABSTAR 100 . Клиническая лабораторная диагностика. 2022. Т. 67, № 2. С. 101–105.
4. Клясова Г.А., Федорова А.В., Фролова И.Н., Хрульнова С.А., Ветохина А.В., Капорская Т.С., и соавт. Антибиотикорезистентность госпитальных штаммов Enterococcus spp., выделенных из гемокультуры больных опухолями системы

крови: результаты многоцентрового исследования . Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018. Т. 20, № 2. С. 142–149.
5. Федорова А.В., Хрульнова С.А., Ветохина А.В., Молчанова И.В., Куцевалова О.Ю., Клясова Г.А. Гены вирулентности у Enterococcus faecium и Enterococcus faecalis, выделенных из гемокультуры больных с гематологическими заболеваниями . Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2024. Т. 26, № 1. С. 4–13.
6. Klyasova G.A., Malchikova A., Maschan M., Molchanova I., Kutsevalova O., Chernenkaya T. et al. In vitro activity of echinocandins and azoles against Candida spp. isolated from hematological (HEM) and non-hematological (NON-HEM) patients in 11 centers of Russia . Mycoses. 2017. Vol. 60, Suppl. 2. P. 65.

ДИССЕМИНИРОВАННЫЙ ФУЗАРИОЗ У РЕБЕНКА С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Куцевалова О.Ю., Козель Ю.Ю., Джавадов Д.А., Дмитриева В.В., Козюк О.В.

НМИЦ онкологии МЗ РФ, Ростов-на-Дону

Инвазивные грибковые инфекции (ИГИ) остаются одной из наиболее значимых причин инфекционных осложнений и смертности среди иммунокомпрометированных пациентов, особенно в когорте детей с онкогематологическими заболеваниями. Несмотря на то что спектр возбудителей ИГИ преимущественно представлен аспергиллами (*Aspergillus spp.*) и грибами порядка *Mucorales*, эпидемиологический ландшафт продолжает меняться. У детей с острыми лейкозами на фоне глубокой и пролонгированной нейтропении сохраняется высокий риск инвазивной инфекции, обусловленной мицелиальными грибами, в частности представителями рода *Fusarium*. Данная инфекция характеризуется молниеносным течением, диссеминированным поражением внутренних органов, крайне высокой летальностью и существенными сложностями в дифференциальной диагностике на ранних этапах.

Успех лечения инфекционных осложнений у онкогематологических пациентов напрямую зависит от своевременной верификации этиологического агента и определения его чувствительности к антимикробным препаратам. Современные данные свидетельствуют о том, что структура нозокомиальных инфекций и профиль резистентности возбудителей имеют выраженную региональную специфику. Так, исследования, проведенные

в Ростовской области, демонстрируют устойчивые тенденции роста антибиотикорезистентности грамотрицательных бактерий, что осложняет выбор эмпирической терапии и требует постоянного микробиологического мониторинга [1]. Аналогичные проблемы наблюдаются и в отношении грамположительной флоры: по данным многоцентровых исследований, из гемокультур пациентов с различными формами гемобластозов нередко выделяются резистентные штаммы *Enterococcus spp.,* обладающие специфическими генами вирулентности, что существенно утяжеляет прогноз [2, 3].

Внедрение автоматизированных бактериологических анализаторов, таких как ЮНОНА® LABSTAR 100, позволяет не только ускорить выявление возбудителей инфекций кровотока, но и более точно оценивать этиологическую структуру данных инфекций, что критически важно для коррекции терапии в условиях нейтропении [4]. Параллельно развиваются и молекулярно-иммунологические методы детекции, включая разработку синтетических антигенов для выявления специфических антител к патогенам, что открывает новые перспективы для серологической диагностики сложных инфекций [5].

Однако, несмотря на прогресс в диагностике бактериальных и дрожжевых инфекций, а также накопление данных об активности эхинокандинов и азолов у гематологических пациентов [6], диагностика плесневых микозов, за исключением аспергиллеза, остается серьезной проблемой. Фузариоз часто маскируется под инвазивный аспергиллез, однако грибы рода *Fusarium* обладают природной резистентностью ко многим стандартным антимикотикам, включая эхинокандины и флуконазол, а также характеризуются способностью к диссеминации через кровоток с образованием вторичных очагов в коже и мягких тканях.

Цель настоящей работы — представить клиническое наблюдение инвазивного фузариоза у ребенка с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), продемонстрировать трудности верификации возбудителя и обосновать необходимость применения современных методов микробиологической идентификации у данной группы пациентов.

Представлено клиническое наблюдение 10-летнего пациента с впервые выявленным острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Согласно FAB-классификации был установлен цитологический вариант L2, а по данным иммунофенотипирования — B-II вариант.

Пациент был госпитализирован в отделение детской онкологии и гематологии региональной детской клинической больницы Южного федерального округа с жалобами на субфебрильную лихорадку до 37,9 С.

При поступлении в общем анализе крови (ОАК) отмечались анемия

(гемоглобин — 89 г/л), тромбоцитопения (тромбоциты — 49 × 10^9/л) и бластоз периферической крови. Уровни воспалительных маркеров были низкими: С-реактивный белок (СРБ) — 2 мг/л, прокальцитонин < 0,05 нг/мл, фибриноген — 3,8 г/л. По данным компьютерной томографии (КТ) головного мозга (ГМ), органов грудной клетки (ОГК), брюшной полости и малого таза патологических изменений не выявлено.

У пациента была начата фаза индукции ремиссии по протоколу «Москва–Берлин-2015» для терапевтической группы риска «В».

С первого дня терапии назначен дексаметазон (6 мг/м^2), на 3-й день — ПЭГ-аспарагиназа (1000 ЕД/м^2). В качестве сопроводительной противогрибковой профилактики применялся флуконазол. При развитии лихорадки была начата эмпирическая антибактериальная терапия цефалоспоринами III поколения, на фоне которой первоначально отмечалась нормализация температуры тела.

На 6-й день терапии отмечалось развитие стойкой фебрильной лихорадки до 39,2 С с повторными эпизодами 2–3 раза в сутки. В ОАК сохранялась выраженная нейтропения (абсолютное число нейтрофилов < 0,1 × 10^9/л), клинически выявлялся мукозит. По месту лечения проведено микробиологическое исследование. Выполнены посевы крови и отделяемого из зева. При посеве крови на 5-е сутки роста микрофлоры не отмечено. В материале из зева был выявлен *S. aureus*. Проведена эскалация антибактериальной терапии с назначением меропенема и ванкомицина. Противогрибковая терапия оставалась без изменений. Положительная динамика не отмечалась.

На 12-й день терапии у пациента развилась дыхательная недостаточность. По данным КТ ГМ, придаточных пазух носа (ППН) и ОГК были выявлены признаки инвазивного поражения ППН: неоднородное содержимое, утолщение слизистой оболочки, зоны некроза и деструкция костных стенок. В легочной ткани определялись множественные очаги и участки по типу «матового стекла».

Биологический материал (сыворотка крови, некротизированные ткани, мазок из носа) был направлен в лабораторию клинической микробиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ (г. Ростов-на-Дону). Уровень (1,3)-b-D-глюкана в сыворотке крови составил 429,4 пг/мл (положительный результат). При микроскопии некротизированных тканей обнаружены гиалиновые септированные гифы. Видовая идентификация культуры методом MALDI-TOF подтвердила наличие *Fusarium solani*. В связи с крайне тяжелым состоянием пациента от проведения бронхоскопии было решено воздержаться.

Учитывая природную резистентность грибов рода *Fusarium* к эхинокандинам, флуконазолу и итраконазолу, препаратом выбора является липидная форма амфотерицина В. Пациенту была назначена

комбинированная антимикотическая терапия: липидный амфотерицин В (3–5 мг/кг/сут) в сочетании с вориконазолом. Однако добиться контроля над инфекционным процессом не удалось. Пациент скончался.

Выводы: данный клинический случай подчеркивает критическую важность ранней диагностики и микробиологического мониторинга инвазивных грибковых инфекций у иммунокомпрометированных пациентов. Своевременная верификация возбудителя позволяет оптимизировать схему лечения, однако даже при использовании препаратов выбора прогноз при фузариозе остается неблагоприятным, что требует поиска новых быстрых диагностических стратегий.

Список литературы

1. Куцевалова О.Ю., Кит О.И., Панова Н.И., Розенко Д.А., Якубенко С.В., Геворкян Ю.А. и соавт. Современные тенденции антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в Ростовской области . Антибиотики и химиотерапия. 2018. Т. 63, № 11–12. С. 24–30.
2. Клясова Г.А., Федорова А.В., Фролова И.Н., Хрульнова С.А., Ветохина А.В., Капорская Т.С., и соавт. Антибиотикорезистентность госпитальных штаммов Enterococcus spp., выделенных из гемокультуры больных опухолями системы крови: результаты многоцентрового исследования . Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018. Т. 20, № 2. С. 142–149.
3. Федорова А.В., Хрульнова С.А., Ветохина А.В., Молчанова И.В., Куцевалова О.Ю., Клясова Г.А. Гены вирулентности у Enterococcus faecium и Enterococcus faecalis, выделенных из гемокультуры больных с гематологическими заболеваниями . Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2024. Т. 26, № 1. С. 4–13.
4. Куцевалова О.Ю., Козель Ю.Ю., Алавердян А.И., Гусак Д.А. Анализ этиологической структуры инфекций кровотока с использованием автоматического бактериологического анализатора ЮНОНА® LABSTAR 100 . Клиническая лабораторная диагностика. 2022. Т. 67, № 2. С. 101–105.
5. Solovev A.S., Denisova E.M., Kurbatova E.A., Kutsevalova O.Y., Boronina L.G., Ageevets V.A., et al. Synthesis of methylphosphorylated oligomannosides structurally related to lipopolysaccharide O-antigens of Klebsiella pneumoniae serotype O3 and their application for detection of specific antibodies in rabbit and human sera . Organic & Biomolecular Chemistry. 2023. Vol. 21, № 41. P. 8306–8319.
6. Klyasova G.A., Malchikova A., Maschan M., Molchanova I., Kutsevalova O., Chernenkaya T. et al. In vitro activity of echinocandins and azoles against Candida spp. isolated from hematological (HEM) and non-hematological (NON-HEM) patients in 11 centers of Russia . Mycoses. 2017. Vol. 60, Suppl. 2. P. 65.

ПРОДУКТИВНАЯ МОДЕЛЬ ПАТОГЕНЕЗА БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ НА ФОНЕ МИКОЗА ГЛОТКИ

Межейникова М.О

Гомельский государственный медицинский университет

Введение

Заболевания органов дыхания представляют собой одну из ведущих медико-социальных проблем, характеризующуюся ростом распространенности и значительным снижением качества жизни пациентов. Несмотря на успехи симптоматической терапии, традиционные подходы нередко не учитывают комплексные патогенетические механизмы, лежащие в основе формирования и хронизации воспалительного процесса[1-2].

В последние годы возрастает интерес к роли микробиоты и микотических факторов в развитии респираторной патологии. Нарушение барьерной функции слизистых оболочек, изменения локального иммунитета и формирование системных иммуновоспалительных реакций рассматриваются как ключевые звенья единого патологического каскада. Особое значение приобретает взаимодействие осей «глотка–легкие» и «кишечник–легкие», обеспечивающих поддержание иммунного гомеостаза[3-5].

В этой связи актуальным является разработка интегративных моделей, позволяющих объединить локальные и системные механизмы патогенеза и сформировать основу для предиктивно-профилактических и персонализированных терапевтических стратегий [1-2].

Особое значение имеет взаимодействие систем «глотка–легкие» и «кишечник–легкие», формирующих единый патологический каскад. Это определяет необходимость разработки интегративных моделей патогенеза для совершенствования диагностики и терапии [3-5].

Цель исследования - разработать и обосновать продуктивную модель патогенеза заболеваний органов дыхания на основе анализа барьерных, иммунных, микотических и метаболических механизмов с целью оптимизации диагностики и патогенетически ориентированной терапии.

Материалы и методы

В проспективном исследовании приняли участие 127 детей с болезнями органов дыхания (бронхиальная астма, бронхит, трахеит и др.) от 2 до 17 лет – 82 мальчика (64,6%) и 45 девочек (35,4%), находившихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении учреждения «Гомельская областная клиническая больница» (ГОКБ) с октября по декабрь 2018 г. Всем детям были выполнены стандартные методы обследования пациентов (анамнестический, анкетирование, стандартный ЛОР-осмотр, эпи-, мезо-, гипофарингоскопия), которые рекомендуются пациентам с жалобами со стороны глотки в соответствии с протоколами Министерства здравоохранения Республики

Беларусь, а также эндоскопический, микроскопический, микробиологический, иммуноферментный методы исследования биологических жидкостей. Статистический анализ выполнен в среде R (версия 4.5.0) с использованием пакетов: rstatix **(выполнение статистических тестов),** ggstatsplot и ggplot2 **(**визуализация результатов**),** pROC (ROC-анализ), dplyr (манипуляции с данными).

Результаты и обсуждения

Представлена продуктивная экспертная модель патогенеза респираторных заболеваний, основанная на концепции «мультимодального каскада», включающего четыре взаимосвязанных блока: барьерная дисфункция, иммуно-аллергическое сопряжение, системная цитолитическая реакция и метаболическая ось.

На этапе барьерной дисфункции ключевым фактором является снижение секреторного IgA ниже 0,5 г/л, что приводит к нарушению защитного слоя слизистой и формированию «окна адгезии». Это способствует трансформации грибов рода Candida в гифальную форму и ее инвазии в ткани. Обнаружение псевдомицелия рассматривается как показание к немедленной локальной фунгицидной терапии.

Блок иммуно-аллергического сопряжения характеризуется формированием Th2-ответа на фоне постоянной антигенной нагрузки. Повышение IgG, IgE и эозинофилия (>5–7%) отражают развитие гиперчувствительности и риск формирования микогенной бронхиальной астмы. Важным является не только купирование бронхоспазма, но и санация верхнего очага инфекции.

Системная цитолитическая реакция (LE-феномен) рассматривается как вторичный синдром эндотоксикоза, связанный с разрушением иммунных клеток под действием грибковых токсинов. Обнаружение LE-клеток не следует трактовать как системную красную волчанку, а требует проведения детоксикации и противогрибковой терапии. Применение иммунодепрессантов на данном этапе противопоказано.

Метаболическая ось (gut-lung axis) включает дисбиоз кишечника с дефицитом лакто- и бифидобактерий и снижением продукции короткоцепочечных жирных кислот, что усиливает воспаление в легких. Коррекция включает пробиотическую терапию, диету и энтеросорбцию.

На основе модели предложен алгоритм лечения: локальная санация глотки, стабилизация бронхиальных мембран, заместительная иммуномодуляция и метаболическая реабилитация. Такой подход позволяет разорвать патогенетический круг и предотвратить развитие хронических и системных осложнений.

Продуктивная модель смещает фокус с симптоматического лечения на

устранение первичного очага и может быть рекомендована для внедрения в клиническую практику и системы поддержки принятия врачебных решений.

Выводы

Патогенез заболеваний органов дыхания носит мультифакторный характер и включает взаимосвязанные барьерные, иммунные, микотические и метаболические нарушения.

Ключевым звеном является нарушение локального иммунитета слизистых оболочек, способствующее активации грибковой флоры и формированию хронического воспаления.

Иммуно-аллергические и цитолитические реакции отражают системный характер процесса и могут приводить к гипердиагностике аутоиммунных состояний.

Учет оси «глотка–легкие» и «кишечник–легкие» позволяет более точно интерпретировать механизмы заболевания и обосновать комплексный подход к лечению.

Применение продуктивной модели патогенеза способствует ранней диагностике, выбору патогенетически обоснованной терапии и профилактике хронических и системных осложнений.

Список литературы

1. Стома И.О. Микробиом дыхательных путей: учебнометодическое пособие. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2023. 103 с.
2. Лопатин А.С., Вознесенская Т.Г. Особенности диагностики и лечения грибковых заболеваний глотки у больных с иммунодефицитами. Лечащий врач. – 2022. – №5. – С.56–60.
3. Межейникова М.О., Ковалев А.А., Стома И.О. Организационные мероприятия по раннему выявлению микоза глотки с использованием опросников. *Проблемы здоровья и экологии*. 2025;22(3):112-123. DOI:10.51523/2708-6011.2025-22-3-13
4. Межейникова М.О., Ковалев А.А., Стома И.О. Оценки медицинской эффективности методов диагностики микоза глотки. *Вопросы организации и информатизации здравоохранения*. 2025;(2):89-101.
5. Межейникова М.О., Ковалев А.А., Стома И.О. Организационно-клинические мероприятия по раннему выявлению и диагностике микоза глотки, ассоциированного с болезнями органов дыхания. *Проблемы здоровья и экологии*. 2025;22(3):124-140. DOI: DOI:10.51523/2708-6011.2025-22-3-14

КОМОРБИДНОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ, КАНДИДОЗНОЙ И ПНЕВМОЦИСТНОЙ ПНЕВМОНИИ НА ПОЗДНИХ СТАДИЯХ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ С ИММУНОДЕФИЦИТОМ

Мишин В.Ю., Мишина А.В.

НМИЦ фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний МЗ РФ, Москва

Российский университет медицины МЗ РФ

Актуальность исследования. В отечественных и иностранных публикациях не представлены сведения по особенностям клинико-рентгенологических проявлений и диагностики коморбидности туберкулеза органов дыхания (ТОД), кандидозной и пневмоцистной пневмонии, (КП и ПЦП), вызываемой дрожжеподобными грибами, *Candida albicans* и Pneumocystis jiroveci, на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом (ИД).

Цель исследования – изучить особенности клинико-рентгенологических проявлений и диагностики коморбидности ТОД, КП и ПЦП у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с ИД.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование 90 впервые выявленных больных ТОД, 4В и 5 стадией ВИЧ-инфекции, в фазе прогрессирования и при отсутствии антиретровирусной терапии (АРВТ), в возрасте 25-55 лет. Мужчин было 65 (72,2±**4,**6%), женщин – 25 (27,8±**4,**6%).

Больные рандомизированы на 3 группы. 1-я основная группа сформирована из 30 больных, у которых была диагностирована коморбидность ТОД, КП и ПЦП. 2-я группа сравнения состояла из 30 пациентов с коморбидностью ТОД и КП и 3-я группа сравнения из 30 – ТОД и ПЦП, отобранные по принципу «копия-пара» по отношению к больным 1-й основной группы и практически были идентичные по социальным, возрастным, половым, клиническим параметрам, стадиям ВИЧ-инфекции, выраженности ИД и отсутствия других оппортунистических инфекций легких (ОИЛ), развивающихся на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с ИД.

Для выявления *Mycobacterium tuberculosis* в диагностическом материале респираторного тракта (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж, биопсийный материал, полученный при бронхоскопии и пункциях внутригрудных лимфатических узлов) и других органов (кровь, моча, кал и пункциях периферических лимфатических узлов) производились: люминесцентная микроскопия, полимеразная цепная реакция (ПЦР) ДНК *M. tuberculosis*, посев на плотную питательную среду Левенштейна-Йенсена и на жидкую – в автоматизированной системе BACTEC MGIT 960 [1, 2]. Для обнаружения *Candida albicans* производилось микроскопическое исследование по Грамму и методом Гиса и посев на специальные питательные среды [3]. Для идентификации *Pneumocystis jiroveci* использовалась микроскопия (мокрота

и бронхоальвеолярный лаваж), иммунофлуоресценция с использованием моноклональных антител и ПЦР, а также учитывались уровень активности ЛДГ и показатель сатурации кислорода в крови [3].

Для исключения других возбудителей ОИЛ, таких как микобактериоз легких, вызываемый *Mycobacterium nontuberculosis*, бактериальной пневмонией – *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*, атипичной пневмонией – *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydophila pneumoniae* и вирусной пневмонии – *Herpesvirus Simplex* 1 типа или *Cytomegalovirus Human* применялись микробиологические, иммунологические методы и ПЦР диагностического материала [3].

Всем пациентам проводилось комплексное клиническое, лабораторное, иммунологическое (определение количества CD4+ лимфоцитов методом проточной цитофлюориметрии и вирусной нагрузки по количеству копий РНК ВИЧ в периферической крови) и лучевое исследование, включавшее КТ, магниторезонансную томографию (МРТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ) органов грудной клетки (ОГК) и внутренних органов.

Результаты и обсуждение.

У всех 90 больных длительность ВИЧ-инфекции составляла 5-15 лет. Все они состояли на учете СПИД-центра, который практически не посещали, ввиду социальной дезадаптации и отсутствия приверженности к обследованию и лечению, страдали наркозависимостью, употребляли алкогольные напитки и курили табачные изделия. У всех больных диагностированы вторичные заболевания: вирусный гепатит В или С и хроническая обструктивная болезнь легких – у 64 (74,4±4,7%) пациентов.

У больных 1-й, 2-й **и 3-й группы количество** CD4+ лимфоцитов **было в диапазоне 50-30** кл./мкл крови. В 1-й группе среднее количество CD4+ лимфоцитов **составляло** 14,9±0,37 кл./мкл крови. Это существенно отличалось от данных показателей у пациентов 2-й и 3-й группы, где среднее количество CD4+-лимфоцитов составляло, соответственно: 29,5±0,41 и 33,8±0,29 ($p<0,05$). При этом вирусная нагрузка у больных в наблюдаемых группах была более 500 000 РНК ВИЧ копий/мл крови.

У больных в наблюдаемых группах ТОД сочетался с генерализацией туберкулеза с множественными внелегочными специфическими поражениями различных органов, подтвержденными выделением *Mycobacterium tuberculosis* в диагностическом материале из различных органов. У больных 1-й группы два органа были поражены у 20 пациентов, три – у 8, четыре – 7 и пять – у 3, а у пациентов 2-й, соответственно: два органа – у 10 и три – 6 и, четыре – 3 и пять – 1 и у больных 3-й, соответственно: два органа – у 12 и три – 7 и, четыре – 3 и пять – 2. Наиболее частыми внелегочными локализациями были внутригрудные, периферические и брыжеечные лимфатические

узлы, кишечник, мочеполовая и ЦНС. Несколько реже, встречались поражения селезенки, костей и суставов, а поражения щитовидной железы, надпочечников, перикарда, внутреннего уха, встречались у единичных пациентов.

Клиническая картина болезни у больных в наблюдаемых группах практически не различалась и характеризовалась выраженным синдромом интоксикации и общими воспалительными изменениями с потерей массы тела, адинамией, головной болью, миалгией, невропатией, энцефалопатией, бледностью кожных покровов, лихорадкой, ознобом и нарастающей легочно-сердечной недостаточностью, что определяет токсико-инфекционный шок при коморбидной патологии. Все это сочеталось также с симптомами поражения других органов и систем, а у пациентов 1-й и 2-й группы с развитием генерализованного кандидоза с поражением кожных покровов и слизистых оболочек.

Клиническая картина воспалительных изменений респираторной системы у всех больных также существенно не различалась и характеризовалась одышкой, кашлем, бронхоспазмом, выделением слизисто-гнойной мокроты и наличием разнокалиберных хрипов в легких, а у пациентов 1-й и 3-й группы отмечался выраженный акроцианоз, мучительный коклюшеподобный кашель и прогрессирующая одышка, более характерные для ПЦП. Однако, подобные клинические проявления с различной частотой встречалось и у пациентов 2-й группы, что в значительной степени определяется поздней стадией ВИЧ-инфекции с выраженным ИД и тяжелым течением коморбидной болезни, что в значительной степени связано не только с генерализованным туберкулезом, но и тяжестью течения КП.

В лабораторных анализах крови у всех больных определялись показатели воспаления, характерные для септического состояния: в анализе крови – высокий лейкоцитоз >15 х 10^9/л, лимфопения <1,2 х 10^9/л и резко ускоренное СОЭ >40 мм/ч, а при биохимическом исследовании высокие показатели СРБ <100 мг/л. Однако в биохимических анализах крови пациентов 1-й и 3-й группы была резко повышена активность ЛДГ и гипоксемия (pO2>70 мм рт. ст., альвеолярно-артериальная разница по кислороду > 35 мм рт. ст.).

На КТ ОГК у больных в наблюдаемых группах визуализируется комплекс одновременного сочетания четырех патологических синдромов: диссеминации, патологии плевры, усиления легочного рисунка и аденопатии. *Синдром диссеминации,* представленный очагами различных размеров (от мелких до крупных) и интенсивности (от низкой до высокой) с тенденцией к слиянию и образованию инфильтратов негомогенного характера с деструкцией легочной ткани и бронхогенным обсеменением. Синдром поражения плевры был и проявлялся уплотнением междолевой и париетальной плевры, а более

чем у половины пациентов с развитием экссудативного плеврита или эмпиемы плевры. *Синдром усиления и деформации легочного рисунка*, который имел «сетчатый» характер, вследствие развития интерстициальной пневмонии при лимфогематогенной диссеминации с диффузным понижением прозрачности легочной ткани, развитием кистозно-дистрофических изменений и участками консолидации по типу «матового стекла». *Синдром аденопатии* представлен двусторонним увеличением внутригрудных лимфатических узлов с инфильтративными изменениями по периферии. У пациентов 1-й и 3-й группы чаще визуализировались инфильтраты, на фоне которых выявлялись просветы бронхов, преимущественно в нижних долях легких с образованием мелких абсцессов, появлением выпота в плевральной полости, однако, эти изменения также встречались и у больных 2-й группы. При этом площадь поражения легких у всех больных составляла 80-100%. Дифференцировать данные изменения, на КТ ОГК по конкретным патологиям не представляется возможным в виду сходства КТ-признаков, при этом диагностика возможна только при микробиологическом, вирусологическом и молекулярно-генетическом установлении этиологии *конкретных возбудителей*.

Вывод.

Больные с коморбидностью ТОД, КП и ПЦП на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с ИД представляют собой группу высокого риска развития генерализованного туберкулеза и кандидоза, а также тяжелого течения ПЦП и должны регулярно подвергаться профилактическим исследованиям с использованием микробиологические и молекулярно-генетические исследования диагностического материала из респираторной системы и других органов с целью их экстренной госпитализации и изоляции для назначения своевременного этиологического лечения и снижения летальности данного тяжелого контингента больных.

Список литературы

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. М.–Тверь: Триада, 2014. 56 с.
2. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых. Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров». М., 2024. 167 с.
3. Клинические рекомендации – ВИЧ-инфекция у взрослых. Национальная вирусологическая ассоциация. М., 2024. 157 с.

ЗНАЧЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ТАКСОНОМИИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ОСОБО ОПАСНЫХ МИКОЗОВ

Половец Н.В., Липницкий А.В., Муругова А.А.
Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора

Молекулярно-генетические исследования, направленные на изучение и анализ структуры ДНК, достаточно широко используются в микологии. Первые этапы подобных изысканий были связаны с классификацией (таксономией) видов возбудителей, в том числе диморфных патогенных грибов – возбудителей особо опасных микозов (далее - ООМ). Ранее идентификация возбудителей микозов в основном строилась на изучении морфологических характеристик грибов. Однако, биологические свойства возбудителей микозов не позволяют в полной мере оценить степень родства выделяемых штаммов микромицетов, поскольку некоторые виды грибов могут иметь схожие фенотипические признаки, несмотря на значительные генетические различия [1].

В настоящее время идентификация видов грибов проводится методом полифазной таксономии и верифицируется построением филогенетических деревьев с использованием нуклеотидных последовательностей, представленных в различных базах данных [1-2].

Современные молекулярно-генетические методы, в первую очередь секвенирование ДНК, привели к значительному прогрессу в уточнении таксономической принадлежности микромицетов и позволили выявить скрытое разнообразие многих видов грибов [3]. Одним из примеров таких глобальных изменений является группа возбудителей ООМ. Первоначально *Coccidioides* и *Blastomyces* считались монотипными родами, в то время как род *Histoplasma* традиционно включал в себя три вида - *H. capsulatum*, *H. duboisii*, *H. farciminosum*.

Первые исследования, выявившие генотипическую вариабельность в популяциях рода *Coccidioides,* были проведены с помощью анализа полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ). Сравнение ПДРФ-паттернов показало разделение штаммов *Coccidioides,* выделенных из клинического материала, на две группы [4]. С развитием технологий, позволяющих проводить фрагментарное секвенирование и на основании результатов анализа однонуклеотидного полиморфизма (SNP – Single Nucleotide Polymorphism) генов, кодирующих диоксигеназу, хитинсинтазу, оротидиндекарбоксилазу, серин и хитиназу, а также различий в микросателлитной ДНК (локусы *GAC2* и *621*), выявлены значительные

отличия в частоте аллелей между штаммами, выделенными от больных из различных географических регионов США [5]. Полученные результаты послужили обоснованием для разделения *C. immitis* на два вида - *C. immitis* и *C. posadasii*. Также было показано, что время их расхождения составляет примерно 5,1 млн лет [4].

Применение методов филогенетики с использованием молекулярных маркеров выявило, что три изначально предполагаемые линии *Histoplasma* были искусственными и не соответствовали эволюционной истории патогена. Одна из первых классификаций *Histoplasma* была основана на наличии или отсутствии локуса *AGS1* гена, кодирующего полисахарид клеточной стенки а-(1,3)-глюкан, который экспрессируется только в дрожжевой фазе. Штаммы, содержащие а-(1,3)-глюкан, имели шероховатую поверхность колоний и были отнесены к хемотипу 2. В эту группу причислено большинство штаммов, изолированных по всему миру. Штаммы, не содержащие а-(1,3)-глюкан, отнесли к хемотипу 1. На плотных питательных средах они растут в виде гладких колоний и выделяются только на территории Северной Америки [6]. Однако, оказалось, что эта классификация не отражает всего многообразия разновидностей *Histoplasma.* В дальнейшем, на основании результатов мультилокусного сиквенс-типирования (МЛСТ) генов *arf*, *H-anti*, *ole* и *tub1* выявлено, по меньшей мере, восемь генетических клад внутри *Histoplasma*: «Северная Америка 1» - NAm 1 (North American 1), «Северная Америка 2» - NAm 2 (North American 2), «Латинская Америка» - LAm A (Latin American A), LAm B (Latin American B), «Австралия», «Нидерланды», «Евразия» и «Африка» [7]. Позднее, в результате анализа полногеномных последовательностей штаммов возбудителей гистоплазмоза Sepúlveda V.E. et al. обосновали разделение *Histoplasma capsulatum* на несколько видов [6]. Первоначальное название (*H. capsulatum* sensu stricto) сохранили за монофилетической группой штаммов, впервые выделенных в Панаме. Помимо этого, до уровня вида были определены клады NAm 1 – *H. mississippiense* sp. nov. (регистрационный номер MycoBank MB823360), NAm 2 – *H. ohiense* sp. nov. (регистрационный номер в MycoBank MB823361) и LAm A – *H. suramericanum* sp. nov. (регистрационный номер в MycoBank MB823362) [8]. На основании филогенетического анализа штаммы *H. farciminosum* рассматривают как генетический вариант *H. capsulatum,* способный вызывать заболевание только у животных, причем различные изоляты var. *farciminosum* располагаются внутри трех различных клад *Histoplasma* [9]. В то же время *H. duboisii,* многими авторами называемый var. *duboisii,* представляет собой обособленную генетическую линию, и является сестринским таксоном по отношению к *H. capsulatum* sensu stricto [10].

Также показано, что видообразование внутри рода происходило более 1,7 млн лет назад [6].

Первые филогенетические исследования, повлекшие за собой разделение *Blastomyces dermatitidis* на несколько видов, основаны на определении последовательностей семи генов: *chs2* (хитинсинтаза), *drk1* (гистидинкиназа), *fads* (десатуразы жирных кислот), *pyrF* (оротидин 5›-фосфатдекарбоксилаза), *tub1* (а -тубулин), *arf6* (фактор АДФ-рибозилирования 6) и *ITS2* (внутренний транскрибируемый спейсер 2). По результатам MLST-генотипирования был проведен кластерный анализ исследуемой выборки, который продемонстрировал существование двух генетически изолированных монофилетических клад внутри *B. dermatitidis - B. dermatitidis* и *B. gilchristii* sp. nov. (регистрационный номер в MycoBank 828102) [11]. Позднее, в результате филогенетического анализа фрагментов пяти генов *ITS, LSU* (большая субъединица рДНК), *rPB2* (ДНК-зависимая РНК-полимераза II), *TEF3* (фактор элонгации 3) и *TUB2* (ь-тубулин) установлено, что род *Blastomyces* включает в себя не только вышеперечисленные виды, но и обособленные группы изолятов, которые были классифицированы как новые виды – *B. silverae* sp. nov. (регистрационный номер в MycoBank MB821084) и *B. helicus* sp. nov. (регистрационный номер в MycoBank MB821083). Также определено, что типовой вид рода *Emmonsia* (*Ea. parva*) образовывал сестринскую ветвь с референсным штаммом *B. dermatitidis* и не группировался с другим представителем *Emmonsia - Ea. crescens* внутри одной группы. Авторами предложено реклассифицировать вид *Ea. parva* и перенести его в комплекс видов *Blastomyces* под новым названием *B. parvus* (регистрационный номер в MycoBank MB823362) [12]. После включения с схему MLST-типирования, помимо *ITS, LSU, TEF3* и *TUB2*, гена, кодирующего 60S рибосомальный белок L10 (*RP 60S L1*), среди представителей *Blastomyces* spp. описан еще один новый вид – *B. percursus* sp. nov. (регистрационный номер в MycoBank MB 817662) [13]. При повторном изучении штаммов возбудителей бластомикоза, анализируя последовательности пяти генов (*ITS, LSU, TUB2,* актина и интеина PRP8) методом МЛСТ, показано существование монофилетической для *B. parvus* и *B. percursus*/*B. dermatitidis* группы, которой присвоено видовое название *B. emzantsi* sp. nov. (регистрационный номер в MycoBank MB 828102). Кроме того, анализ полногеномных последовательностей показал, что степень генетической вариабельности *B. emzantsi* наглядно свидетельствует о значительных отличиях этой обособленной группы внутри рода *Blastomyces* [14].

Внедрение молекулярно-генетических и филогенетических подходов и методов позволяет сформировать представление о генетической

дифференциации линий *Coccidioides*, *Blastomyces* и *Histoplasma,* а также определить родственные связи между таксонами микромицетов. Визуализация эволюционных процессов, протекающих внутри царства грибов, способствует не только точной идентификации патогенов, но и обеспечивает проведение геномного мониторинга за возбудителями особо опасных микозов, позволяя своевременно отслеживать эпидемически значимые геномные мутации в популяции.

Список литературы

1. Stengel A., Stanke K.M., Quattrone A.C., Herr J.R. Improving Taxonomic Delimitation of Fungal Species in the Age of Genomics and Phenomics. Front Microbiol. 2022;13:847067. doi:10.3389/fmicb.2022.847067.
2. Kandemir H., Dukik K., Teixeria M.D.M., Stielow B., Ilkit M., de Hoog S. Phylogenetic and ecological overview of Onygenales. Medical Mycology. 2022;60(Suppl 1):myac072.P.324. doi:10.1093/mmy/myac072.
3. Chaturvedi V., de Hoog G.S. Onygenalean Fungi as Major Human and Animal Pathogens. Mycopathologia. 2020;185(1):1-8. doi:10.1007/s11046-020-00428-x.
4. Kirkland T.N., Stevens D.A., Hung C.Y. et al. *Coccidioides* Species: A Review of Basic Research: 2022. J Fungi (Basel). 2022;8(8):859. doi: 10.3390/jof8080859.
5. Fisher M.C., Koenig G.L., White T.J., Taylor J.W. Molecular and phenotypic description of *Coccidioides posadasii* sp. nov., previously recognized as the non-California population of *Coccidioides immitis*. Mycologia. 2002;94(1):73-84.
6. Sepúlveda V.E., Rader J.A., Li J., Goldman W.E., Matute D.R. Phenotypic characterization of cryptic species in the fungal pathogen *Histoplasma*. mSphere. 2024;9(6):e0000924. doi: 10.1128/msphere.00009-24.
7. Kasuga T., White T.J., Koenig G. et al. Phylogeography of the fungal pathogen *Histoplasma* capsulatum. Mol Ecol. 2003;12(12):3383-401. doi: 10.1046/j.1365-294x.2003.01995.x.
8. Электронный ресурс: https://www.mycobank.org/Simple%20names%20search. Дата обращения 04.03.2026 г.
9. Sepúlveda V.E., Márquez R., Turissini D.A., Goldman W.E., Matute D.R. Genome Sequences Reveal Cryptic Speciation in the Human Pathogen *Histoplasma capsulatum*. mBio. 2017;8(6):e01339-17. doi:10.1128/mBio.01339-17.
10. Mapengo R.E., Maphanga T.G., Jofre G.I. et al. Genomic epidemiology of *Histoplasma* in Africa. mBio. 2025;16(9):e0056425. doi.org/10.1128/mbio.00564-25.
11. Brown E.M., McTaggart L.R., Zhang S.X., Low D.E., Stevens D.A., Richardson S.E. Phylogenetic analysis reveals a cryptic species *Blastomyces gilchristii*, sp. nov. within the human pathogenic fungus *Blastomyces dermatitidis*. PloS one. 2013;8(3):e59237. doi.org/10.1371/journal.pone.0059237.
12. Jiang Y., Dukik K., Muñoz J.F. et al. Phylogeny, ecology and taxonomy of systemic pathogens and their relatives in Ajellomycetaceae (Onygenales): *Blastomyces*, *Emergomyces*, *Emmonsia*, *Emmonsiellopsis*. Fungal Diversity. 2018;90(1):245–291. doi.org/10.1007/s13225-018-0403-y.
13. Dukik K., Muñoz J.F., Jiang Y. et al. Novel taxa of thermally dimorphic systemic pathogens in the Ajellomycetaceae (Onygenales). Mycoses. 2017;60(5):296–309. doi.

org/10.1111/myc.12601.
14. Maphanga T.G., Birkhead M., Muñoz J. F. et al. Human Blastomycosis in South Africa Caused by *Blastomyces percursus* and *Blastomyces emzantsi* sp. nov., 1967 to 2014. Journal of clinical microbiology. 2020;58(3):e01661-19. doi.org/10.1128/JCM.01661-19.

ИНВАЗИВНЫЙ КАНДИДОЗ В ОТДЕЛЕНИЯХ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ФАКТОРЫ РИСКА И ИСХОДЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Сидоренко В.А.[1], Мартынова А.В.[1,2], Хоси. С.[1], Гамаев Х.Л.[2]
[1] *Дальневосточный федеральный университет, Владивосток*
[2] *Тихоокеанский государственный медицинский университет МЗ РФ, Владивосток*

Цель. Провести аналитический обзор современных международных и региональных эпидемиологических исследований инвазивного кандидоза (ИК) в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) для оценки актуальных тенденций в распределении видов-возбудителей, факторов риска и влияния на летальность.

Методы. Анализ данных многоцентровых регистров, систематических обзоров и мета-анализов, включая проспективный реестр PATH Alliance (3648 эпизодов кандидемии), проект EUCANDICU (13 европейских стран), а также региональные эпидемиологические исследования из стран Латинской Америки, Азии, Ближнего Востока и Африки [1].

Результаты. Инвазивный кандидоз остается одной из ведущих причин заболеваемости и летальности среди пациентов ОРИТ. Более 90% случаев инвазивного кандидоза вызваны пятью основными видами: C. albicans, C. glabrata (syn. Nakaseomyces glabrata), C. tropicalis, C. parapsilosis и C. krusei. По данным многоцентровых исследований, наблюдается устойчивая тенденция к росту доли non-albicans видов Candida, которые в настоящее время составляют около половины всех изолятов при кандидемии. По данным европейского проекта EUCANDICU, кандидемия в ОРИТ ассоциирована с высокой атрибутивной летальностью [2]. Среди значимых факторов риска развития ИК в ОРИТ выделяют: длительное пребывание в ОРИТ, колонизацию Candida spp. нескольких локусов, применение антибиотиков широкого спектра действия, абдоминальные хирургические вмешательства, парентеральное питание, наличие центрального венозного катетера, почечную заместительную терапию, высокую тяжесть состояния по шкалам оценки [3]. Особое значение приобретает появление мультирезистентного возбудителя Candida auris, характеризующегося устойчивостью к нескольким классам антимикотиков, способностью к внутрибольничному распространению и формированию вспышек [4]. Межрегиональные различия в этиологической структуре ИК подчеркивают важность локального микробиологического

мониторинга. Пандемия COVID-19 стала дополнительным фактором, увеличившим частоту кандидемии в ОРИТ, при этом летальность в данной когорте значительно возросла [5].

Выводы. Рост доли non-albicans видов и появление C. auris, высокая летальность, а также влияние новых факторов риска (включая COVID-19) требуют оптимизации стратегий ранней диагностики, локального мониторинга профилей чувствительности и внедрения программ антимикотического надзора в ОРИТ.

Список литературы

1. Pfaller M, Neofytos D, Diekema D et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance®) registry, 2004–2008. Diagn Microbiol Infect Dis. 2012;74(4):323–331.
2. Bassetti M, Giacobbe DR, Vena A et al. Incidence and outcome of invasive candidiasis in intensive care units (ICUs) in Europe: results of the EUCANDICU project. Crit Care. 2019;23(1):219.
3. Thomas-Rüddel DO, Schlattmann P, Pletz M et al. Risk factors for invasive Candida infection in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. Chest. 2022;161(2):345–355.
4. Caliman Sato M, Izu Nakamura Pietro EC, Marques da Costa Alves L et al. Candida auris: a novel emerging nosocomial pathogen – properties, epidemiological situation and infection control. GMS Hyg Infect Control. 2023;18:Doc18.
5. Colaneri M, Giusti EM, Genovese C et al. Mortality of patients with candidemia and COVID-19: a systematic review with meta-analysis. Open Forum Infect Dis. 2023;10(7):ofad358

ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОТОМИКОЗА

Юсупова Ю.Ш.
Бухарский государственный медицинский институт им. ибн-Сина

Актуальность: Отомикоз — представляет собой грибковое поражение наружного, среднего и внутреннего уха, для которого характерны хроническое течение и частые рецидивы. Данное заболевание широко распространено в оториноларингологической практике и составляет 27–35% от всех заболеваний наружного уха.

Во всем мире ведутся научные исследования, направленные на улучшение комплексной диагностики и терапии пациентов с отомикозом. Широкое распространение грибов в природе и их постоянное присутствие как в окружающей среде, так и в организме человека обусловливают неизбежность контакта с грибковой инфекцией. В настоящее время отмечается рост числа пациентов с грибковыми заболеваниями ЛОР-органов, особенно наружного и среднего уха, включая послеоперационные полости среднего уха

Увеличение числа заболеваемости связано с ростом факторов

риска развития микозов и бесконтрольным применением местных антибактериальных препаратов при лечении среднего отита. Помимо этого, микозы часто развиваются в следствии хронических заболеваний, снижении иммунитета , а также при гормональных и метаболических изменениях. Эти факторы создают возможность для распространения заболевания и снижает способность организма сопротивления к инфекциям.

В развитии отомикоза значительную роль играет неправильный уход за наружным слуховым проходом,травмы наружного слухового прохода, частое использование наушников, попадание воды в ухо, неправильное питание, аллергия и бытовые условия. Совместное влияние нескольких вышеуказанных факторов может ускорить процесс заболевания.

Цель исследования: Определение роли и комплексная оценка гигиенических факторов риска развития отомикоза.

Материалы и методы исследования: В исследование вошли 38 пациентов, обратившихся в оториноларингологическое отделение с верифицированным диагнозом отомикоз. В ходе опроса и сбора анамнестических данных у 20 пациентов (более 52%) были выявлены гигиенические факторы, способствующие развитию заболевания: систематическое использование наушников, механическая очистка слухового прохода различными предметами, а также микротравматизация. Вместе с тем, несмотря на высокую частоту встречаемости перечисленных этиологических факторов, ни один из них не может рассматриваться как единственная и достаточная причина развития отомикоза — у большинства обследованных пациентов одновременно выявлялось сочетание нескольких предрасполагающих факторов.

Результаты и их обсуждение: По результатам проведенных исследований у 38 пациентов были выявлены различные клинические формы отомикоза. Среди обследованных 11 человек (29%) ежедневно использовали наушники, тогда как 9 пациентов (23%) регулярно подвергали наружный слуховой проход травматическому воздействию. Наиболее часто отмечалось сочетание нескольких этиологических факторов, включая применение антибактериальных препаратов, наличие хронических заболеваний уха, а также состояние после оперативных вмешательств.

Заключение: По результатам данного исследования была проанализирована роль гигиенических факторов в развитии и клиническом течении различных форм грибкового отита. Несмотря на недостаточный уровень информированности населения, именно эти этиологические факторы имеют существенное значение и не должны игнорироваться. Кроме того, устранение данных причин способствует снижению частоты рецидивов заболевания у пациентов.

Глава V

НОВЫЕ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ АНТИМИКОТИКИ И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ МИКОЗОВ

DOI: 10. 14427/amm.2026.xxviii.05

ОЦЕНКА ФУНГИЦИДНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА «МУКОСАНИН» НА БИОПЛЕНОЧНЫЕ ФОРМЫ ДРОЖЖЕВЫХ МИКРОМИЦЕТ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА У ДЕТЕЙ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Агеев Н.В., Черновецкий М.А.

РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск

Введение. Дрожжевые микромицеты способны к образованию как моновидовых, так и смешанных биопленок. Адгезия одиночных клеток на биотических и абиотических поверхностях с образованием биологической пленки приводит к повышению устойчивости к различным противогрибковым препаратам, а также к факторам иммунной защиты человека за счет физических и биохимических барьерных функций матрикса [1]. Биопленкообразование на поверхностях материалов, используемых в инвазивных медицинских процедурах для диагностики и лечения считается одним из ключевых механизмов развития персистирующих инфекций у иммунокомпрометированных пациентов, возникающих на фоне основной онкогематологической патологии и осложняющих ее лечение [2]. Использование антисептиков и дезинфицирующих средств для профилактики внутрибольничных инфекций грибковой этиологии активно применяется в качестве одного из основных методов борьбы с инвазивными формами микозов [3]. *Candida albicans* является одним из модельных микроорганизмов для изучения биологических пленок микромицет. Биопленка *C. albicans* включает в себя одновременно округлые дрожжевые и удлиненные гифообразные клетки (псевдогифы). Отличия в характерных свойствах этих двух типов клеток приводят к гетерогенности клеточного состава конгломерата в различных фазах формирования биопленки. Способность псевдогиф секретировать адгезивные белки лежит в основе процесса прикрепления к субстрату и созревания биопленки, обеспечивая стабильность и прочность структуры. В то же время классическая дрожжевая субпопуляция способствует диссеминации клеток из зрелой биопленки [4].

Препарат «Мукосанин» является комбинированным лекарственным средством, действующими веществами в котором являются полигексаметиленбигуанида гидрохлорид в сочетании с феноксиэтанолом. Полигексаметиленбигуанида гидрохлорид – относится к классу полимерных бигуанидов. Обладает широким спектром антимикробного действия. Феноксиэтанол – относится к классу ароматических эфирных соединений, является липофильным веществом и образует неспецифические связи с цитоплазматической мембраной клеток, повышая ее проницаемость для ионов калия. Феноксиэтанол усиливает антимикробное действие полигексаметиленбигуанида гидрохлорида. Согласно инструкции производителя препарат обладает фунгицидным действием в отношении дрожжевых микромицет [5].

Ключевые слова: инвазивные микозы, биопленки, микромицеты, мукосанин, полигексаметиленбигуанид гидрохлорид, феноксиэтанол.

Цель: оценить фунгицидное и фунгистатическое действие препарата «Мукосанин» в отношении различных штаммов дрожжевых микромицет, вызывающих инвазивные микозы у иммунокомпрометированных лиц с онкогематологической патологией.

Материалы и методы. Для исследования были отобраны 5 штаммов наиболее актуальных дрожжевых микромицет, выделенных из клинически значимого биоматериала (кровь, содержимое дыхательных путей) пациентов Центра детской онкологии, гематологии и иммунологии: 1 штамм *Candida albicans*, 1 штамм *Candida parapsilosis*, 1 штамм *Meyerozyma guilliermondii*, 1 штамм *Nakaseomyces glabratus*, 1 штамм *Pichia kudriavzevii*. Исследование фунгицидного действия в отношении биопленочных форм выбранных штаммов проводили в 24-луночных микропланшетах с плоским дном и повышенными адгезивными свойствами рабочей поверхности для обеспечения оптимальных условий для формирования биологической пленки. В лунки со сформированными моновидовыми биопленочными структурами вносилась серия последовательных двухкратных разведений раствора препарата «Мукосанин» в диапазоне концентраций от 2 мг/мл полигексаметиленбигуанид гидрохлорида с 5 мг/мл феноксиэтанола (стандартная концентрация препарата) до 0,625 мг/мл полигексаметиленбигуанид гидрохлорида с 0,157 мг/мл феноксиэтанола. Препарат разводили жидкой питательной средой Сабуро с декстрозой (Sabouraud dextrose broth). Для оценки результатов исследований содержимое лунок планшета высевали на чашки Петри с агаром Сабуро с декстрозой (Sabouraud dextrose agar) и производили подсчет колоний.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования было обнаружено, что фунгицидную активность препарат «Мукосанин» проявлял: в отношении штамма *C. albicans* при концентрации 1 мг/мл полигексаметиленбигуанид гидрохлорида с 2,5 мг/мл феноксиэтанола, в отношении штамма *M. guilliermondii* и *P. kudriavzevii* при концентрации 0,25 мг/мл полигексаметиленбигуанид гидрохлорида и 0,625 мг/мл феноксиэтанола, в отношении штамма *N. glabratus* только в стандартной концентрации, на *C. parapsilosis* фунгицидное действие оказывала концентрация 0,625 мг/мл полигексаметиленбигуанид гидрохлорида с 0,157 мг/мл феноксиэтанола. Фунгистатическое действие было определено для *C. albicans*, *M. guilliermondii* и *P. kudriavzevii* на концентрации 0,625 мг/мл полигексаметиленбигуанид гидрохлорида с 0,157 мг/мл феноксиэтанола. Для *C. parapsilosis* в выбранном диапазоне отмечалось только фунгицидное действие, для *N. glabratus* фунгистатическое действие антисептик оказал лишь в концентрации 0,625 мг/мл полигексаметиленбигуанид гидрохлорида с 0,157 мг/мл феноксиэтанола.

Полученные результаты указывают на эффективность препарата в отношении биопленочных форм большинства выбранных штаммов микромицет. У штамма *N. glabratus* выявлена повышенная устойчивость к препарату в сравнении с другими выбранными штаммами.

Список литературы

1. Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. Nat Rev Drug Discov. – 2003. – Vol. 2, № 2. – P. 114-122.
2. Еноктаева О. В., Николенко М. В., Трушников Д. Ю., Барышникова Н. В., Соловьева С. В. Механизм формирования биопленок грибов рода Candida при кандидозной инфекции (обзор литературы). Проблемы медицинской микологии. 2021. №4.
3. Spettel K. et al. In vitro long-term exposure to chlorhexidine or triclosan induces cross-resistance against azoles in Nakaseomyces glabratus. Antimicrob Resist Infect Control. – 2025. – Vol. 14, № 1. – P. 2.
4. Sardi J.D. et al. Highlights in pathogenic fungal biofilms. . Revista Iberoamericana de Micología. – 2014. – Vol. 31, № 1. – P. 22-29.
5. Применение антисептических лекарственных средств в здравоохранении на фоне резистентности микроорганизмов к антибиотикам и современная инновационная разработка компании «БелАсептика» - «Мукосанин» [электронный ресурс], 2018. URL: https://belaseptika.by/know/the-use-of-antiseptic-drugs-in-health-care-against-the-background-of-resistance-of-microorganisms-to/

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИФУНГАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ БИС(L-ГИСТИДИНАТА) ГЕРМАНИЯ (IV) ДИГИДРОКСИДА В ОТНОШЕНИИ ГРИБОВ РОДА CANDIDA

Александрова Н.А., Сумпатова А.А., Кадомцева А.В.
Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород

Цель исследования: оценить антифунгальную активность бис(L-гистидината) германия (IV) дигидроксида на грибы рода *Candida*.

Материалы и методы**.** Объект исследования - бис(L-гистидината) германия (IV) дигидроксида, синтезированный на кафедре общей химии ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ. В качестве тест-культур использовали *Candida albicans* штаммы 195, 258, 290, 601; *Candida auris* штаммы 70, 78, 84, 95; *Candida glabrata* штаммы 44-1, 584; *Candida krusei* штаммы 345, 489. Микромицеты культивировали на среде Сабуро (HiMedia, India) (24 часа, 37 °С). Для оценки фунгицидного действия препарата германия в отношении кандид использовали метод серийных разведений. Для этого кандиды (10^4 КОЕ/мл) инкубировали (24 часа, 37 °С) в бульоне Сабуро, содержащим разные концентрации действующего вещества (от 100 до 5 мг/мл), после чего из пробирок без видимого

роста высевали по 100мкл на агар Сабуро. Посевы инкубировали в стандартных условиях, после чего оценивали наличие колоний.

Для изучения антигифальной активности, кандиды (10^8 кл/мл) инкубировали (48ч, 37 °С) в среде ДМЕМ (1000 мкл), содержащей разные концентрации препарата германия (0,156 мг/мл, 0,312 мг/мл, 0,625 мг/мл, 1,25 мг/мл, 2,5 мг/мл, 5 мг/мл и 10 мг/мл). В контроле использовали среду DMEM без добавления исследуемого вещества.

После чего измеряли объем образовавшегося мицелия грибов (мкл^3). Для исследования антибиопленочной активности бис(L-гистидината) германия (IV) дигидроксида взвесь кандид (0,5 мл, 10^8 кл/мл) инкубировали в течение 48 ч (37 °С) с равными объемами растворов исследуемого вещества в 12-луночных планшетах (Costar, США). После чего трижды отмывают ЗФР. В контроле использовали стерильную среду DMEM без добавления бис(L-гистидината) германия (IV) дигидроксида.

Способность грибов формировать биопленку определяли с помощью метода оценки поглощения красителя (1%-ным раствором кристаллического фиолетового) микробной массой. Для оценки антиадгезивной активности препарат германия с рабочей концентрацией 10 мг/мл вносили в систему «буккальные эпителиоциты - C. albicans» инкубировали (30 мин, 37°С). Эпителиоциты трехкратно отмывали ЗФР (500 об/мин, 5 мин), из осадка клеток (0,2 мл) готовили мазок, который фиксировали этанолом (10 мин) и окрашивали 0,25% водным раствором азура А. После чего подсчитывали индекс искусственной колонизации определяли.

Результаты**.** Было установлено, что исследуемое комплексное соединение германия обладает фунгистатическим действие в отношении всех исследуемых штаммов. Минимальная ингибирующая концентрация составляла от 5 до 10 мг/мл в зависимости от штамма. Бис(L-гистидината) германия (IV) дигидроксида в концентрациях 5 мг/мл и 10 мг/мл подавлял развитие биопленок у всех используемых в работе штаммов *Candida*. Минимальная концентрация, ингибирующая гифообразование *C. albicans* 601 составила 0,312 мг/мл. Препарат германия с концентрацией 10 мг/мл приводил к снижению адгезивной активности клеток грибов к буккальным эпителиоцитам человека в 2,44 раза.

Выводы. Таким образом, была установлена антигифальная, антибиопленочная и антиадгезивная активность Бис(L-гистидината) германия (IV) дигидроксида.

КОМБИНИРОВАНИЕ ФЕРМЕНТОВ, ГИДРОЛИЗУЮЩИХ КОМПОНЕНТЫ КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ ГРИБОВ, С АНТИМИКРОБНЫМИ ПЕПТИДАМИ ДЛЯ УСИЛЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИХ ПРОТИВОГРИБКОВОГО ДЕЙСТВИЯ

Асланлы А.Г., Домнин М.В., Ефременко Е.Н.
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова

Задачи, связанные с поиском наиболее эффективных средств подавления развития клеток различных грибов, обсуждаются широкомасштабно на международном уровне, поскольку признаны одними из актуальных [1]. Одной из причин такого внимания является развитие у грибов резистентности в отношении применяемых против них фунгицидов или их низкая эффективность действия. В результате развития грибковой резистентности, возникла необходимость повышения концентраций фунгицидов, применяемых на практике для эффективного действия на живые организмы. Это привело к ограничению числа доступных на сегодняшний день эффективных противогрибковых средств и необходимости поиска нового эффективного подхода к преодолению грибковой резистентности и подавлению грибковых поражений [2,3].

Ранее нами было показано, что комбинирование ферментов, проявляющих лактоназную активность в отношении лактон-содержащих молекул кворума грибов, с различными антимикробными пептидами позволяет значительно улучшить стабильность ферментов и повысить противогрибковую эффективность действия антимикробных пептидов [4]. Следовательно, такой подход может быть рассмотрен в качестве эффективной стратегии для подавления грибковых поражений. На сегодняшний день ферменты, способные к гидролизу компонентов клеточных стенок грибов (различные хитиназы, глюканазы, протеазы и т.п.), также представляют большой интерес в качестве противогрибковых [5-8]. В этой связи, интересным в данной работе представлялось исследование возможности комбинирования этих ферментов с различными антимикробными пептидами и взаимовлияния молекул этих веществ на характеристики друг друга в таких комбинациях.

Целью данной работы было исследовать возможность применения различных ферментов, деградирующих компоненты клеточной стенки грибов, совместно с антимикробными пептидами в качестве компонентов противогрибковых средств.

Для начала был проведен анализ литературы и 4 гидролитических

фермента (1,3–1,4-ь-D-глюканаза Bgy6 из *Bacillus halotolerans*, хитиназа ChiC из *Streptomyces griseus*, эндо-1,4-галактозаминидаза Ega3 из *Aspergillus fumigatus* и лизоцим из яичного куриного белка), были отобраны для проведения исследований. Далее с использованием метода молекулярного докинга *in silico* были созданы модели взаимодействий отобранных ферментов с молекулами различных модельных субстратов (компонентов клеточной стенки грибов), и в полученных моделях «фермент-компонент клеточной стенки» были проанализированы характеристики взаимодействия молекул компонентов клеточной стенки грибов с поверхностью ферментов: площадь, занимаемая молекулами компонентов клеточной стенки грибов вблизи активного центра фермента и на всей ее поверхности, а также значения аффинности (энергии связывания) молекул (Таблица 1). В результате проведенных биоинформатических исследований была установлена вероятность биокатализа более 50% для 6 из 8 исследованных модельных субстратов всеми вовлеченными в эти теоретические исследования ферментами.

На основе этого было признано целесообразным проведение дальнейшего исследования ферментов во взаимодействиях с антимикробными пептидами, которые возможно было бы использовать для антифунгальной обработки. В этой связи далее были *in silico* смоделированы взаимодействия ферментов, деградирующих компоненты клеточной стенки грибов, с молекулами различных антимикробных пептидов и в полученных моделях «фермент-антимикробный пептид» были проанализированы те же характеристики взаимодействия (Таблица 2).

Таблица 1. **Значения аффинности и площади, занятой компонентами клеточной стенки грибов на поверхности ферментов, обладающих гидролитической активностью.**

Субстрат	Занимаемая площадь, %		Аффинность, (кДж/моль)
	Вблизи активных центров	Суммарная	
Bgy6			
Аллосамидин	80,3	11,1	-30,1±0,6
Димер хитина	49,1	9,4	-26,3±0,3
Тетрамер хитин	0,0	10,5	-25,5±1,2
Октамер хитина	29,3	17,8	-19,2±0,5
Галактозаминогалактан	96,0	30,2	-26,4±0,6
Триацетилхитотриоза	49,1	9,6	-26,4±1,3
ChiC			
Аллосамидин	100,0	8,4	-28,0±2
Димер хитина	97,4	7,0	-24,7±1,1
Тетрамер хитин	100,0	9,9	-31,8±0,2
Октамер хитина	100,0	12,6	-26,4±0,6
Галактозаминогалактан	100,0	22,1	-26,8±0,5
Триацетилхитотриоза	100,0	8,8	-28,2±0,9
Ega3			
Аллосамидин	90,6	8,3	-28,0±0,5
Димер хитина	89,7	9,9	-21,8±0,8
Тетрамер хитин	98,6	8,1	-29,5±1,5
Октамер хитина	96,5	12,0	-27,8±1,2
Галактозаминогалактан	98,6	16,1	-26,4±1,1
Триацетилхитотриоза	96,9	7,9	-26,1±0,5
Лизоцим			
Аллосамидин	100,0	12,8	-25,9±0,5
Димер хитина	100,0	10,3	-23,6±1,1
Тетрамер хитин	76,4	12,5	-24,7±1,5
Октамер хитина	100,0	20,0	-22,4±1,1
Галактозаминогалактан	100,0	33,7	-22,6±0,6
Триацетилхитотриоза	76,4	11,4	-24,9±0,7

В результате было показано, что наиболее благоприятным, с точки зрения возможности сохранения каталитической активности ферментов, является взаимодействие двух антимикробных пептидов колистина и полимиксина В с глюканазой Bgy6 и хитиназой ChiC. Во всех остальных случаях было выявлено значительное экранирование входов в активные центры исследованных ферментов молекулами антимикробных пептидов, что исключало возможность эффективного ферментного катализа.

Противогрибковые свойства колистина и полимиксина В в сочетании с 1,3–1,4-b-D-глюканазой и хитиназой были исследованы *in vitro* в отношении клеток *Fusarium oxysporum* F820 и *Candida maltosa* Y-2256 (Рисунок 1).

В результате анализа полученных данных было выявлено, что в отношении клеток *F.oxysporum* и *C. maltosa* наиболее высокую эффективность антимикробного действия проявляют комбинации антимикробных пептидов с хитиназой. Так значительное увеличение эффективности антимикробного действия полимиксина В наблюдается в отношении клеток дрожжей *C. maltosa* при его комбинировании с хитиназой (остаточная концентрация внутриклеточного АТФ в клетках составляет <20%).

Таблица 2. **Значения аффинности и площади, занятой антимикробными пептидами на поверхности ферментов, обладающих гидролитической активностью.**

АМП	Занимаемая площадь, %		Аффинность, (кДж/моль)
	Вблизи активных центров	Суммарная	
Bgy6			
Акулеацин А	0,9	15,1	-27±0,7
Каспофунгин	0,7	14,8	-29,7±0,9
Микафунгин	0,9	17,8	-28,7±1
Колистин	0,5	12,8	-25,3±0,8
Полимиксин В	0,6	13,4	-18±0,3
Бацитрацин	0,9	13,1	-31,4±1,2
Темпорин G	0,8	16,2	-27,4±1,3
ChiC			
Акулеацин А	1,1	14,4	-29,5±1,3
Каспофунгин	1,0	13,0	20,5±1
Микафунгин	1,1	16,6	-25,9±0
Колистин	0,7	15,0	-21,8±0
Полимиксин В	0,9	17,5	20±1,5
Бацитрацин	1,1	13,2	-30,1±0,8
Темпорин G	1,1	17,6	-25,9±1,3
Ega3			
Акулеацин А	0,7	10,7	-27,6±0,6
Каспофунгин	0,7	12,8	-30,8±0,8
Микафунгин	0,7	14,8	-25,9±1,4
Колистин	0,7	13,9	-23,4±0,4
Полимиксин В	0,7	13,9	-21,3±0,5
Бацитрацин	0,7	15,4	-33,1±1,1
Темпорин G	0,7	15,7	-24,9±0,7
Лизоцим			
Акулеацин А	1,5	16,6	-27,2±1,7
Каспофунгин	1,4	23,3	-22,8±1,1
Микафунгин	1,5	21,6	-26,4±1,6
Колистин	1,5	17,5	-23,4±0,6
Полимиксин В	1,5	18,5	-17,8±0,9
Бацитрацин	1,5	17,6	-28±2,1
Темпорин G	1,4	22,1	-20,5±1,1

При использовании для воздействия на клетки *C. maltosa* комбинации

колистина с хитиназой была отмечена значительная гибель дрожжей (остаточная концентрация внутриклеточного АТФ в пробе с клетками была <5%).

В случае комбинирования полимиксина В с глюканазой увеличения эффективности действия антимикробного вещества не наблюдалось. Интересно при этом отметить, что под действием комбинации колистина с глюканазой было отмечено снижение остаточной концентрации внутриклеточного АТФ в клетках *C. maltosa* на 40%.

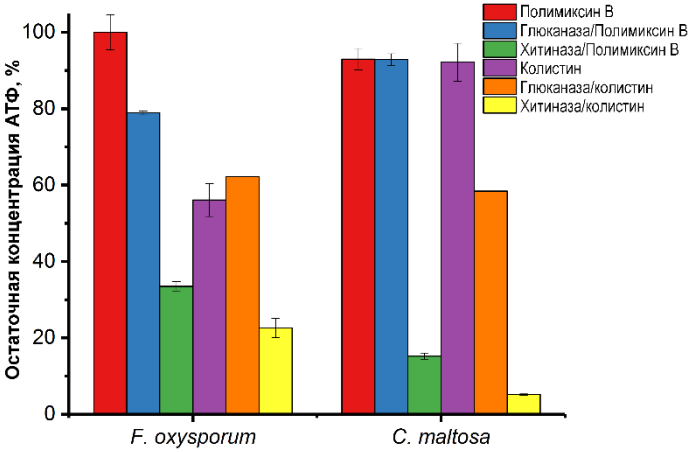


Рисунок 1. Остаточная концентрация АТФ в клетках F. oxysporum и C. maltosa, как показатель эффективности противогрибкового действия антимикробных пептидов в отсутствие и присутствии ферментов, деградирующих компоненты клеточной стенки грибов. Остаточная концентрация АТФ в контрольных образцах с клетками без добавления антимикробных агентов принималась за 100%.

Таким образом, в результате проведенного в данной работе исследования свойств комбинаций различных ферментов, деградирующих компоненты клеточной стенки грибов, с антимикробными пептидами, было показано, что комбинирование двух антимикробных пептидов - колистина и полимиксина В - с хитиназой ChiC из клеток *Streptomyces griseus* приводит к значительному усилению противогрибковой активности антимикробных пептидов.

Работа была выполнена при поддержке проекта РНФ № 23-14-00092.

Список литературы

1. WHO Fungal Priority Pathogens List to Guide Research, Development and Public Health Action. 2022. Available online: https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241.
2. Denning, D.W. Global incidence and mortality of severe fungal disease. Lancet Infect. Dis. 2024, 24,

e428–e438. DOI: 10.1016/S1473-3099(23)00692-8.
3. Bédard, C., Pageau, A., Fijarczyk, A. et al. FungAMR: a comprehensive database for investigating fungal mutations associated with antimicrobial resistance. Nat. Microbiol. 2025, 10, 2338–2352. DOI: 10.1038/s41564-025-02084-7.
4. Aslanli, A.; Domnin, M.; Stepanov, N.; Senko, O.; Efremenko, E. Action enhancement of antimicrobial peptides by their combination with enzymes hydrolyzing fungal quorum molecules. Int. J. Biol. Macromol. 2024, 280, 136066. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.136066.
5. Zhang, L.; Li, W.; Tao, Y.; et.al. Overexpression of the key virulence factor 1,3–1,4-b-D-glucanase in the endophytic bacterium *Bacillus halotolerans* Y6 to improve Verticillium resistance in cotton. J. Agric. Food Chem. 2019, 67, 6828–6836. DOI: 10.1021/acs.jafc.9b00728.
6. Kezuka, Y.; Ohishi, M.; Itoh, Y.; et.al. Structural studies of a two-domain chitinase from *Streptomyces griseus* HUT6037. J. Mol. Biol. 2006, 358, 472–484. DOI: 10.1016/j.jmb.2006.02.013.
7. Bamford, N.C.; Le Mauff, F.; Subramanian, A.S.; et.al. Ega3 from the fungal pathogen *Aspergillus fumigatus* is an endo-a-1,4-galactosaminidase that disrupts microbial biofilms. J. Biol. Chem. 2019, 294, 13833–13849. DOI: 10.1074/jbc.RA119.009910.
8. Wang, A.; Paul, J.; Weldrick, P.J.; Madden, L.A.; Paunov, V.N. Enhanced clearing of *Candida* biofilms on a 3D urothelial cell in vitro model using lysozyme-functionalized fluconazole-loaded shellac nanoparticles. Biomater. Sci. 2021, 9, 6927–6939. DOI: 10.1039/D1BM01035B.

АНТИФУНГАЛЬНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ШТАММОВ *LENTINULA EDODES* И *PLEUROTUS OSTREATUS* В ОТНОШЕНИИ ШИРОКОГО СПЕКТРА ГРИБНЫХ ПАТОГЕНОВ, ВКЛЮЧАЯ ПРИОРИТЕТНЫЕ ВИДЫ ИЗ ПЕРЕЧНЯ ВОЗ

Автономова А.В.[1,2], Загайнова А.В.[1], Курбатова И.В.[1], Шегурова А.Ф.[1], Кравченко Е.С.[1], Леонтьева М.И.[2], Симонов А.Ю[2], Лавренов С.Н.[2], Краснопольская Л.М.[2]

[1] Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью ФМБА, Москва
[2] НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе, Москва

Проблема роста антибиотикорезистентности в последнее десятилетие приобрела серьезный характер не только в отношении бактериальных заболеваний, но и в отношении инвазивных микозов. Патогенные грибы, обладая высокой адаптационной пластичностью, быстро вырабатывают устойчивость к существующим классам антимикотиков, особенно к препаратам из класса азолов. Ситуация усугубляется ограниченностью фармакопейного арсенала и значительной токсичностью многих используемых препаратов. В 2022 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) впервые опубликовала перечень приоритетных грибных патогенов, состоящий из 19 представителей, выделив *Candidozyma auris*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* и *Aspergillus fumigatus* в группу грибов с критическим приоритетом [1]. В апреле 2025 года ВОЗ опубликовала доклад, в котором отмечалась

острая нехватка лекарственных препаратов для борьбы с инвазивными микозами и рекомендовала активизировать научные исследования и разработки в области поиска новых антимикотиков [2]. В свете важности этого направления особенно актуальным является поиск новых химических структур с принципиально иными механизмами действия.

Одним из перспективных, но все еще недооцененных источников биологически активных соединений являются базидиальные грибы, в частности, ксилотрофные сапротрофы. Штаммы *Lentinula edodes* (Berk.) Pegler (шиитаке) и *Pleurotus ostreatus* (Jacq.) P. Kumm. (вешенка обыкновенная) известны своей способностью продуцировать вторичные метаболиты. Однако их антифунгальный потенциал изучали в основном с использованием плодовых тел в качестве исходного материала и преимущественно в отношении фитопатогенов. Данные литературы об активности погруженной культуры в отношении приоритетных патогенов человека из списка ВОЗ остаются фрагментарными. Показано, что культуральная жидкость *L. edodes* проявляла слабую активность в отношении *C. albicans* [3]. Экстракт культуральной жидкости *L. edodes* был активен в отношении *C. albicans* и *Aspergillus niger,* а выделенный из него лентинамицин В в опытах *in vitro* ингибировал рост *C. albicans, A. niger, Fusarium bulbigenum, Verticillium alboatrum, Trichoderma harzianum, Microsporum canis, Trichophyton mentagrophytes v. gypseum, Scopulariopsis* sp. [4, 5]. Экстракт культуральной жидкости погруженной культуры *P. ostreatus* обладал умеренной активностью в отношении *C.albicans, Cryptococcus humicola*, и *Trichosporon cutaneum*. [6]. Ранее нами было показано [7], что экстракты погруженной культуры *P. ostreatus* М-37 проявляют антифунгальную активность в отношении *C. albicans, C. auris, Fusarium* spp., *Rhizopus* spp., *Penicillium commune, Aspergillus brasiliensis, A. fumigatus, Nannizzia gypsea* при оценке активности диффузионным методом в агар.

В настоящей работе представлены результаты изучения спектра и выраженности антифунгальной активности этилацетатных и бутанольных экстрактов культуральной жидкости погруженных культур двух штаммов: *L. edodes* 12 и *P. ostreatus* М-37 в отношении широкого круга клинически значимых грибов. Исследование антифунгальной активности экстрактов проводили методом серийных разведений. МПК определяли в соответствии с российскими клиническими рекомендациями [8]. Изученный диапазон концентраций экстрактов составил 1000 - 2 мкг/мл. Тест-объектами служили штаммы из коллекции ФГБУ «ЦСП» ФМБА России:

- дрожжи – *C. auris* К-25, *C. albicans* К-МТ-286, *C. metapsilosis* К-23, *C. dubliniensis* МТ-145, *C. parapsilosis* К-МТ-374, *C. tropicalis* 9991174298, *Clavispora lusitaniae* К-Т-13, *Cyberlindnera jadinii* К-МТ-011, *Kluyveromyces marxianus* 9991174340, *Meyerozyma guilliermondii* К-МТ-267, *Nakaseomyces glabratus*

К-МТ-143, *N. bracarensis* К-15, *Pichia inconspicua* К-ПА-0336-05, *P. norvegensis* 9991347869, *P. kudriavzevii* 9990031659, *Papilliotrema laurentii* MG001a,

- мицелиальные грибы отдела Ascomycota – *F. oxysporum* Н1222, *F. verticilloides* 12П, *P. commune* К-МНF-235, *A. brasiliensis* ATCC 16404, *A. fumigatus* ПЖ6, *A. fumigatus* 502м, *A. niger* 490м, *A. flavus* 309м, *A. unguis* Г-37, *A. terreus* 1066,

- мицелиальные грибы из порядка Mucorales – *Rhizopus arrhizus* 3С-06-23, *Cunninghamella elegans* ПЖ7/24, *Syncephalastrum racemosum* 35, *Mucor circinelloides* 688, *Apophysomyces* sp. П16/06,

- дерматофиты – *Trichophyton rubrum* НПС1412, *T. interdigitale* 1423, *T. indotineae* 1343, *T. benhamiae* ГК1566, *Nannizzia fulvum* ГК1073.

В результате проведенных исследований было показано, что штамм *L. edodes* 12 является перспективным продуцентом антифунгальных метаболитов широкого спектра действия. Этилацетатный экстракт культуральной жидкости *L. edodes* 12 наиболее активен в отношении дерматофитов: МПК в отношении *T. rubrum* составила 8 мкг/мл, *N. fulvum* ГК1073 – 16 мкг/мл, *T. interdigitale* 1423 и *T. benhamiae* ГК1566 – 32 мкг/мл. В отношении *T. indotineae* – дерматофита, который в настоящее время представляет собой серьезную глобальную проблему для здравоохранения из-за его быстрого распространения и широкой устойчивости к стандартным противогрибковым препаратам, особенно к тербинафину, экстракт *L. edodes* 12 проявлял антифунгальную активность с МПК 125 мкг/мл.

Грибным патогеном, представляющим серьезную угрозу, является *C. auris*, вызывающий в инвазивной форме летальность до 60%. Это патоген уникален тем, что часто устойчив сразу к нескольким классам противогрибковых препаратов (азолам, полиенам, эхинокандинам). Этилацетатный экстракт *L. edodes* 12 проявляет антифунгальную активность в отношении *C. auris* К-25 с МПК 125-250 мкг/мл. При изучении чувствительности 15 видов дрожжей, вызывающих кандидозы, было показано, что экстракт *L. edodes* 12 активен в отношении широкого спектра дрожжей. МПК в отношении *P. inconspicua* К-ПА-0336-05 составила 64 мкг/мл, *C. parapsilosis* К-МТ-374 – 125 мкг/мл, *P. kudriavzevii* (ранее *C. krusei*), *C. dubliniensis* – 250 мкг/мл. Экстракт *L. edodes* 12 был активен в отношении всех изученных представителей порядка *Mucorales* с МПК 125-500 мкг/мл. В отношении мицелиальных грибов родов *Aspergillus* и *Fusarium* экстракт *L. edodes* 12 проявлял слабую антифунгальную активность с МПК 500-1000 мкг/мл.

Этилацетатный экстракт культуральной жидкости *P. ostreatus* М-37 в изученных концентрациях проявлял более умеренную и избирательную активность, чем экстракт *L. edodes* 12. Была отмечена выраженная активность экстракта *P. ostreatus* М-37 в отношении дерматофита *N. fulvum* ГК1073 с МПК 64

мкг/мл и *T. rubrum* НПС1412 с МПК 125 мкг/мл. В отношении остальных изученных дерматофитов МПК экстракта *P. ostreatus* М-37 составила 250-500 мкг/мл. Экстракт практически не был активен в отношении видов родов *Aspergillus* и *Fusarium*. Только в отношении *A.fumigatus* ПЖ6 была показана активность с МПК 500 мкг/мл. В отношении видов из порядка *Mucorales* экстракт *P. ostreatus* М-37 был активен с МПК 250-500 мкг/мл на *C. elegans* ПЖ7/24, *S. racemosum* 35, *Apophysomyces* sp. П16/06, *R. arrhizus* ЗС-06-23. В отличии от экстракта *L. edodes* 12, который не обладал активностью в отношении *Papilliotrema laurentii* MG001a, экстракт *P. ostreatus* М-37 проявил слабую активность с МПК 1000 мкг/мл в отношении этого гриба.

Бутанольные экстракты обоих изученных штаммов не показали значимой антифунгальной активности, что указывает на преимущественное выделение активных метаболитов в этилацетатную фракцию.

Полученные данные обосновывают необходимость дальнейшей идентификации действующих веществ и изучения их механизмов действия, что позволит разработать прототипы новых антимикотиков против патогенов из перечня ВОЗ и предложить альтернативные стратегии борьбы с устойчивыми микозами.

Список литературы

1. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. Geneva: World Health Organization; 2022
2. Antifungal agents in clinical and preclinical development. Overview and analysis. Geneva: World Health Organization; 2025
3. Hatvani N. Antibacterial effect of the culture fluid of *Lentinus edodes* mycelium grown in submerged liquid culture. . *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2001. – Vol. 17, № 1. P. 71-74
4. Краснопольская Л.М., Кац Н.Ю., Усов А.И. и др. Погруженное культивирование штамма базидиомицета *Lentinus edodes* с широким спектром биологической активности. Антибиотики и химиотерапия. – 2012. – Т. 57. – №. 9-10. – С. 3-7.
5. Краснопольская Л. М. Тренин, А. С., Кац, Н. Ю. и др. Лентинамицин В: оценка антифунгальных свойств и способности к подавлению биосинтеза стеролов. Успехи медицинской микологии. 2016; 16: 145-149.
6. Younis A. M., Wu F. S., El Shikh H. H. Antimicrobial activity of extracts of the oyster culinary medicinal mushroom Pleurotus ostreatus (higher basidiomycetes) and identification of a new antimicrobial compound . International journal of medicinal mushrooms. – 2015. – Т. 17. – №. 6.
7. А.В. Автономова, А.В. Загайнова, И.В. Курбатова и др. Стратегия отбора видов и штаммов рода *Pleurotus* – продуцентов антипаразитарных и антифунгальных метаболитов. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2025. - № 4.
8. Российские рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Версия 2025-01. Год утверждения (частота пересмотра): 2025 (пересмотр ежегодно). – МАКМАХ, СГМУ: Смоленск, 2025. – 208 с.

ФУНГИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ *HYPERICUM PERFORATUM* И *FRANGULA ALNUS MILL.*

Азнабаева Л.М.[1], Михайлова Е.А.[1], Жеребятьева О.О.[1], Шмыгарева А.А.[1], Миронов А.Ю.[2,3]

[1] Оренбургский государственный медицинский университет

[2] Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора

[3] ФНКЦ специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва

Проблема приспособительных реакций, определивших в совокупности резистентность к активно используемым химическим факторам окружающей среды, таким как антибиотики, дезинфектанты и другие, становится все более актуальной и тревожной в XXI веке. В большинстве регионов мира и России, в том числе, получают распространение антибиотикорезистентные штаммы как бактерий (стафилококки, энтерококки энтеробактерии, псевдомонады и др.), так и грибов. В 2024 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) актуализировала глобальный список грибковых патогенов, требующих особого внимания. В число грибов с наивысшим приоритетом вошли грибы *Candida albicans* и *Candida auris* [1]. Актуальность проблемы создания новых противомикробных средств определяет колоссальная адаптационная способность микроорганизмов, постоянное возникновение форм с полирезистентностью и связанные с этим сложности терапии и профилактики инфекционных заболеваний [2].

Поиск новых веществ, способных сдерживать рост микроорганизмов проводится на протяжении всего периода развития медицины. Новые антимикробные препараты получают путем выделения соединений из лекарственного сырья, путем химического синтеза новых или модификации известных соединений, используя достижения биотехнологии – модифицируя штаммы-продуценты биологически активных соединений создание новых генных организмов. Известны уже десятки сотен антимикробных веществ, но актуальным в настоящее время является не просто поиск новых химических соединений, но и отбор соединений, способных эффективно и в низких дозах подавлять биологические свойства микроорганизмов, и, одновременно, не оказывать негативного влияния на организм человека.

Растения из семейств *Hypericum* и *Frangula* и препараты на их основе активно применяются в современной медицине. В состав зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*) входят такие биологически активные соединения, как флавоноиды (рутин, гиперозид, бисапигенин), антраценпроизводны (гиперицин, псевдогиперицин), флороглюцины (гиперфорин), а также дубильные вещества

и эфирные масла фитопрепараты. Крушина ломкая (ольховидная) (*Frangula alnus Mill.*) содержит в своем составе антрагликозиды (франгулин, эмодин, хризофановая кислота), дубильные вещества, флавоноиды и эфирные масла. Продолжается поиск новых и оптимизация известных способов эффективного извлечения биологически активных соединений из сырья лекарственных растений, оценки их антибактериальной и фунгицидной активностей.

Цель исследования - изучение фунгицидной активности природных соединений густых экстрактов водно-спиртового извлечения из зверобоя продырявленного *(Hypericum perforatum L.)* и коры крушины ломкой (*Frangula alnus Mill.*) в отношении грибов рода Candida, выделенных из биотопов тела человека.

Материалы и методы. В качестве объекта исследований были выбраны 10 штаммов грибов *Candida albicans,* выделенных из микробиоценоза слизистых оболочек верхних дыхательных путей пациентов с хроническим тонзиллитом. Выделение микроорганизмов проводили с использованием классического культурального метода на агаре Сабуро и хромогенной среде HiCrome Candida Agar (HiMedia, Индия). Видовую идентификацию проводили по культуральным, морфологическим, тинкториальным, ферментативным свойствам. Принадлежность микроорганизма к определенному виду определяли по стандартизированным методикам MALDI-TOF MS («Vitek MS», «bioMérieux», Франция) путем сравнения белкового спектра изучаемого штамма с базовой коллекцией спектров референсных микроорганизмов известных видов. Оценивалась резистентность выделенных грибов к наиболее часто используемым в практике антимикотикам (амфотерицин Б, нистатин, флуконазол, интраконазол, кетоконазол). В качестве действующих веществ были использованы густые экстракты лекарственных растений зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum L.,) и коры крушины ломкой (*Frangula alnus Mill.*) производства АО «Красногорсклексредства» (г.Москва. 2023), полученные по авторской методике экстракции сырья в режиме вакуумного кипения, с оптимально подобранной температурой и временным интервалом, что позволило получить экстракты с высоким содержанием активных соединений. Количественное содержание суммы флавоноидов в густых экстрактах определяли спектрофотометрическим методом, что дало возможность оценить содержание активных компонентов и связать его с антимикробной активностью. Оценку антимикробного эффекта проводили методом диффузии в агар [3]. Представленные результаты отражают усредненные величины, полученные в троекратных повторах 10 независимых серий опытов. Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием программ «Excel», «StatPlus v5» согласно [4].

Результаты. Взятые в качестве объекта эксперимента, штаммы *Candida albicans*

характеризовались устойчивостью к амфотерицину В (90,0±3,01%), в 70,0±1,4% штаммов устойчивы к нистатину. При изучении действия цельного экстракта зверобоя на ростовые характеристик грибов рода Candida установлено, что в 77,0±2,4% случаев получено подавление роста, что проявлялось в зоне задержки роста культуры вокруг места внесения препарата. Тогда как разведенный в два раза препарат не оказывал влияния на рост грибов. Влияние концентрированных смол из зверобоя подавляло рост культуры в 83,0±2,1% случаев. При этом снижение концентрации смол в 2 раза сопровождалось образованием зон задержки роста в 100% случаев. При изучении действия на грибы рода Candida густого экстракта коры крушины установлено, что в 88,0±1,9% случаях получено подавление роста грибов под действием цельного экстракта, разведение препарата в два раза сопровождалось ингибирующим влияние на рост грибов в 66±2,7% случаев.

Заключение. Разработка новых методик получения экстрактов лекарственных растений позволяет извлекать большее количество биологически активных соединений из сырья. В работе проводилось тестирование лекарственных препаратов на штаммах Candida albicans, характеризовавшихся высокой устойчивостью к традиционным противогрибковым препаратам — амфотерицину В и нистатину. Это снижает эффективность стандартной терапии и определяет необходимость поиска альтернативных средств. Экстракты зверобоя и коры крушины проявили выраженное ингибирующее действие на рост грибов. Ингибирующее действие экстрактов напрямую зависело от их концентрации. Разведение препаратов в два раза существенно снижало их эффективность, что особенно заметно на примере экстракта коры крушины в концентрированном и разведенном виде. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения этих растительных препаратов для создания новых антимикотиков, эффективных против устойчивых к антимикотикам штаммов Candida albicans. Особенно перспективны концентрированные смолы зверобоя, которые подавляли рост культуры в большинстве случаев, а при снижении концентрации обеспечивали 100% формирование зоны задержки роста.

Список литературы

1. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Denning DW. Antifungal drug resistance: an update. Eur J Hosp Pharm. 2022;29(2):109–12.
3. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. Министерство здравоохранения Российской Федерации. — Москва, 2023. — 1122 с.
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ; под общ. ред. Р.У. Хабриева. — 2-е изд., перераб. и доп. — Москва : Изд-во Медицина : Изд-во Шико, 2005. — 826с.

ФОСФОРИЛИРОВАННЫЕ АЛЬДОКЕТЕНИМИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ТЕТРАЕНОВОГО МАКРОЛИДНОГО АНТИБИОТИКА ПИМАРИЦИНА: ПОЛУЧЕНИЕ, ПРОТИВОГРИБКОВАЯ АКТИВНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ

Белахов В.В.[1], Колодязная В.А.[2]

[1]Технион – Израильский институт технологии, Хайфа

[2]Санкт-Петербурский государственный химико-фармацевтический университет

Грибковые инфекции в настоящее время являются одной из важнейших проблем здравоохранения. Рост грибковых заболеваний вызывается продолжающимся загрязнением окружающей среды, повышением радиоактивного фона, нерациональным применением антибиотиков широкого спектра действия, интенсивным использованием цитостатиков, иммунодепрессантов и рядом других факторов [1-4]. Среди таких заболеваний инвазивные микозы становятся все более актуальной проблемой практической медицины, что связано в значительной степени с увеличением численности иммуноскомпроментированных популяций пациентов. Известно, что количество доступных и разрешенных к применению системных противогрибковых антибиотиков на сегодняшний день недостаточно, а прогресс в создании новых антифунгальных препаратов не в полной мере соответствует темпам роста микологических заболеваний, и в частности инвазивных грибковых инфекций, которые являются реально существующей и растущей проблемой современной медицины [1, 3, 4]. Ввиду этого поиск, разработка и применение новых антифунгальных препаратов, в том числе полиеновых макролидных антибиотиков или их полусинтетических производных, являются важными факторами борьбы с грибковыми инфекциями.

Тетраеновый макролидный антибиотик пимарицин (натамицин) применяется для лечения многих клинических форм кандидозов, вызываемых дрожжеподобными грибами рода *Candida* [1, 3]. Однако терапевтическая эффективность этого противогрибкового антибиотика, как и других полиеновых макролидных антибиотиков, существенно ограничена из-за высокой токсичности (главным образом, нефротоксичности), нерастворимости в воде, что приводит к низкой всасываемости из желудочно-кишечного тракта, а также в связи со снижением чувствительности патогенных грибковых микроорганизмов к его действию [3, 4]. В связи с этим поиск новых малотоксичных производных пимарицина с улучшенными медико-биологическими свойствами и более широким спектром биологического действия продолжается [5, 6].

В литературе описан целый ряд полусинтетических производных пимарицина, а также его водорастворимые соли и комплексы, причем в последние годы внимание многих исследователей привлекает разработка липосомальных производных и нано-производных пимарицина [5, 6].

Продолжая исследования по получению полусинтетических производных

пимарицина [7, 8], нами проведена химическая модификация пимарицина с помощью диалкилхлорацетиленфосфонатов в присутствии слабого органического основания (пиридина) и катализатора (4-диметиламинопиридина), в результате которой получены соответствующие фосфорилированные альдокетениминовые производные этого тетраенового макролидного антибиотика **1-3** (схема 1):

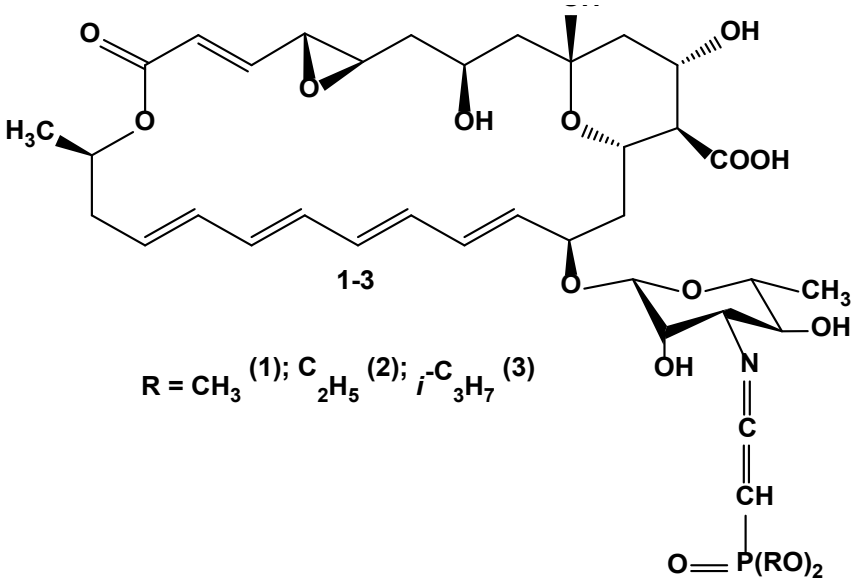


Схема 1. Структура фосфорилированных альдокетениминовых производных пимарицина 1-3.

Фармакологическими исследованиями установлено, что острая токсичность (LD_{50}) фосфорилированных альдокетениминовых производных пимарицина **1-3** была в 5.5-6.0 раз меньше, чем у исходного антибиотика и варьировала от 690 до 750 мг/кг (мыши, внутрибрюшинно). Известно, что растворимость в воде пимарицина является низкой и составляет 35-50 мг/л, что существенно снижает его лекарственный эффект при лечении кандидозов различной

этиологии [6-8]. Нами показано, что растворимость в воде и водных растворах полученных фосфорилированных альдокетениминовых производных пимарицина **1-3** увеличилась в 2-2.5 раза и составляет 75-100 мг/л. Бóльшая растворимость полусинтетических производных пимарицина **1-3** в воде и водных растворах позволит увеличить их терапевтическую эффективность и способствует в целом проявлению более приемлемых биофармацевтических свойств.

Биологические исследования показали, что фосфорилированные альдокетениминовые производные пимарицина **1-3** обладали высокой противогрибковой активностью в отношении 15 тест-культур рода *Candida* (таблица 1). Показано, что соединения **1** и **2** проявили высокое противогрибковое действие в отношении основных возбудителей кандидозов *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* и *Candida tropicalis*, причем их антифунгальная активность превышала исходный антибиотик, а противогрибковое действие соединения **3** было на уровне пимарицина или ему уступало. Антифунгальная активность соединений **1-3** в отношении *Candida utilis*, *Candida krusei*, *Candida lusitaniae*, *Candida guilliermondii* и *Candida lypolytica* была на уровне исходного антибиотика, а их противогрибковое действие в отношении *Candida kefyr*, *Candida norvegensis*, *Candida haemulonii*, *Candida famata* и *Candida catenulata* уступало пимарицину.

Следует подчеркнуть, что наиболее распространенным возбудителем кандидозов, и в том числе и инвазивных, считается *Candida albicans*, на долю которого приходится более 50% всех случаев заболевания [9]. Вместе с тем, за последние 15-20 лет отмечено значительное увеличение количества грибковых инфекций, вызываемых не-*albicans,* а другими видами, такими, как *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis, Candida glabrata* и *Candida krusei* [10]. Кроме того, биологические исследования обнаружили выраженное противогрибковое действие фосфорилированных альдокетениминовых производных пимарицина **1-3** в отношении тест-культуры *Candida auris* (таблица 1), который является новым мультирезистентным возбудителем инвазивного кандидоза [11, 12] и включен Всемирной Организацией Здравоохранения в «Список приоритетных грибковых патогенов» в качестве грибкового патогенного микроорганизма, имеющего критически важное значение [13].

Таблица 1. **Минимальная фунгистатическая концентрация (МфсК) фосфорилированных альдокетениминовых производных пимарицина 1-3 (мкг/мл).**

Тест-культура	Соединение			Пимарицин
	1	**2**	**3**	
Candida albicans	0.78	0.78	3.12	1.56
Candida tropicalis	1.56	1.56	3.12	3.12
Candida parapsilosis	3.12	3.12	6.25	6.25
Candida glabrata	0.78	1.56	6.25	3.12
Candida krusei	6.25	6.25	6.25	6.25
Candida guilliermondii	6.25	6.25	6.25	6.25
Candida lusitaniae	3.12	3.12	3.12	3.12
Candida kefyr	6.25	6.25	12.5	3.12
Candida utilis	1.56	1.56	1.56	1.56
Candida lypolytica	6.25	6.25	6.25	6.25
Candida norvegensis	12.5	12.5	25.0	6.25
Candida auris	0.78	0.78	1.56	6.25
Candida haemulonii	25.0	25.0	50.0	12.5
Candida famata	6.25	6.25	12.5	3.12
Candida catenulata	6.25	6.25	25.0	3.12

Известно, что химическая модификация полиеновых макролидных антибиотиков в ряде случае приводит к расширению спектра биологической активности получаемых производных [5, 6]. Так, дополнительными вирусологическими испытаниями выявлено, что фосфорилированные альдокетениминовые производные пимарицина **1-3** проявили высокую противовирусную активность в отношении ДНК-содержащего вируса осповакцины и РНК-содержащих вирусов – онкогенного вируса саркомы Рауса и инфекционного вируса гриппа типов А и В.

Таким образом, высокая противогрибковая активность фосфорилированных альдокетениминовых производных пимарицина **1** и **2** в отношении основных возбудителей кандидозов, их низкая токсичность, а также улучшение биофармацевтических параметров позволяют рассматривать эти производные в качестве перспективных антимикотиков для медицинской микологии.

Список литературы

1. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. М.: БИНОМ. 2008: 108-122.
2. Medical Mycology: Current Trends and Future Prospects. Razzaghi-Abyaneh M., Shams-Ghahfarokhi M., Rai M. (Eds.). Boca Raton (FL, USA): CRC Press. 2015: 442 p.
3. Козлов С.Н., Страчунский Л.С. Современная антимикробная химиотерапия. М.: ООО "Медицинское информационное агентство". 2009: 19-23.
4. Antifungals: From Genomics to Resistance and the Development of Novel Agents, Coste A.T., Vandeputte P. (Eds.). Norfolk (UK): Caister Academic Press. 2015: 334 p.
5. Omelchuk O.A., Tevyashova A.N., Shchekotikhin A.E. Recent advances in antifungal drug discovery based on polyene macrolide antibiotics. Russ. Chem. Rev. 2018; 87 (12): 1206-1225.

6. Belakhov V.V., Garabadzhiu A.V., Chistyakova T.B. Polyene macrolide antibiotic derivatives: preparation, overcoming drug resistance, and prospects for use in medical practice. Pharm. Chem. J. 2019; 52 (11): 890-901.
7. Belakhov V.V., Shenin Yu.D., Ionin B.I. Synthesis and antifungal activity of N-aryl-substituted pimaricin derivatives. Pharm. Chem. J. 2010; 44 (9): 486-492.
8. Belakhov V.V., Garabadzhiu A.V. Kabachnik-Fields phosphorylation of tetraene macrolide antibiotic pimaricin. Russ. J. Gen. Chem. 2015; 85 (2): 409-417.
9. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение. М.: Триада-Х. 2000: 21-50.
10. Веселов А.В., Козлов Р.С. Инвазивный кандидоз: современные аспекты эпидемиологии, диагностики, терапии и профилактики у различных категорий пациентов. Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2016; 18 (2): 104 с.
11. Hsu C., Yassin M. Diagnostic Approaches for *Candida auris*: A Comprehensive Review of Screening, Identification, and Susceptibility Testing. Microorganisms (Basel, Switzerland). 2025; 13 (7): 1461.
12. Mallick D.C., Kaushik N., Goyal L., Mallick L., Singh P.A. Comprehensive Review of Candidemia and Invasive Candidiasis in Adults: Focus on the Emerging Multidrug-Resistant Fungus *Candida auris*. Diseases (Basel, Switzerland). 2025; 13 (4): 93.
13. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. Geneva (Switzerland): World Health Organization. 2022: 33 p.

НОВЫЕ ПРОБИОТИЧЕСКИЕ БАЦИЛЛЯРНЫЕ ШТАММЫ, АКТИВНЫЕ ПРОТИВ АНТИМИКОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫХ ГРИБОВ РОДА *CANDIDA*

Дунайцев И.А., Жиглецова С.К., Клыкова М.В., Калмантаев Т.А., Слукин П.В., Фурсова Н.К.

ГНЦ прикладной микробиологии и биотехнологии Роспотребнадзора, п. Оболенск, Московская обл.

Несмотря на все усилия по профилактике, диагностике и лечению, инвазивные грибковые инфекции все еще имеют значительную распространенность. Грибы рода *Candida* являются одними из наиболее распространенных возбудителей инвазивных микозов. При этом кандидемия вызывает высокую летальность у иммунокомпрометированных пациентов, в том числе онкологических больных [1–3]. В то же время, бесконтрольное применение антимикробных препаратов (АМП) привело к глобальной проблеме множественной лекарственной устойчивости среди микроорганизмов, в том числе грибов, и заболеваемость, вызываемая такими микроорганизмами, продолжает расти. Применение пробиотических микроорганизмов и их комбинаций может позволить снизить интенсивность применения АМП, а в некоторых случаях и отказаться от них [4-5]. Поскольку высокая летальность кандидемии связана как с низким уровнем прижизненной диагностики, так и с развитием резистентности возбудителей к АМП [1, 6], разработка и применение пробиотического препарата на основе микроорганизмов

- антагонистов антимикотикорезистентных (АР) грибов рода *Candida* могло бы в значительной степени снизить остроту проблемы.

В качестве продуцентов пробиотических препаратов используются, преимущественно, молочнокислые бактерии, неустойчивые к воздействию факторов внешней среды. Альтернативой молочнокислым бактериям является применение спорообразующих пробиотических культур, основным преимуществом которых является высокая устойчивость к повреждающим факторам, таким как повышенная температура, низкий pH и др. [4-5]. Это позволяет обеспечить более высокую жизнеспособность (выживаемость) таких культур в организме хозяина и, следовательно, их большую эффективность.

Целью работы являлся поиск и исследование свойств новых спорообразующих бактерий, активных в отношении АР грибов рода *Candida* для борьбы с инвазивными кандидозами.

Пробиотические штаммы, используемые для человека и животных, обычно выделяются из кишечных источников или продуктов питания. Однако в последнее время появились исследования пробиотических штаммов, выделенных из почвы и подземных экосистем [7-8]. Во ФБУН ГНЦ ПМБ создана коллекция фосфат-растворяющих микроорганизмов (ФРМ), выделенных из различных природных объектов окружающей среды, в том числе из горных пород, почв и грунтов, отобранных в различных экосистемах, включая подземные [9]. Коллекция включает около 700 ФР культур, из которых 54 образуют споры. Многие из выделенных ФР штаммов, в силу обитания в бедных по фосфору и другим питательным веществам нишах, обладают выраженной антагонистической активностью в отношении бактерий и грибов. Кроме того, поскольку природные (нерастворимые в воде) фосфаты растворяются в кислой среде, отбор в коллекцию проводился на основе продукции штаммами различных кислот. Одним из основных свойств пробиотических штаммов также является продукция кислот, поэтому с целью поиска новых перспективных споровых продуцентов провели скрининг имеющейся коллекции ФРМ.

Материалы и методы

Для выделения штаммов грибов рода *Candida* посевы крови инкубировали в микробиологическом геманализаторе-инкубаторе BD BACTEC FX 400 (Becton Dickinson, США) в течение 5 сут и в приборе Bact/ALERT 3D (BioMerieux, Франция) в течение 7 сут. Идентификацию осуществляли с использованием прибора MALDI-TOF Microflex LT (Biotyper, Bruker Daltonics, Германия).

Определение минимальной подавляющей концентрации (МПК) флуконазола, амфотерицина и циклопирокса выполняли градиентным методом микроразведений в бульоне в 96-луночных планшетах.

Для выделения спорообразующих культур из образцов пробы почв, грунта (1-2 г) помещали в колбы с 50 мл жидкой среды ГРМ (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск, Россия). После инкубации на качалке при 160 об/мин и (28±1*)* °С

в течение 24 ч полученную культуральную жидкость рассевали петлей истощающим штрихом на чашки с ГРМ агаром (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск, Россия). Полученные отдельные колонии микроорганизмов проверяли на антагонистическую активность против кишечных патогенов и АР кандид.

Антагонистическую активность **штаммов** - потенциальных кандидатов **проверяли согласно** ОФС.1.7.2.0009.15 «Определение специфической активности пробиотиков. Раздел 3» с использованием штаммов следующих патогенных и условно-патогенных микроорганизмов: *Candida albicans* ATCC 10231, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P *(*FDA 209P*), Escherichia coli* O157 MPA II3, *Shigella flexneri* 170, *Shigella sonnei* 5063, *Proteus mirabilis* 3177, *Proteus vulgaris* 177. Штаммы получены из Государственной коллекции патогенных микроорганизмов и клеточных культур «ГКПМ-Оболенск». В качестве АР тест-штаммов использовали штаммы рода *Candida,* выделенные из биоматериалов пациентов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ (таблица 1).

Таблица 1 – Минимальные подавляющие концентрации (МПК) АМП для штаммов рода *Candida,* использованных в качестве тест-культур для определения антагонистической активности спорогенных штаммов

№	Вид	Штамм	Источник выделения	МПК, мг/л		
				Амфотерицин	Флуко назол	Циклопирокс
1	*C. parapsilosis*	F-2108	кровь	1 (S)	32 (R)	ND
2	*C. parapsilosis*	F-2115	кровь	1 (S)	32 (R)	ND
3	*C. parapsilosis*	F-2119	кровь	1 (S)	16 (R)	ND
4	*C. parapsilosis*	F-2052	кровь	1 (S)	1 (S)	16 (R)
5	*C. inconspicua*	F-2048	смыв из полости рта	1 (S)	2 (I)	32 (R)
6	*C. krusei*	F-2049	кровь	1 (S)	64 (R)	4 (I)
7	*C. lusitaniae*	F-2050	кровь	1 (S)	64 (R)	4 (I)
8	*C. tropjcalis*	F-2053	кровь	1 (S)	>64 (R)	2 (I)
9	*C. albicans*	F-2045	моча	16 (R)	ND	ND
10	*C. albicans*	F-2046	кровь	1 (S)	64 (R)	ND
11	*C. albicans*	F-2123	кровь	1 (S)	64 (R)	ND
12	*C. albicans*	F-2104	моча	16 (R)	ND	ND

Примечание: S – чувствительность; R – резистентность; I – промежуточное значение, препарат может быть использован в повышенных концентрациях; ND – нет данных

Определение гемолитических свойств штаммов – потенциальных кандидатов для включения в консорциум пробиотических культур проводили на среде «Колумбийский агар сухой» (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск, Россия). Для приготовления кровяного агара в охлажденный до температуры (45±5) °С Колумбийский агар добавляли 5 % стерильной бараньей дефибринированной крови. Суточные культуры исследуемых штаммов наносили штрихом на поверхность кровяного агара и инкубировали при 37 °С в течение 48 ч.

Результаты

АР штаммы грибов рода *Candida* были выделены из биоматериалов пациентов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (таблица 1). Три штамма *C. parapsilosis,* два штамма *C. albicans* и по одному штамму *Pichia kudriavzevii* (*C. krusei*), *C. lusitaniae* и *C. tropicalis* были устойчивы к флуконазолу. По одному штамму *C. parapsilosis* и *C. inconspicua* были устойчивы к циклопироксу. Два штамма *C. albicans* были устойчивы к амфотерицину.

Все 54 спорообразующих штамма из коллекции ФРМ, а также 32 изолята, выделенные из почв, собранных в различных регионах и климатических зонах, **были сначала проверены на антагонистическую активность в отношении стандартных кишечных патогенов**. **Активность была отмечена для 27 штаммов.**

Наиболее активные 10 штаммов были исследованы на антагонистическую активность в отношении АР штаммов *Candida*. Штаммы Krl188, Lhv171, Lhv151, ИПМ215, R110a, а также изоляты 13а, 17в, 19б, и 20б полностью подавляли рост АР штаммов *C. parapsilosis* F-2108 и F-2052, устойчивых к флуконазолу и циклопироксу соответственно; штаммов *C. albicans* F-2045 и F-2123, устойчивых к амфотерицину и флуконазолу соответственно, а также штаммы *C. lusitaniae* F-2050 и *C. tropicalis* F-2053, устойчивых к флуконазолу. При исследовании антагонизма тех же культур в отношении *C. albicans* F-2046 и F-2104, устойчивых к флуконазолу и амфотерицину соответственно; *C. parapsilosis* F-2115 и F-2119, устойчивых к флуконазолу; а также против *C. krusei* F-2049 и *C. inconspicua* F-2048, устойчивых к флуконазолу и циклопироксу соответственно, в основном наблюдали угнетение роста кандид, то есть микостатический эффект (таблица 2).

Таблица 2 – **Антагонистическая активность спорообразующих штаммов в отношении АР** грибов рода *Candida*

Спорообразующий штамм	Тест-штаммы *Candida* spp. / Ширина зоны подавления спорообразующими штаммами АР кандид, мм					
	F-2046	F-2049	F-2119	F-2115	F-2104	F-2048
Peribacillus simplex Lhv151	>25	>25	>25	>25	>25	>25
Bacillus megaterium Kav281	>25	>25	>25	>25	>25	>25
Bacillus subtilis Lhv171	5	7	5	>25	>25	>25
Bacillus sp. Krl188	>25	>25	>25	>25	>25	>25
Bacillus subtilis ИПМ215	>25	>25	>25	>25	>25	>25
Bacillus megaterium R110	>25	>25	>25	>25	>25	>25
Bacillus sp. 13а	>25	>25	>25	>25	>25	>25
Bacillus sp. 17в	12	>25	3	>25	>25	>25
Bacillus sp. 19б	>25	>25	>25	>25	>25	>25
Bacillus sp. 20б	>25	>25	>25	>25	>25	>25
Примечание: значения >25 мм соответствуют размеру зоны угнетения роста тест-штамма						

Для культур, показавших наибольшую антагонистическую активность против нескольких тест-штаммов, была определена гемолитическая активность. Только 4 штамма не обладали гемолитическими свойствами:

Peribacillus simplex Lhv151, *B. subtilis* ИПМ215, *B. megaterium* Kav281 и R110, 14 штаммов обладали высокой гемолитической активностью (b - гемолиз), 2 штамма вызывали наряду с b – гемолизом и a – гемолиз.

Заключение

На основании проведенных исследований антагонистической и гемолитической активности выделенных и отобранных спорообразующих штаммов в качестве потенциальных кандидатов для включения в консорциум пробиотических культур могут быть отобраны следующие штаммы: *Peribacillus simplex* Lhv151, *B. subtilis* ИПМ215, *B. megaterium* Kav281 и *B. megaterium* R110. Необходимо отметить, что активные культуры, обладающие гемолитическими свойствами, не могут быть непосредственно использованы в пробиотическом препарате, но из них могут быть выделены бактериоцины и бактериоциноподобные субстанции для использования в дальнейшем в пробиотических препаратах в борьбе с инвазивными микозами.

Список литературы

1. Багирова Н.С., Горемыкина Е.А., Слукин П.В. и соавт. Кандидемия у онкологических больных: фенотипические и молекулярно-генетические характеристики резистентности к противогрибковым лекарственным средствам, гены факторов патогенности *Candida* spp. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(3): 70–80.
2. McCarthy M.W., Walsh T.J. Candidemia in the cancer patient: diagnosis, treatment, and future directions. Expert Rev Anti Infect Ther. 2018;16(11):849–54.
3. Colombo A.L., Agnelli C., Kontoyiannis D.P. Knowledge gaps in candidaemia/invasive candidiasis in haematological cancer patients. J Antimicrob Chemother. 2021; 76(3): 543–6.
4. Popov I.V., Algburi A., Prazdnova N. et al. A review of the effects and production of spore-forming probiotics for poultry. Animals. 2021;11,1941:1-55.
5. Похиленко В.Д., Перелыгин В.В. Пробиотики на основе спорообразующих бактерий и их безопасность. Химическая и биологическая безопасность. 2007;2-3(32-33):20-41.
6. Togano T., Suzuki Y., Nakamura F., Tse W., Kume H. Epidemiology of visceral mycoses in patients with acute leukemia and myelodysplastic syndrome: Analyzing the national autopsy database in Japan. Med Mycol. 2021;59(1):50–7.
7. Siraj N.M., Sood K., Yadav R.N.S. Isolation and identification of potential probiotic bacteria from cattle farm soil in Dibrugarh district. Adv. Microbiol. 2017;7:265–279.
8. Rehamnia B., Lee N.M., Kuktaite R., Chaouchea N.K. Screening of spore-forming bacteria with probiotic potential in pristine algerian caves. Microbiology Spectrum. 2022;10 (5):1-19.
9. Дунайцев И.А. Выделение фосфатсолюбилизирующих микроорганизмов и изучение возможности их использования в промышленности и сельском хозяйстве: дис. … канд. биол. наук: 03.02.03. Оболенск, 2010; 186 с.

ПОЛУЧЕНИЕ МУТАНТНЫХ АНАЛОГОВ ГЕВЕИН-ПОДОБНОГО ПЕПТИДА, ОБЛАДАЮЩЕГО ВЫРАЖЕННОЙ ПРОТИВОГРИБКОВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Герасимова А.А.[1], Фатеева С.И.[2], Овчинникова Т.В.[1,2], Финкина Е.И.[1]
[1] Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва
[2]Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова

По современным оценкам ежегодно во всем мире инвазивные грибковые инфекции регистрируются более чем у 6,5 млн человек и ассоциированы с летальностью порядка 38% даже на фоне проводимой противогрибковой терапии. Наиболее значимый вклад в летальность вносят инвазивный кандидоз и инвазивный аспергиллез, для которых смертность достигает 64% и 72% случаев, соответственно. При этом, доступный арсенал антимикотиков остается ограниченным и представлен препаратами всего нескольких структурных классов. Распространение устойчивых и мультирезистентных штаммов разных видов грибов, особенно *Candida auris*, усугубляет ситуацию, делая проблему микозов особенно актуальной для современного здравоохранения. Тем не менее, разработка новых противогрибковых препаратов происходит крайне медленными темпами, и по данным ВОЗ за последнее десятилетие было зарегистрировано лишь четыре новых антимикотика.

На этом фоне интерес представляют антимикробные пептиды растений, в том числе гевеин-подобный пептид AcAMP2 из семян *Amaranthus caudatus*. Ранее нами был получен модифицированный пептид mAcAMP2 с двумя заменами (M13A и F18W), обладающий способностью связывать хитин клеточной стенки грибов. Пептид проявлял выраженную противогрибковую активность в наномолярном диапазоне концентраций (МИК 0,39 или 0,78 мкМ) в отношении широкого спектра чувствительных и резистентных коллекционных штаммов и клинических изолятов грибов рода *Candida*. mAcAMP2 ингибировал адгезию клеток грибов и формирование биопленок, характеризовался высокой устойчивостью к действию протеаз сыворотки крови, не проявлял гемолитическую активность и цитотоксичность в отношении эпителиальных и иммунных клеток человек. Все это вместе позволило рассматривать его как перспективный объект для дальнейшего исследования в качестве нового противогрибкового агента.

Целью работы являлось биотехнологическое получение мутантных аналогов mAcAMP2 для дальнейшего изучения свойств и механизма действия пептида. В случае первого аналога mAcAMP2-1 были введены замены двух остатков лизина на аргинины (K23R и K26R) для потенциального увеличения противогрибковой активности и усиления мембранотропных свойств

пептида. Во втором аналоге mAcAMP2-4 был заменен остаток серина из хитинсвязывающего центра на тирозин (S11Y) для возможного усиления эффективности связывания пептида с хитином и его хитиназной активности.

Для получения рекомбинантных аналогов проводили сайтнаправленный мутагенез с мутагенизирующими праймерами, которые были подобраны следующим образом. Прямой мутагенезирующий праймер 5'-3' содержал 20 нуклеотидов до участка с заменой и 20 нуклеотидов после нее; обратный 5'-3' праймер перекрывал первые 20 нуклеотидов мутагенезирующего и содержал на конце дополнительные 2-3 нуклеотида, соответствующие оригинальной последовательности. ПЦР с мутагенизирующими праймерами проводили, используя в качестве матрицы плазмиду pET-His8-TrxL-mAcAMP2, после чего продукты реакции обрабатывали рестриктазой FastDigest DpnI для селективного удаления метилированной матричной плазмидной ДНК и использовали для трансформации клеток *Escherichia coli* DH10B. Наличие введенных мутаций подтверждали секвенированием.

Рекомбинантные пептиды mAcAMP21 и mAcAMP24 получали методом гетерологичной экспрессии в клетках *E. coli* штамма BL-21(DE3). Клетки культивировали при 30 в питательной среде, содержащей 20 мМ глюкозы и 100 мкг/мл ампициллина, индуцируя синтез гибридного белка добавлением 0,2 мМ изопропильD1тиогалактопиранозида. Гибридный белок с гистидиновой меткой выделяли из растворимой фракции клеточного лизата методом металлохелатной хроматографии в нативных условиях, после чего удаляли белокноситель путем расщепления бромцианом в кислой среде по искусственно введенному остатку метионина. Целевые пептиды очищали посредством проведения повторной металлохелатной хроматографии и обращеннофазовой ВЭЖХ. Выход каждого аналога составлял около 1 мг с 1 л бактериальной культуры, что было сопоставимо с выходом исходного mAcAMP2. По данным массспектрометрии аналоги mAcAMP21 и mAcAMP24 имели молекулярные массы, рассчитанные для пептидов с тремя дисульфидными связями: 3218,7 Да и 3238,8 Да, соответственно. Функциональная активность пептидов mAcAMP2-1 и mAcAMP2-4 была подтверждена тестированием активности против штаммов *C. albicans*.

Таким образом, были сконструированы и биотехнологически получены два новых аналога mAc-AMP2 с заменами аминокислотных остатков, дальнейшее исследование которых позволит получить дополнительные сведения о свойствах и механизме действия пептида, эффективно действующего против чувствительных и резистентных штаммов грибов критического приоритета. Исследование выполнено за счут гранта Российского научного фонда (проект № 26-15-00431).

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИФУНГАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МИЦЕЛИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОЛИПОРОВЫХ ГРИБОВ *DAEDALEA QUERCINA* И *PIPTOPORUS BETULINUS*

Гарибян Н.Г., Бадалян С.М.
Ереванский государственный университет, Армения

Известно, что полипоровые трутовые грибы (Agaricomycetes, Polyporales) *Daedalea quercina* (L.) Pers. и *Piptoporus betulinus* (Bull.) P. Karst. вызывающие бурую гниль древесины содержат биоактивные соединения, такие как гетероглюканы, тритерпены (бетулин, кверциновая и бетулиновая кислоты), полипореновые кислоты A и C, обладающие различным терапевтическим (антифунгальное, антибактериальное, антиоксидантное, антиопухолевое и др.) действием [Бадалян, Гарибян, 2017; Roesecke, Koenig, 2000; Lemieszek et al., 2009].

В настоящей работе исследовалась антифунгальная активность (АФА) штаммов *Daedalea quercina* (Dq/1, Dq/2) и *Piptoporus betulinus* (Pb/3, Pb/4), выделенных с растущих на дубе (*Quercus*) плодовых тел, собранных на юге Франции. Тест-организмами служили потенциально патогенные для человека и животных штаммы микромицетов, выделенных из почв Армении: *Chrysosporium keratinophilum* (Chk-1430), *Microsporum gypseum* (Mg-842) и *Trichophyton terrestre* (Trt-931) [Badalyan, Gharibyan, 2017].

АФА мицелия исследовалась в совместной культуре на картофельно-декстрозном агаре (КДА) двумя подходами: при совместном росте колоний *D. quercina* и *P. betulinus* с тест-микромицетами, а также при росте микромицетов на КДА с культуральной жидкостью (КЖ) (1:1). Антагонистический характер взаимоотношений контактирующих колоний оценивался по шкале, включающий 3 типа и 4 подтипов реакций антагонизма: A и B – взаимоторможение, соответственно при контакте и на дистанции; C – нарастание; CA1, CA2 и CB1, CB2, соответственно частичное и полное нарастание после контактного и дистанционного взаимоторможения [Badalyan et al., 2004]. В ходе опыта описывались морфологические изменения колоний: наличие и интенсивность пигментации мицелия и агара, образование демаркационной линии антагонизма и выделение экссудата при контакте мицелиев, образование плодовых тел и др. Отмечался суточный прирост мицелия взаимодействующих колоний до контакта. Средняя скорость роста (СРсред) мицелия исчислялась из суточных показателей. Наблюдения чашек проводились ежедневно, в течение месяца, после двухнедельной инкубации колоний в темноте при 25 °C.

Мицелий также выращивался поверхностно на жидкой среде сусло-вода (4° по Баллингу сусло:вода, 1:4) в 250 мл колбах Эрленмейера (10 инокулюмов

по 5мм^3 в 100 мл среды) в условиях темноты при 25 °С в течение 21 суток. Образцы КЖ отделялись от биомассы фильтрованием. Для оценки АФА инокулированные тест-микромицетами чашки инкубировались в течение 5 суток при 25 °С. АФА образцов КЖ оценивалась по средней скорости роста мицелия (СРсред, мм/сут) и морфологическим изменениям колоний тест-микромицетов, по сравнению с контролем. Результтаы опытов статистически обрабатывались (± SD, n = 3). Контролем служили монокультуры исследованных микро- и макромицетов.

Антагонистическая/антифунгальная активность штаммов *D. quercina* и *P. betulinus* при совместном росте с тест-грибами проявилась исключительно реакцией CA_2, (полное нарастание макромицета после контактного взаимоторможения) [Badalyan et al., 2004]. При этом, подавление СРсред трутовых видов составило от 10.8 % (*D. quercina)* до 13.3 % *(P. betulinus)* (Табл. 1).

Таблица 1. **Показатели $CP_{сред}$ (мм/сут) штаммов D. quercina и P. betulinus в совместной культуре с тест- микромицетами на среде КДА при 25 °С.**

Вид	Штамм	Контроль	*C. keratinophilum*		*M. gypseum*		*T. terrestre*	
			A	B	A	B	A	B
D. quercina	Dq/1	4.83 ± 0.17	4.52 ± 0.15	6.25	4.31 ± 0.11	10.4	4.44 ± 0.16	8.33
	Dq/2	4.56 ± 0.25	4.33 ± 0.27	6.52	4.11 ± 0.16	10.8	4.06 ± 0.23	8.69
P. betulinus	Pb/3	4.72 ± 0.17	4.27 ± 0.16	8.51	4.08 ± 0.16	12.7	4.19 ± 0.15	10.63
	Pb/4	4.5 ± 0.17	4.13 ± 0.15	8.88	3.89 ± 0.16	13.3	3.94 ± 0.23	11.11

(B, %) разница между значениями контроля и опыта (A)

Среди тест-микромицетов наибольшую антагонистическую активность по отношению к трутовым проявил *M. gypseum*. Подавлялась также СРсред тест-микромицетов от 13.3% до 17.4% (Табл. 2). При совместном росте наблюдались морфологические изменения контактирующих колоний, в частности *D. quercina* с *M. gypseum* (нарастание уплотненным мицелием и формирование плодовых тел).

Таблица 2. **Показатели $CP_{сред}$ (мм/сут) тест-микромицетов в совместной культуре со штаммами D. quercina и P. betulinus на среде КДА при 25 °С.**

Вид	Штамм	*C. keratinophilum*		M.gypseum		T.terrester	
		A	B	A	B	A	B
D. quercina	Dq/1	1.94 ± 0.12	13.04	1.89 ± 0.16	13.63	1.27 ± 0.12	13.33
	Dq/2	1.89 ± 0.25	17.39	1.78 ± 0.16	18.18	1.33 ± 0.19	13.33
P. betulinus	Pb/3	2.16 ± 0.17	4.34	2.11 ± 0.16	4.54	1.44 ± 0.16	6.66
	Pb/4	2.1 ± 0.23	8.69	1.93 ± 0.13	9.09	1.39 ± 0.12	6.66
Контроль		2.33 ± 0.19		2.22 ± 0.16		1.5 ± 0.17	

(B, %) разница между значениями контроля и опыта (A)

Исследованные образцы КЖ проявили выраженную АФА (33.6–77.2%), а

по отношению к *C. keratinophilumm* фунгицидный эффект (Табл. 3). Результаты указывают на наличие внеклеточных антимикотических метаболитов в мицелии *D. quercina* и *P. betulinus*. По отношению к *M. gypseum* и *T. terrestre* высокой АФА отличились штаммы Dq/1 (77.2%) и Dq/2 (66.6%).

Таблица 3. **Показатели $CP_{сред}$ (мм/сут) тест-микромицетов на КДА+КЖ штаммов D. quercina и P. betulinus при 25 °C**

Вид	Штамм	*C. keratinophilum*		*M. gypseum*		*T. terrestre*	
		A	B	A	B	A	B
D. quercina	Dq/1	ФЦ	100	0.5 ± 0.19	77.2	0.8 ± 0.24	46.6
	Dq/2	ФЦ	100	1.0 ± 0.45	54.5	0.5 ± 0.19	66.6
P. betulinus	Pb/3	1.1 ± 0.37	56.5	1.2 ± 0.38	45.4	1.0 ± 0.37	33.6
	Pb/4	ФЦ	100	0.8 ± 0.24	63.6	0.6 ± 0.37	60.0
Контроль		2.33 ± 0.19		2.22 ± 0.16		1.5 ± 0.17	

(B, %) разница между значениями контроля и опыта (A); (ФЦ) фунгицитный эффект

Дальнейшие исследования мицелиальных коллекций этих лекарственных видов необходимы для разработки новых антимикотических биопрепаратов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета по высшему образованию и науке РА.

Список литературы

1. Бадалян СМ, Гарибян НГ. 2017. Антифитопатогенная активность мицелия полипоровых грибов (Agaricomycetes, Polyporales). Соврем. микология в России., 2017. **С.**:207 208.
2. Roesecke J, Koenig WA.. Constituents of the fungi *Daedalea quercina* and *Daedaleopsis confragosa* var. *tricolor*. Phytochemistry, 2000; 54(8):757–762.
3. Lemieszek M, Langner E, Kandefer-Szerszen M. Et al., 2009. Anticancer effect of fraction isolated from medicinal birch polypore mushroom, *Piptoporus betulinus* (Bull.: Fr.) P. Karst. (Aphyllophoromycetideae): *In vitro* studies. Int J Med Mushrooms. 11(4):351–364.
4. Badalyan SM, Gharibyan NG, 2017. Characteristics of mycelial structures of different fungal collections. Yerevan:YSU Press, 176p.
5. Badalyan SM, Innocenti G, Gharibyan NG. 2004. Interactions between xylotrophic mushrooms and mycoparasitic fungi in dual-culture experiments. *Phytopathol. Mediterranea,* 43:44–48.

АНТИФУНГАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ПОГРУЖЕННОЙ КУЛЬТУРЫ *PLEUROTUS CITRINOPILEATUS*

Главатских В.В. [1], Автономова А.В. [1,2], Стрелецкий А.В. [2], Курбатова И.В. [2], Шегурова А.Ф.[2], Краснопольская Л.М. [1]

[1] НИИ по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе, Москва

[2] Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью ФМБА, Москва

Рост инфекционных заболеваний, вызываемых патогенными бактериями и грибами, в сочетании с широким распространением их лекарственно-устойчивых штаммов, создает серьезные трудности в современной терапии [1]. В связи с этим особую актуальность приобретает поиск принципиально новых соединений с антимикробной активностью, обладающих иными механизмами действия, чем существующие препараты. Перспективным направлением является обращение к природным источникам, в частности к высшим грибам, которые представляют собой большой, но все еще недостаточно изученный резервуар биологически активных метаболитов [2]. Базидиомицет *Pleurotus citrinopileatus* Sing. (вешенка лимонная) известен как продуцент биологически активных соединений, включая полисахариды, полифенолы, флавоноиды, терпены и стеролы, [3, 4]. Эти соединения обладают различной растворимостью, поэтому биологическая активность экстрактов зависит от выбора растворителя и метода экстракции [5].

Цель работы состояла в оценке антифунгальной активности экстрактов погруженных культур штаммов *Pleurotus citrinopileatus*.

В работе использовали штаммы *P. citrinopileatus* Рс-1 и Рс-2 из рабочей коллекции лаборатории биосинтеза биологически активных соединений ФГБНУ «НИИНА». Погружное культивирование проводили на двух средах. Среда 1 содержала глюкозу, соевую муку, сульфат магния и дигидрофосфат калия, среда 2 – глюкозу, пептон, дрожжевой экстракт, сульфат магния и дигидрофосфат калия. Культуральную жидкость экстрагировали равным объемом экстрагента (этилацетат, бутанол, хлороформ), органические фазы отделяли и концентрировали на роторном испарителе. Экстракцию сырой и сухой биомассы проводили этанолом и этилацетатом. Антифунгальную активность оценивали методом диффузии в агар. Тест-объектами служили штаммы из рабочей коллекции лаборатории микробиологии и паразитологии ФГБУ «ЦСП» ФМБА России: *Candidozyma auris* К-25, *Aspergillus fumigatus* ПЖ6, *Fusarium oxysporum* Н1222, *Penicillium commune* К-МНР-235, *Nannizzia gypsea* ГК343 (ранее *Microsporum gypseum*). Анализ метаболических профилей экстрактов проводили с использованием методов жидкостной хроматографии: нелетучие водорастворимые соединения изучали на обратно-фазовой

колонке С18.

Для выбора эффективного экстрагента было проведено сравнение этилацетатных, хлороформных и бутанольных экстрактов культуральной жидкости штамма Рс-1. Все изученные экстракты проявили антифунгальную активность, однако спектр их действия различался. Этилацетатный и хлороформный экстракты показали сходный профиль активности в отношении всех тест-культур, за исключением *N. gypsea* ГК343: хлороформный экстракт был существенно активнее (зона ингибирования роста 27 мм против 17 мм у этилацетатного). В отличие от них, бутанольный экстракт не действовал на *C. auris* К-25, но превзошел остальные экстракты по активности в отношении *F. oxysporum* Н1222 (25 мм) и *A. fumigatus* ПЖ6 (19 мм) (таблица 1). Хроматографическое исследование подтвердило сходство состава этилацетатного и хлороформного экстрактов, хроматограммы этих экстрактов содержали общие пики. Бутанольный экстракт демонстрировал иной метаболитный профиль, что объясняет отличие его спектра антимикробной активности. Дальнейшую работу проводили с использованием этилацетата.

Таблица 1 – **Антифунгальная активность экстрактов культуральной жидкости штамма P. citrinopileatus Рс-1, полученных с помощью разных экстрагентов**

Экстракт	Диаметр зоны ингибирования роста, мм				
	C. auris К-25	*F. oxysporum* Н1222	*P. commune* К-МНР-235	*A. fumigatus* ПЖ6	*N. gypsea* ГК343
Этилацетатный	12	14	12	15	17
Бутанольный	0	25	13	19	21
Хлороформный	11	15	13	14	27

Для оценки полноты извлечения экстрагентом биологически активных метаболитов была проведена последовательная трехкратная экстракция этилацетатом культуральной жидкости штамма Рс-1, выращенного на двух разных средах. Суммарный выход экстракта на среде 1 был в 1,5 раза выше, чем на среде 2. Количество экстракта на каждом последующем этапе экстракции уменьшалось в несколько раз. Антифунгальная активность проявлялась у экстрактов, выделенных только на первом и втором этапе. Полученные данные свидетельствуют о том, что достаточно полное извлечение антифунгальных метаболитов происходит уже на первом этапе экстракции и для извлечения активных метаболитов достаточно однократной экстракции

Этилацетатные экстракты культуральной жидкости погруженных культур штаммов Рс-1 и Рс-2, выращенных на разных средах показывали различный спектр активности. Для штамма Рс-1 эффективной средой для проявления широкого спектра активности была среда 2, содержащая пептон и дрожжевой

экстракт, в качестве источника азота, для штамма Рс-2 эффективной средой оказалась среда 1, содержащая соевую муку. Этилацетатные экстракты культуральной жидкости обоих штаммов были активны в отношении *C. auris* К-25 и *A. fumigatus* ПЖ6 – грибов из перечня ВОЗ приоритетных грибных патогенов. Наибольшую активность в отношении этих патогенов проявили экстракты Рс-2 (таблица 2).

Таблица 2 – **Антифунгальная активность этилацетатных экстрактов культуральной жидкости штаммов P. citrinopileatus Рс-1 и Рс-2, выращенных на разных средах**

Тест-объекты	Диаметр зоны ингибирования роста, мм			
	P. citrinopileatus Рс-1		*P. citrinopileatus* Рс-2	
	среда 1	среда 2	среда 1	среда 2
Candidozyma auris К-25	10	11	**16**	0
Aspergillus fumigatus ПЖ6	0	**15**	**15**	**19**
Fusarium oxysporum Н1222	0	13	13	0
Penicillium commune К-МНР-235	12	**17**	**15**	**23**
Nannizzia gypsea ГК343	**23**	**21**	**25**	17

В отличии от экстрактов культуральной жидкости, проявляющих в основном фунгицидное действие, все экстракты мицелия *P. citrinopileatus* Рс-1 проявляли только фунгистатическую активность в отношении 3 тест-объектов (*P. commune* К-МНР-235, *A. fumigatus* ПЖ6 и *N. gypsea* ГК343). Сравнение этилацетата и этанола в качестве экстрагента мицелия показало, что предпочтительным экстрагентом является этанол. Выход этанольного экстракта мицелия больше в среднем в 20-30 раз, спектр антифунгальной активности шире, а значения выше. Этилацетат может быть использован, но только в единичных случаях: этилацетатный экстракт сухого мицелия, полученный на среде 2, показывал более высокую активность в отношении *P. commune* К-МНР-235 и *A. fumigatus* ПЖ6, чем этанольный экстракт (таблица 3).

Таблица 3 – **Антифунгальная активность экстрактов мицелия P. citrinopileatus Рс-1**

Среда для культивирования	Экстрагент	Материал для экстракции	Тест-объекты (зона ингибирования, мм)				
			C. auris К-25	*F. oxysporum* Н1222	*P. commune* К-МНР-235	*A. fumigatus* ПЖ6	*N. gypsea* ГК343
1	этанол	сырой мицелий	0	0	25	40	10
		сухой мицелий	0	0	30	30	11
	этилацетат	сырой мицелий	0	0	11	14	0
		сухой мицелий	0	0	28	27	12
2	этанол	сырой мицелий	0	0	15	27	11
		сухой мицелий	0	0	11	15	11
	этилацетат	сырой мицелий	0	0	14	14	11
		сухой мицелий	0	0	30	23	12

Этанольный экстракт мицелия *P. citrinopileatus* Рс-2, полученный на среде 2, был активен в отношении *P. commune* К-МНР-235 (20 мм) и *A. fumigatus* ПЖ6 (20 мм), экстракт мицелия Рс-2, выращенного на среде 1, активность не проявлял.

Таким образом экстракты погруженной культуры *P. citrinopileatus* проявляют выраженную антифунгальную активность в отношении ряда патогенных грибов, включая приоритетные по версии ВОЗ *C. auris* и *A. fumigatus*, эффективность экстракции и спектр антифунгального действия зависят от штамма *P. citrinopileatus,* состава питательной среды и выбора экстрагента.

Список литературы

1. Klein E. et al. Hospitalizations and Deaths Caused by Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus, United States, 1999–2005 . Emerging Infectious Diseases. 2007. V. 13(12). P. 1840-1846.
2. Alves M. J. et al. Antimicrobial activity of wild mushroom extracts against clinical isolates resistant to antibiotics . J. Appl. Microbiol. 2012. V. 113(2). P.466-475.
3. Elisashvili V. Submerged cultivation of medicinal mushrooms: Bioprocesses and products (Review) . Int. J. Med. Mushrooms. 2012. V. 14(3). P. 211-239.
4. Xiao X. et al. Identification, nutrient composition, and evaluation of a wild Pleurotus citrinopileatus strain (X21156) from Tibet for antioxidant and cytotoxic activities . Horticulturae. 2024. V. 10(4). – P. 377.
5. Vamanu E. In Vitro Antimicrobial and Antioxidant Activities of Ethanolic Extract of Lyophilized Mycelium of Pleurotus ostreatus PQMZ91109 . Molecules. 2012. V. 17(4). P. 3653-3671.

АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИХ СРЕДСТВ В ОТНОШЕНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ *TRICHOPHYTON RUBRUM*

Халдеева Е.В.
Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора

Проблема грибковых заболеваний, в частности, онихомикозов стоп остается значимой как в клиническом, так и в эпидемиологическом аспекте. Основным возбудителем онихомикозов стоп в РФ является вид *Trichophyton rubrum,* среди путей заражения которым важное место занимает контакт с контаминированными грибком предметами, в т.ч. при посещении спортзалов и бассейнов [1]. Применение эффективных в отношении возбудителя дезинфицирующих средств (ДС) снижает риск распространения заболевания. Однако поскольку при разработке режимов дезинфекции большинства ДС используют коллекционные штаммы *T.rubrum*, такие средства могут оказаться неэффективными в отношении клинических штаммов.

В настоящее время в РФ оценку эффективности режимов дезинфекции рекомендуется проводить с использованием тест-объектов либо суспензионным методом [2]. В то же время в зарубежных исследованиях оценку фунгицидного эффекта ДС чаще проводят методом разведений в жидкой среде (broth dilution), в соответствии с протоколами CLSI или EUCAST [3,4], а также используют диско-диффузионный метод [5], адаптированный для дезинфицирующих средств [6]. Диско-диффузионный метод является одним из наиболее простых вариантов оценки эффективности дезинфицирующих средств, в том числе, применяемый и для дерматофитов [6]. При этом данные о сопоставимости результатов различных методов в литературе отсутствуют.

В связи с этим, целью настоящей работы является сравнительный анализ возможности применения различных методов оценки эффективности ДС в отношении клинических штаммов *Trichophyton rubrum*

Материалы и методы. Оценку эффективности ДС проводили в отношении 60 клинических штаммов *T.rubrum,* в качестве контрольного использовали коллекционный штамм *T.rubrum* ATCC 28188.

Оценку проводили с использованием диско-диффузионного (ДДМ) [5], суспензионного (СМ) [2] и метода разведений (МР) в жидкой среде (broth dilution) в соответствии с протоколом CLSI M38-A2 [4]. Использовали коммерческие композиции ДС, рекомендованные к использованию в медицинских организациях при дерматофитиях (табл.1).

Использовали стандартизованные суспензии клеток гриба, приготовленные из 4-5 дневных культур, выращенных на скошенном агаре Сабуро при 30±1С. Оценивали эффективность ДС по наличию роста и количеству выросших колоний гриба в контроле и после инкубации с растворами ДС. В качестве контроля выступали посевы суспензии, инкубированной со стерильной дистиллированной водой. При использовании ДДМ оценивали диаметр зоны подавления роста культур, рассчитывая отношение диаметра зоны

подавления роста к диаметру диска.

Таблица 1. **Состав, концентрации и время экспозиции дезинфицирующих средств в отношении клинических штаммов Trichophyton rubrum**

Наименование ДС	Заявленный состав ДС	Концентрация ДС, %	Время экспозиции, мин
ДС 1	АДБАХ 25%	0,2	60 мин
ДС 2	ПГМГ 20%	5	60 мин
ДС 3	АДБАХ 5 %, ИП 2 %	1	30 мин
ДС 4	ИП 17,2%, ДИФЭБХ 0,28%	фикс.	5 мин
ДС 5	ПГМГ, АДБАХ, ТА, 19 % ± 1	1	15 мин
ДС 6	ТА 0,7%, ДМАХ 2,7%, ПГМГ 0,7%	1	60 мин
ДС 7	ДМАХ 2,6%, АПДА 1,4% , ПГМГ 6,3%	2	90 мин

(АДБАХ - алкилдиметилбензиламмоний хлорид, ТА - N,N-бис(3-аминопропил)додециламин; ДИФЭБХ – диизобутилфеноксиэтоксиэтилдиметилбензилхлорид аммония; ДМАХ - дидецилдиметиламмоний хлорид; ИП – изопропанол; ПГМГ– полигексаметиленгуанидина гидрохлорид)

Результаты и обсуждение.

В результате проведенных исследований были выявлены заметные расхождения в оценке эффективности ДС в зависимости от используемого метода оценки (рис.1). Наиболее эффективными в отношении клинических штаммов *T.rubrum* по результатам всех методов оценки оказались ДС 2, ДС 5, ДС 7. При этом отмечены многочисленные случаи неэффективноти ДС в отношении некоторых клинических штаммов *T.rubrum.*

Полученные в ходе данного исследования результаты показали, что для некоторых наименований ДС рекомендованная производителем концентрация не позволяет обеспечить гибель конидий и, возможно, клеток гриба. При повторной экспозиции с ДС 7 штаммов, устойчивых к воздействию ДС 1, ДС 3 и ДС 6 были отмечены случаи снижения эффективности ДС 7. Это подчеркивает значимость мониторинга эффективности режимов дезинфекции после определенных сроков применения ДС. в отношении клинических штаммов.

Сопоставление полученных различными методами результатов показало, что наиболее заметные расхождения наблюдаются при парном сравнении СМ и МР, при этом результаты ДДМ и СМ достаточно близки.

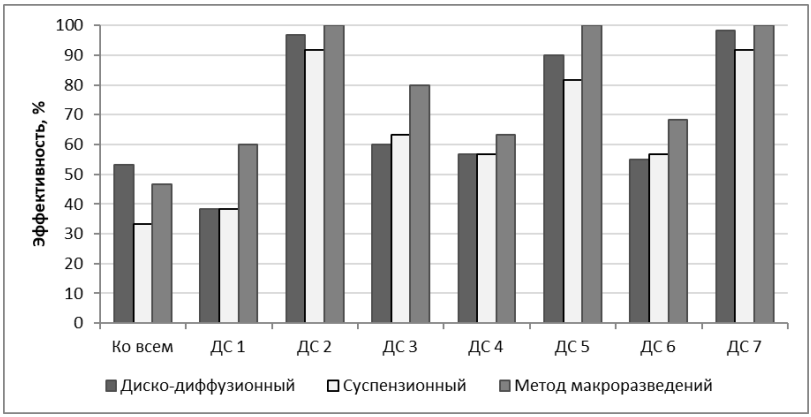


Рис. 1. Эффективность дезинфицирующих средств в отношении клинических штаммов Trichophyton rubrum при оценке различными методами.

Оценку значимости расхождения между результатами, полученными различными методами, проводили с использованием статистических критериев. Рассчитанное значение критерия Манна-Уитни для результатов, полученных различными методами, $u_{эмп} > U_{kp}$ (p=0,05), при этом различия в уровнях выборок можно считать не существенными. Коэффициент конкордации (W) также показывает наличие высокой степени согласованности (W = 0.93), а значения критерия Пирсона подтверждают, что значение коэффициента конкордации не является случайной величиной, поэтому полученные результаты имеют смысл и могут использоваться в дальнейших исследованиях.

Расчет коэффициента корреляции Спирмена для парного сравнения методов подтвердил значимость ранговой корреляционной связи между оценками по двум тестам. Анализ корреляции полученных результатов подтвердил хорошую согласованность результатов, полученных различными методами (значения коэффициентов корреляции ДДМ и СМ составил 0,9867, ДДМ и МР – 0,9620, СМ и МР – 0,9668).

Таким образом, несмотря на различные подходы, методы, используемые для оценки эффективности ДС, позволяют получить вполне сопоставимые друг с другом результаты.

При этом необходимо учитывать, что МР и ДДМ, в связи с особенностями постановки эксперимента (наличие питательной среды, длительное время контакта с ДС) оценивают фунгицидное или фунгистатическое действие ДС, позволяя выбрать эффективные концентрации ДС, однако не дают возможности выбрать время обеззараживания, т.е. оценить эффективность определенного режима дезинфекции.

Использование СМ благодаря строго определенному времени обеззараживания обеспечивает более точную оценку как фунгицидных свойств ДС, так и эффективности режима дезинфекции. Более строгие условия эксперимента позволяют получить наиболее объективную картину и выбрать самые эффективные ДС и режим дезинфекции.

Заключение. Наличие выраженной корреляционной связи подтверждает возможность практического применения всех протестированных методов. При этом суспензионный метод позволяет выявить наиболее чувствительные штаммы, а также оценить эффективность режима дезинфекции, что делает его незаменимым при разработке регламента профилактических мероприятий в медицинских организациях и инструкций по применению новых ДС. Метод разведений в жидкой среде позволяет провести массовое тестирование большого количества образцов ДС и штаммов, выявить наиболее устойчивые штаммы, а также наименее эффективные ДС. Диско-диффузионный метод является самым дешевым, а также наименее трудоемким, что позволяет применять его для скриннингового тестирования ДС, однако он не может быть использован для определения времени экспозиции.

Таким образом, выбор метода оценки эффективности ДС зависит от поставленной задачи. Так на первичном этапе подбора ДС целесообразно тестирование с помощью ДДМ и МР, и по их итогам - применение суспензионного метода для окончательного выбора режима дезинфекции наиболее эффективных ДС.

Список литературы

1. Задиран А. В., Синицына О.О., Мешков Н.А. Риск возникновения кожных заболеваний грибковой этиологии при посещении плавательных бассейнов . Гигиена и санитария, 2012. - №4. С. 19-22.
2. Методические указания МУ 3.5.1.4100-24..Оценка чувствительности к дезинфицирующим средствам микроорганизмов, циркулирующих. в медицинских организациях.
3. Arendrup M.C., Kahlmeter G., Guinea J., Meletiadis J. Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (AFST) of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). How to: perform antifungal susceptibility testing of microconidia-forming dermatophytes following the new reference EUCAST method E.Def 11.0, exemplified by Trichophyton . Clin Microbiol Infect, 2021. Vol.27. – N 1. P.:55-60. doi: 10.1016/j.cmi.2020.08.042.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi; approved standard—Second Edition. CLSI document M38-A2. Wayne, PA, 2008. 52 p.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of non-dermatophyte fungi; approved standard. CLSI document M51-A. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2010.
6. Gomes A., Madrid A., Waller S. et al. Susceptibility of dermatophytic fungi to commonly used disinfectants . Revista Brasileira de Ciência Veterinária, 2015.- Vol.22. – P. 85-88.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА АНТИМИКРОБНОГО, В ТОМ ЧИСЛЕ ПРОТИВОГРИБКОВОГО, ПОТЕНЦИАЛА СОВМЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИКОВ И ФАГОБИОТИКОВ

Лахтин В.М.[1], Лахтин М.В.[2], Киселева И.А.[1], Ефимова О.Г.[1], Корсун Е.В.[3]

[1] Институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва;

[2] Э-М, Москва;

[3]Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва

Введение. Поиск новых источников противогрибковых эффекторов, усиление их действия в комбинациях против оппортунистических микробиоценозов мукозальных биотопов открытых полостей организма остаются актуальными и в настоящее время. Среди антимикробных эффекторов выделяются пробиотики (П), фагобиотики (Ф) и их производные - фармабиотики, взаимодополняемо и синергистически действующие в микробиоценозах [1,2]. Однако противогрибковый потенциал совместного действия П и Ф остается малоисследованным.

Цель исследования. Дать краткую прогностическую оценку антимикробного, в том числе противогрибкового, потенциала совместного применения П и Ф.

Материалы и методы исследования. Изоляты и штаммы *Candida albicans, C. tropicalis, C. krusei, C. glabrata* и *Staphylococcus aureus* ингибировали свободными и дисковыми очищенными изоэлектрофокусированием в геле метаболитами культуральных жидкостей лактобацилл (Л) Ацилакта (*L. casei/paracasei A3III24, L. helveticus* NK1, 100аш) и бифидобактерий (Б) (*B. bifidum* 1, *B. adolescentis* МС-42, *B. gallinarum* ГБ) в микропанели и на агаре.

Результаты и их обсуждение. 1. П и их метаболиты в антимикробном действии (общие закономерности) [1-2]: в раннем и отсроченном лизисе оппортунистических микробиоценозов метаболитами; в инициирующем твердофазную, имитирующую поверхностноклеточную, сборку метаболитов; каскадном; по типу «мишень-в-мишени»; в отношении клеток условных патогенов с повышенным сродством к П и их метаболитам; через кофункционирование лектинбиотиков и энзибиотиков в жидкой и на твердой фазах. Антимикробное действие метаболитов П, в зависимости от типов мишеней: а) против *S. aureus* (анионные метаболиты: Л >> Б); б) против кандид: преимущественно против группы I – кандид с высоким уровнем метаболизма (*C. albicans, C. tropicalis*) (анионные метаболиты: Б >> Л; катионные метаболиты: Л > Б; территориальный синергизм метаболитов); в) против аспергиллов (*A. niger в* микробиоценозе с *C. albicans*) (в результате предварительного воздействия на *C. albicans*); г) с учетом синергизма с антимикотиками; д) вместе с клеточными П. 2. Ф и эндолизины (Э) в антимикробном действии [7, 8]. Характерны: высокая специфичность к штаммовым патогенам грамотрицательных

или грамположительных бактерий; быстрота действия; нацеленность комбинированных Ф или Э, Ф и Э против патогенных микробиоценозов; высокая результативность персонифицированного лечения. 3. Противогрибковое совместное действие П и Ф [9, 10] в направлении – этиотропная терапия микозов, как объяснение эффективности применяемых Ф, в том числе на фоне корректирующего нормализующего воздействия на микробиоценозы организма. 4. Перспективы комбинированного действия П и Ф [3-5, 7]: Ф на фоне П; П до и после Ф; против оппортунистических микробиоценозов мукозальных биотопов открытых полостей организма; поиск и конструирование новых, в том числе персонифицированных, Ф, Э, П, метаболитов П (лектинбиотиков и энзибиотиков – антибиотикоподобных ферментов [3-5], а также пребиотиков) для синергичного совместного применения; разработка других цитолитических систем (в том числе системы комплемента человека и с участием лизоцима) [20] организма, потенциально синергичных (действующих по независимым механизмам) с Ф. Остаются актуальными процедуры применения Ф и П с частичной заменой используемых в терапии пациента антибиотиков в связи с мультирезистентными к антибиотиками бактериями, а также применения Ф и П вместе с антибиотиками нового поколения. Для усиления пробиотического компартмента микробиоценозов целесообразно использовать и фитодобавки (фитометаболиты) [6].

Выводы. Приведенные выше данные указывают на широкий потенциал комбинированного использования П и Ф в антимикробной защите организма, в том числе против дрожжеподобных и других микрогрибов, включая кандиды и аспергиллы.

Список литературы

1. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Алешкин В.А. и др. Лектины и ферменты в биологии и медицине. Москва: Династия, 2010: 496 с. ISBN 978-5-98125-076-7 .
2. Лахтин М.В., Алешкин В.А., Лахтин В.М. и др. Поведение патогенных грибов рода Candida в присутствии пробиотических лектинов. Астраханский медицинский журнал. 2011. Том 6; № 2. С. 73–76. ISSN 1992-6499.
3. Лахтин В.М., Лахтин М.В., Комбарова С.Ю. и др. Лектинбиотики против биопленок патогенов: новые возможности для терапии. Проблемы медицинской микологии. 2021. Том 23; № 2. С. 104-105. ISNN 1999-6780
4. Лахтин В.М., Лахтин М.В., Давыдкин В.Ю. и др. Энзибиотики против патогенов. Проблемы медицинской микологии. 2021. Том 23; № 2. С. 104. ISNN 1999-6780
5. Lakhtin V.M. et al. Enzybiotics with lectin properties and lectinbiotics with enzyme activities - multifunctional modulators of communications in organism: fundamentals and unlimited potential in food industry, biosensors and medicine. European Journal of Biology and Biotechnology. 2021. Vol. 2; No.1. P. 38-46. DOI: 10.24018/ejbio.2021.2.1.150
6. Лахтин В.М., Лахтин М.В., Давыдкин В.Ю., Байракова А.Л., Матвеевская Н.С., Воробьев А.М., Борисова О.Ю., Мелихова А.В., Корсун Е.В. Пути управления антимикробными литическими системами. Лабораторная диагностика. Восточная Европа. 2026. Том 15. № 1. Электронное приложение. С. 535-537. ISSN

2226-5392 (Print), ISSN 2522-137X (Online).
6. Воробьев А.М., Анурова М.Н., Алешкин А.В. и др. Эндолизины и перспективы их применения для лечения инфекций, вызванных полирезистентными бактериями (обзор). Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021. Том 24(10). С. 13-22. DOI:10.29296/25877313-2021-10-02
7. Choi Y., Kang A., Eunsol Seo E. et al. Combination of bacteriophage-probiotics alleviates intestinal barrier dysfunction by regulating gut microbiome in a chick model of multidrug-resistant Salmonella infection. J. Anim. Sci. Biotechnol. 2026. Vol. 17(1). P. 14. doi: 10.1186/s40104-025-01324-4.
8. Несвижский Ю.В., Волчкова Е.В., Филина Ю.С. и др. Разработка комплексного подхода к терапии инфекции, вызванной грибами рода Candida. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015. Том 20 (1). С. 27–31.
9. GliZniewicz M, Dołęgowska B, Augustyniak A. et al. Effects of sequential administration of phage cocktail, ciprofloxacin, and caspofungin on Staphylococcus aureus and Candida albicans dual-species biofilms. Microbes Infect. 2025 Sep-Oct;27(7):105531. doi: 10.1016/j.micinf.2025.105531. Epub 2025 May 30.PMID: 40451570

НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ТРИИНДОЛИЛМЕТИЛИЯ И ИЗУЧЕНИЕ ИХ АНТИФУНГАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

Лавренов С.Н., Максимова М.А., Тренин А.С.
НИИ по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе» (НИИНА), Москва

Широкое распространение грибковых инфекций, неуклонный рост числа заболеваний, вызываемых возбудителями, резистентными к существующим лекарственным препаратам, тяжелое протекание инвазивных микозов, сложность их лечения, высокая смертность и, наконец, очевидная нехватка противогрибковых лекарственных средств, требует создания новых более эффективных препаратов, обладающих выраженным антифунгальным действием [1]. Их разработка возможна как путем совершенствования уже существующих, так и созданием принципиально новых соединений, с новыми механизмами действия. Ранее, нами, путем химического синтеза были получены соли трис(1-алкилиндол-3-ил)метилиев (I), обладающие структурным сходством с природным антибиотиком турбомицином А, действующие на клеточные мембраны [2] (рис.1). В отличие от природного антибиотика, производные, полученные синтетическим способом, обладали значительно более выраженным антимикробным действием, главным образом, в отношении грамположительных бактерий [3,4]. Однако, уровень и селективность их действия в отношении грибов были относительно невысоки.

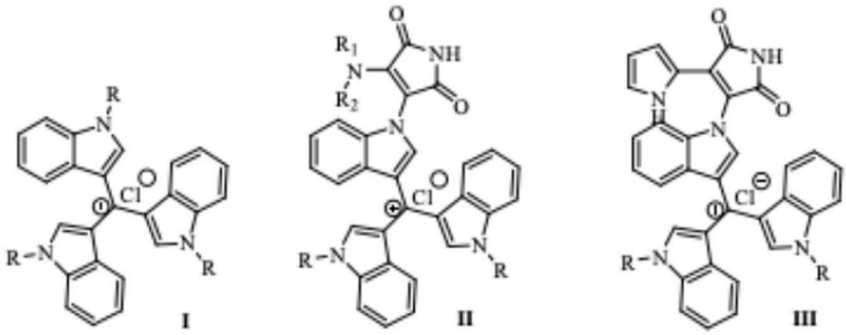
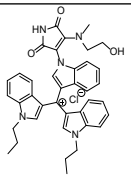
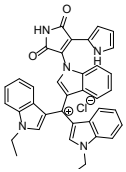
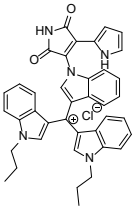
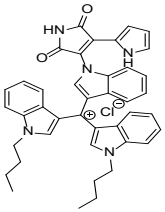


Рис. 1. Структуры производных трииндолилметилия

Были проведены усовершенствования структуры типа **I**, с целью создания новых производных в качестве потенциальных антифунгальных средств и изучения связи структура - антифунгальная активность. Некоторые новые молекулы структурных типов II и III, в зависимости от заместителей при атомах азота, обладали лучшими фармакофорными свойствами, чем прототип I. Изучение антифунгальной активности проводилось in vitro в отношении дрожжей Candida albicans ATCC 14053 и грибов Aspergillus niger ATCC 16404 методом серийных разведений в соответствии с требованиями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI/NCCLS) [5,6]. Сведения об антифунгальной активности ряда новых соединений представлены в таблице 1.

Производное IIa, наиболее активное из соединений структурного типа II, показало умеренную активность в отношении дрожжей *C. albicans* и грибов *A. niger.* Соединения типа III оказались более активными и в действии на дрожжи *C. albicans* не уступали флуконазолу. Одно из таких соединений - производное IIIb - проявило высокий уровень активности также в отношении грибов *A. niger.* При этом наблюдалась четкая зависимость уровня активности всех соединений от размеров радикалов, расположенных при индольных атомах азота.

Таблица 1. **Активность новых производных трииндолилметилия в сравнении с флуконазолом и вориконазолом.**

Соединение		МПК, в мкМ	
		C. albicans ATCC 14053	A. niger ATCC 16404
II a		10	20
III a		4	>64
III b		1	8
III c		2	>64
	Флуконазол	2	>64
	Вориконазол	0,13	1

Список литературы

1. van Rhijn N, Rhodes J. Evolution of antifungal resistance in the environment. Nat Microbiol. 2025 Aug;10(8):1804-1815. doi: 10.1038/s41564-025-02055-y.
2. Ефимова С.С., Тертычная Т.Е., Лавренов С.Н., Остроумова О.С. Механизмы действия производных трииндолилметана на липидные мембраны. . Acta Naturae. 2019. Т. 11. № 3 (42), стр.38-45. DOI: 10.32607/20758251-2019-11-3-38-45
3. Lavrenov S.N., Isakova E.B., Panov A.A., Simonov A.Y., Tatarsky V.V., Trenin A.S. N-(Hydroxyalkyl) Derivatives of tris(1H-indol-3-yl)methylium salts as promising antibacterial agents: Synthesis and biological evaluation. . Pharmaceuticals (Basel), 2020. V.13, N.12, P. 469 (1-13). doi:10.3390/ph13120469
4. Trenin A.S., Isakova E.B., Treshchalin M.I., Polozkova V.A., Mirchink E.P., Panov A.A., et al. Evaluation of New Antimicrobial Agents based on tris(1H-indol-3-yl)methylium salts: Activity, Toxicity, Suppression of Experimental Sepsis in Mice. . Pharmaceuticals (Basel), 2022. V.15, I.2, P.118. doi: 10.3390/ph15020118.
5. CLSI M38-A2. Ed. 2. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi. Approved standart. Clinical and Laboratory Standards Institute. Pensylvania, 2008.
6. CLSI M27-S3. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Clinical and Laboratory Standards Institute. Pensylvania, 2013.

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ РАЗВИТИЯ

Лягин И.В.[1], Ефременко Е.Н.[1], Рен С.[2]

[1] Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова
[2] Шаньдунская академия сельскохозяйственных наук, Цзинань, КНР

Грибы выполняют ряд жизненно важных функций в различных экологических нишах, но вместе с тем многие из них представляют угрозу не только для растений, но и животных, а также человека [1]. Поэтому людям приходится бороться с такими нежелательными или даже патогенными организмами всеми доступными средствами. С развитием вычислительных методов многократно расширились возможности как для улучшения известных, так и поиска принципиально новых действующих компонентов фунгицидных / противогрибковых препаратов. В данной работе лаконично представлено текущее состояние исследований в бурно развивающейся области создания противогрибковых препаратов, и приведены критические замечания касательно перспектив дальнейшего развития.

Все существующие противогрибковые препараты можно условно разделить на низко- и высокомолекулярные химические соединения; или по методу синтеза – синтетические, полусинтетические и натуральные; и т.д. В

зависимости от размера (молекулярной массы) моделируемого соединения будет меняться потребность в вычислительных ресурсах, то есть: чем больше молекула, тем больше потребуется оперативной памяти, вычислений и пр., чтобы провести с ней необходимые манипуляции. К примеру, молекулярная механика (так называемый, «молекулярный докинг» [2]) имеет экспоненциальную зависимость от числа атомов моделируемого лиганда, так что при некотором размере активного компонента возможна ситуация, что его не удастся обсчитать даже на суперкомпьютерах за разумное время. Тем самым, у каждого метода имеются свои физические ограничения, которые так или иначе приходится обходить и которые обычно скромно умалчиваются. Чаще всего решением является загрубение моделируемой системы, то есть, снижение числа моделируемых компонентов и/или разрешения, что естественно понижает предсказательную точность конечного результата. Пока что максимальная эффективность и точность достигается для низкомолекулярных действующих компонентов [2].

Вообще, в обычной грибной клетке достаточно молекулярных мишеней, которые потенциально могут быть подвержены воздействию. Однако ситуация усугубляется необходимостью селективного действия, то есть, чтобы минимально воздействовать на соседствующие клетки человека, например. Революционная развязка наступила лишь совсем недавно, когда технология предсказания трехмерной структуры AlphaFold на основе аминокислотной последовательности стала достаточно зрелой / точной, и с ее помощью сгенерировали десятки миллионов структур: для сравнения за все время существования Protein Data Bank (PDB) – а это более 50 лет – накоплено «всего» чуть более 240 тысяч структур. Тем самым, с учетом числа отсеквенированных геномов грибов сформирован гигантский пул потенциальных мишеней и тех нецелевых рецепторов, которые в идеале не должны подвергаться воздействию.

Параллельно этому сформированы огромные базы данных, например, низкомолекулярных соединений (ZINC, ChEMBL и т.д.), которые в той или иной мере способны взаимодействовать с биологическими мишенями. Самым доступным вычислительным методом проверки возможности такого взаимодействия является упоминавшийся ранее молекулярный докинг, во время которого проводится отбор моделей взаимодействия с наименьшей энергией связывания, то есть, наиболее термодинамически выгодные [3]. Если, к примеру, считать, что нужно проверить миллион лигандов и миллион белковых мишеней, то суммарное число моделируемых комплексов составит триллион (1000000×1000000), а в реальности еще больше. В перспективе дальнейшим логичным шагом является автоматизация такого мегаемкого процесса, например, с использованием нейронных сетей. Однако пока что приходится так или иначе ограничиваться: или небольшим числом активных

лигандов, или штучным количеством белковых мишеней [4]. Для большей точности на последующей стадии возможны дополнительные молекулярно-динамические и/или даже квантовохимические расчеты для полученных перспективных комплексов. В качестве наглядного примера: все стадии исследования от первоначального выбора мишени до тестирования *in vitro* могут занять 10 суток [4].

Более высокомолекулярные лиганды наподобие белков требуют гораздо больше вычислительных ресурсов, и в целом ситуация с ними гораздо менее радужная. Не будет преувеличением утверждение, что пока что данное направление находится в зачаточном состоянии. Однако это означает и то, что в ближайшее время возможен взрывной рост в данной области. Так, например, многие исследования в настоящий момент сфокусированы на моделировании белок–белковых взаимодействий между эффекторами, продуцируемыми грибами, и белками растения-хозяина, и создаются целые сервера с этой целью [5]. Хотя и не в полной мере, но эта задача представляется синонимичной разработке противогрибковых препаратов, то есть, каких-то активных агентов белковой природы, нацеленных на белки патогена. Тем самым, функционал уже разработан, и остается лишь вопрос времени, когда он будет реализован с целью создания противогрибковых препаратов на основе белков.

Подводя итог, генерация пула потенциальных противогрибковых соединений с помощью компьютерного моделирования поставлена на поток и уже некоторое время как не является лимитирующим этапом, как минимум, в случае низкомолекулярных соединений. Испытания *in vitro* и особенно *in vivo* представляются сильным ограничивающим фактором.

Работа выполнена в рамках госзадания МГУ имени М.В.Ломоносова (№ 121041500039-8).

Список литературы

1. Ефременко Е.Н., Асланлы А.Г., Степанов Н.А., et al. Ферменты в антимикробных комбинациях против грибов.. М.: Издательский дом «НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА», 2024, 308 с.,
2. Aslanli A., Maslova O., Lyagin I., et al. Suppression of fungal growth by ionophores through inhibition of hydrolases secreted by fungi.. *Biocatal. Agric. Biotechnol.* 69 (2025) 103827. DOI:10.1016/j.bcab.2025.103827.
3. Lyagin I. Byway for fattening: possible role of inhibition of lipolytic enzymes by ionophore.. *Int. J. Biol. Macromol.* 341(Part 1) (2026) 150313. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2026.150313.
4. Chen B., Hu Y., He W., et al. From AI modelling to validation: A 10-day pipeline for potential lead compounds validation.. *Pest. Biochem. Physiol.* 216 (2026) 106761. DOI:10.1016/j.pestbp.2025.106761.
5. Murmu S., Chaurasia H., Rao A.R., et al. PlantPathoPPI: An Ensemble-based Machine Learning Architecture for Prediction of Protein-Protein Interactions between Plants and Pathogens.. *J. Mol. Biol.* 437 (2025) 169093. DOI:10.1016/j.jmb.2025.169093.

ДЕЙСТВИЕ РАСТИТЕЛЬНОГО СИРОПА ОТ КАШЛЯ НА РОСТ ГРИБОВ РОДА CANDIDA

Малыгина В.Ю., Постникова О.Н., Сатаева Т.П., Скрипченко К.А, Мартынова Е.В.

Медицинский институт им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета, Симферополь

Лекарственные растения используются человеком в лечебных целях многие тысячелетия. Многие из них имеют определенные свойства, которые используются для лечения той или иной патологии, а современные методики изготовления растительного сырья значительно повысили качество и безопасность получаемых препаратов [1] благодаря чему они могут быть использованы и в детском возрасте [2].

Плющ обыкновенный (*Hedera helix* L.) представляет собой одно из наиболее изученных лекарственных растений. Его основными активными компонентами, обусловливающими эффективность при лечении кашля, считаются сапонины (а-гедерин, гедерагенин, гедерасапонин С (гедеракозид С), гедераколхизиды), а также флавоноиды (кемпферол, кверцетин) (European Medicines Agency, 2010) [3].

В экспериментах in vitro доказана антимикробная активность сапонинов листьев плюща (а-гедерин, гедерасапонин) в отношении таких микроорганизмов, как *Staphylococcus aureus, Streptococcus mutans, Salmonella paratyphi, Shigella flexneri, Bacillus anthracis* (при условии достаточно высокой концентрации), а также *Candida albicans, Microsporum* и пр. [4]. Также установлена антифунгальная активность тритерпенового сапонина таурозида Sx1 из крымского плюща *Hedera taurica Carr*. против разных видов грибов рода *Candida* [5].

Недавно на российском фармацевтическом рынке появилось отечественное лекарственное средство Плюща сироп (производитель ЗАО «ВИФИТЕХ»), выпускаемое во флаконах и саше [6]. Активным компонентом препарата является экстракт листьев плюща обыкновенного, содержащий 6,75 % гедеракозида С в пересчете на сухое вещество (в 100 мл -0,8г).

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ФУНГИЦИДЫ НА ОСНОВЕ ПЕРОКСИДА КАЛЬЦИЯ

Массалимов И.А.[1,2], Мустафакулов Ш.С.[1], Массалимов Б.И.[3], Ахметшин Б.С.[1]

[1]Уфимский университет науки и технологий
[2]Научно-исследовательский технологический институт гербицидов, Уфа
[3]Физический институт РАН, Москва

В работе представлены результаты экспериментальных исследований влияния антифунгального действия на патогенные грибы. К настоящему времени проведено много исследований, посвященных их строению и свойствам и установлены многочисленные возможности применения на практике неорганических перекисей [1]. Пероксиды щелочноземельных металлов привлекают внимание исследователей и технологов возможностью их использования во всех случаях, когда необходимо иметь источник химически связанного, легко выделяющегося кислорода. Как правило, эти соединения обладают значительной термической устойчивостью и менее подвержены влиянию влаги и углекислого газа из воздуха по сравнению с пероксидами щелочных металлов, что позволяет использовать их в металлургии, химии полимеров, неорганическом синтезе и др. [1]. Основным технологическим параметром, обуславливающим возможность применения пероксидов, является температура разложения их на окись и активный кислород. Наиболее устойчивый из всех известных в настоящее время пероксидов металлов – пероксид бария начинает активно выделять кислород при 500^0C и теряет его полностью при 900^0C, а пероксид кальция начинает активно выделять кислород при 350^0C [1].

Пероксид кальция может быть использован для очистки сточных вод и вредных газовых выбросов, для отбеливания пряжи и бумаги. Весьма эффективно CaO_2 может быть использован в качестве неядовитого дезинфицирующего средства при хранении семян и зерна, фруктов и овощей, для борьбы с грибковыми заболеваниями растений, в качестве биологически активной подкормки для птиц и животных и др. Несмотря, на разнообразие применения CaO_2, особенно интересны возможности получения этих соединений в дисперсном состоянии в качестве фунгицидов состоянии. В работе [3] проведено исследование фунгицидных свойств ряда веществ относительно патогенных грибов, в том числе и пероксида кальция. Исследование фунгицидных свойств CaO_2, показало, что это соединение является самым эффективным и универсальным среди неорганических. Эта работа посвящена модификации фунгицидных CaO_2 в целях увеличения его путем рассмотрения антифунгальных свойств в различных средах.

Синтез пероксид кальция в работе проводился реакцией гидроксида с пероксидом водорода в водном растворе при температурах близких к нулю:

$$Ca(OH)_2 + H_2O_2 \rightarrow CaO_2 + 2\cdot H_2O \qquad (1)$$

Пероксид кальция выпадает в виде белого осадка, который затем фильтруют и сушат.

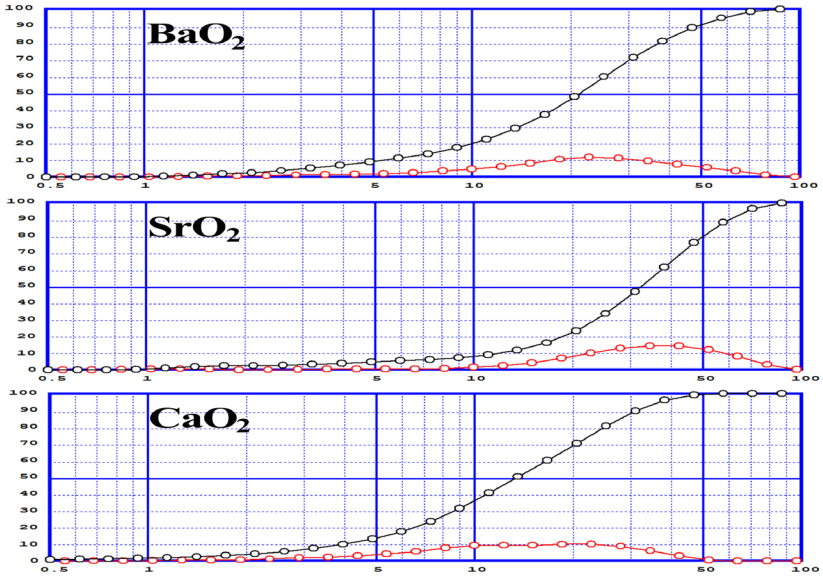


Рис 1. Интегральные и дифференциальные распределения частиц CaO_2 по размерам.

Гранулометрический состав частиц серы и других дисперсных материалов определяли при помощи лазерного анализатор размеров частиц Shimadzu SÅLD - 7101. Пероксид кальция в результате реакции (1) получается высокодисперсным и половина частиц имеет размеры меньшие 14 мкм (см. рис.1).

Для исследования антифунгальных свойств препаратов была использована питательная среда Сабуро, приготовленная в соответствии с технической спецификацией ТУ №9229-014-00419789-95. Фунгицидная активность веществ и соединений проверялась путем учета полной задержки роста - минимальной подавляющей концентрации (МПК) в отношении тест – культур грибов на плотной среде Сабуро, содержащей исследуемые препараты. В наших исследованиях мы вносили порошкообразные препараты в расплавленную среду Сабуро (селективная) в различных концентрациях,

затем полученную смесь разливали по 20 мл в чашки Петри и равномерно перемешивали вплоть до полимеризации среды. После полимеризации («застывания») на среды с препаратами и контрольные среды (среды без добавления веществ), высевали тест – культуры грибов и инкубировали при 25°С в течение 40 дней. Результаты регистрировали ежедневно визуально по наличию роста типичных колоний грибов [2]. В качестве патогенных организмов были использованы следующие штаммы патогенных грибов: *Candida a1bicans, Aspergillus niger, Penicillium notatum*.

Данные, полученные в работе представлены в таблице 1, в которой наряду с CaO_2 представлены также традиционно используемые в качестве фунгицидов:

1. S_m - микронная сера со средним размером частиц равным 45 мкм;
2. S_n - наноразмерная сера со средним размером частиц равным 20 нм;
3. Ag_n - наноразмерное серебро со средним размером частиц равным 25 нм;
4. CaO_2 – микронный пероксид представленный на рис.1 в водной среде;
5. CaO_2 - микронный пероксид представленный на рис.1 в водной среде, содержащей дэтиленгликоль (ДЭГ) в количестве 5%;
6. CaO_2 - микронный пероксид представленный на рис.1 в водной среде, содержащей ДЭГ в количестве 20%;
7. Данные в таблице 1 показывают, что унивесальным и наиболее эффективным из класса неорганических препаратов является пероксид кальция (CaO_2), все виды патогенных микроорганизмов подавляются им при концентрации препарата равном 5 мг/мл. Если в питательный бульон добавить 5% ДЭГ, концентрация препарата, приводящие к полному подавлению роста колонии грибов до 3 мг/мл. А если в питательный бульон добавить 20% ДЭГ, концентрация препарата, приводящие к полному подавлению роста колонии грибов уменьшается до 1 мг/мл. Таким образом, частицы пероксида кальция усиливают воздействие на патогенные грибы и активно подавляют последние в водной среде содержащей ДЭГ.

Таблица 1. **Критические концентрации неорганических препаратов, приводящие к полному уничтожению колонии патогенных грибов.**

Разновидности штаммов грибов	Концентрации неорганического препарата, приводящие к полному подавлению роста колонии грибов (мг / мл)					
	S_m	S_n	Ag_n	CaO_2	CaO_2 + 5% ДЭГ	CaO_2+ 20% ДЭГ
Candida a1bicans	200	20	25	5	3	1
Aspergillus niger	200	20	25	5	3	1
Penicillium notatum	200	20	25	5	3	1

В таблице 1 приведены также данные полученные для частиц серы

указывают на универсальность воздействия частиц серы на все изученные штаммы патогенных грибов [3]. Установлено, что для концентрации наночастиц серы 20 мг/мл рост всех представленных в таблице 1 видов патогенных микрооганизмов полностью подавляется. Из данных приведенных в таблице 1 также видно, что применение наночастиц серы взамен микронных частиц снижает критическую концентрацию в 10 раз, это означает, что, наночастицы серы в 10 эффективнее, чем микрочастицы.

В таблице 1 мы также представляем результаты измерения антифунгальной действия наночастиц серебра [3] активность которых порядка наночастиц серы. Сравнение с пероксидом кальция оба нанопрепарата (S_n и Ag_n) проигрывают в отношении антифунгального воздействия. Таким образом, пероксид кальция является чрезвычайно эффективным в отношении патогенных грибов и его воздействие можно увеличивать, модифицируя среду, в которой он находится, и это обстоятельство делает его перспективным соединением. Известно что, препарат на основе CaO_2 применим для предпосевной и листовой обработки, легко и быстро усваивается и стимулирует рост растений, способствует повышению урожайности, улучшает усвоение традиционных удобрений. Необходимо также отметить, что это соединение является единственным соединением, которое является и дезинфицирующим и одновременно и экологически безопасным. А потому препарат на основе CaO_2 является перспективным в отношении растений с целью повышения урожая, улучшения стойкость и устойчивость растений к стрессам и болезням.

Список литературы

1. Вольнов И.И. Перекисные соединения щелочноземельных металлов. – М.: Наука, 1983, 134 с
1. Кашкин P.N., Шеклаков Н.Д. Руководство по медицинской микологии. - М. Медицина, 1978. 325 с.
2. Massalimov I., Medvedev Yu., Urakaev F., Ahmed I.S.A., Burkitbayev M., Uralbekov B.
3. Antifungal activity of inorganic micro-and nanoparticles against pathogenic Fungi compared with some traditional organic drugs. American-Eurasian Journal of Agricultural & Environmental Sciences. - 2016. - Vol. 16. - Iss. 4. - P. 652-662. DOI: 10.5829/idosi.aejaes.2016.16.4.12902.

ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ НОВЫХ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ СРЕДСТВ НА ПРИМЕРЕ ПОЛИЕНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ

Олсуфьева Е.Н., Отпущенникова О.А., Щекотихин А.Е.
НИИ по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе, Москва

Полиеновые макролиды – важнейший класс природных антибиотиков для борьбы с грибковыми заболеваниями. Основной представитель этого ряда – амфотерицин В (AmB), в настоящее время все чаще становится препаратом выбора для лечения тяжелых случаев инвазивных микозов у пациентов со сниженным иммунитетом вследствие терапии онкологических заболеваний, СПИДа, перенесенных операций по трансплантации органов/тканей, вживления имплантатов. В период пандемии COVID-19 под угрозой заражения системными микозами оказались также и пациенты с тяжелой формой протекания коронавирусной инфекции. В 2022 году ВОЗ опубликовала список приоритетных грибковых патогенов (WHO FPL), подчеркнув несоответствие между уровнем внимания, уделяемого научным исследованиям и разработкам (НИОКР) в области грибковых инфекций, и их предполагаемой значимостью для общественного здравоохранения [1].

Полиеновые макролиды характеризуются наименьшим риском лекарственной устойчивости из всех классов антимикотиков. Большую роль играют полиеновые антибиотики в агропромышленном комплексе [2]. Однако природные полиены имеют ряд недостатков таких, как крайне низкая растворимость в водных средах и высокая токсичность, главным образом нефро- и гематотоксичность.

В ФГБНУ «НИИНА имени Г.Ф. Гаузе» проводятся систематические исследования по разработке противогрибковых препаратов на основе макролидов полиеновой группы, начатые под руководством профессора М.Н. Преображенской в 2009 году. Объектом исследований являются природные антибиотики амфотерицин В (AmB) (рис. 1а), натамицин (рис. 1б), нистатин (рис. 2а) и их различные генно-инженерные аналоги, а также полусинтетические производные. Так, подробно изучены связи структура-активность в ряду генно-инженерных аналогов 28,29-дегидронистатина, парных по расположению гидроксильных групп в агликоне: S44HP-BSG005, BSG022-BSG019 и BSG003-BSG018, различающихся между собой С16-концевым остатком агликонового фрагмента (COOH и CH_3) (рис. 2б). Полиены AmB, S44HP-BSG005, BSG022-BSG019 и BSG003-BSG018 относятся к группе гептаенов, а нистатин и натамицин - к группе тетраенов.

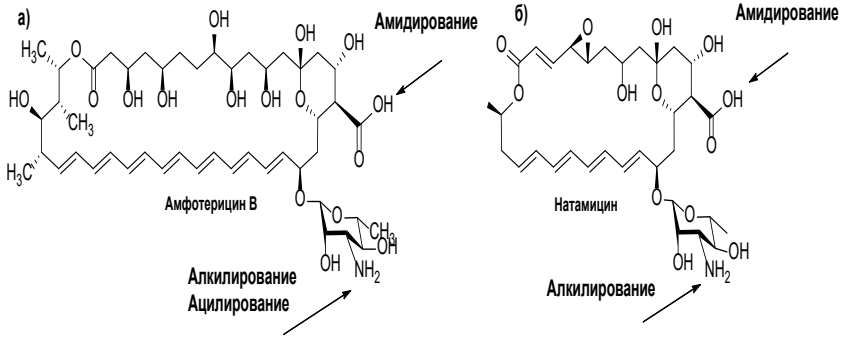


Рисунок 1. Структуры амфотерицина В и натамицина и направления химических модификаций полиенов

В рядах генно-инженерных полиенов впервые было показано влияние расположения гидроксильных групп в области С7 - С10 (рис. 2б) на противогрибковую активность, причем эта закономерность сохранялась и у соответствующих полусинтетических амидов. Полиены, содержащие только одну гидроксильную группу в положении С7 (BSG019, BSG022 и его 2-(диметиламино)этиламид, обнаружили более низкую активность по сравнению с полиенами с двумя гидроксильными группами в положениях С7 и С10 (S44HP-BSG005) и С8 и С9 (AmB). Неожиданным оказался также тот факт, что у полиенов, содержащих две гидроксильных группы в положениях С7 и С9 (BSG018, BSG003 и его 2-(диметиламино)этиламид), была полностью утрачена противогрибковая активность в условиях как *in vitro*, так и *in vivo*. Важно отметить, что влияние положений гидроксильных групп в гидроксилированной области молекулы на взаимодействие полиенов с их биологической мишенью - эргостерин-содержащими мембранами, остается практически не изученной областью исследований, так как большинство работ в данной области сосредоточены на цвиттер-ионной части молекулы.

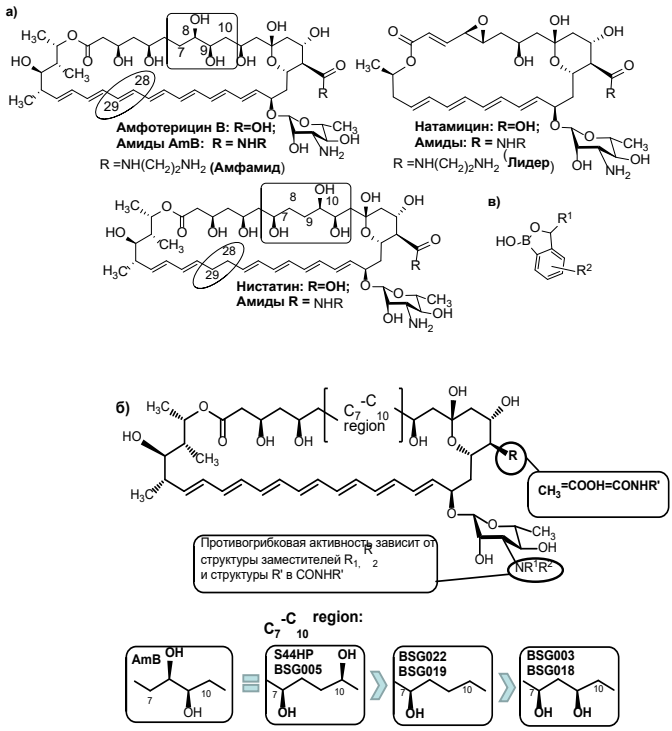


Рисунок 2. а) Структуры амфотерицина B (AmB), нистатина и натамицина и их амидов; б) сравнение структур AmB, генно-инженерных полиенов и их производных; в) структура фармакофорной группы бензоксаборола с различными заместителями.

В Институте также систематически проводятся работы по химической модификации полиеновых антибиотиков, очистке и наработке соответствующих производных для доклинических исследований. Наиболее перспективными направлениями модификации структуры является трансформация аминогруппы сахарного остатка, отвечающей за проявление противогрибковой активности полиенов, и карбоксильной группы агликона, ассоциированной с проявлением токсичности. Модификация гептаеновых антибиотиков показана стрелками на рис. 1 на примере AmB, а для тетраеновых полиенов - на примере натамицина. Разработаны методы алкилирования 3'-аминогруппы микозамина по реакции восстановительного аминирования альдегидами, содержащими различные гидрофильные и липофильные заместители, а также ацилирования различными аминокислотами; получена широкая серия полусинтетических амидов полиеновых антибиотиков.

В результате проведенных работ были отобраны лидеры серий, обладающие высокой противогрибковой активностью и хорошей растворимостью

в водных средах. Выявлены общие закономерности связи структура-противогрибковая активность. В частности, установлено, что производные тетраеновых полиенов нистатина и натамицина менее активны, чем аналогичные производные гептаенов AmB и S44HP. Среди амидов полиенов *N*-(2-аминоэтил)амид амфотерицина В (Амфамид) (рис. 1а) прошел полные доклинические исследования, в которых проявил повышенную эффективность и безопасность в сравнении с природным AmB. Среди амидов нистатина и натамицина, *N*-(2-аминоэтил)амиды (рис. 1а) также показали наилучшее соотношение активности/токсичности [3, 4].

Для гептаенов, имеющих карбоксильную группу или метильную группу при С16, заметного различия в активности не выявлено (парные аналоги S44HP-BSG005, BSG022-BSG019 и BSG003-BSG018) [5]. Разработаны также методы конъюгации по 3'-амино- и С16 карбоксильной группе AmB с новыми фармакофорами бензоксаборолами, несущими различные функциональные группы (рис. 2в). В результате были получены новые гибридные производные, обладающие высокой противогрибковой активностью и сниженной гематотоксичностью [6, 7].

В исследовании серии водорастворимых амидов натамицина отмечено, что амид с липофильной боковой цепью С-14 обладает фунгицидным действием *in vitro* [8]. Дальнейшие исследования показали, что введение длинных в молекулу натамицина алкильных цепей - (*N*-(2-((2-децил)амино)этила и *N*-((1-тетрадецилпиридин-1-ий-3-ил)метил)амида привело к изменению его взаимодействия с липидными мембранами [9]. В отличие от исходного натамицина, такие производные оказались способны нарушать целостность мембраны в концентрациях, близких к МПК.

В целом, направленная химическая модификация полиенов является перспективным способом улучшения их фармакологических свойств, так как довольно часто приводит к сохранению/усилению антимикотических свойств при одновременном снижении токсичности. Ряд препаратов был запатентован в качестве перспективных лекарственных средств для лечения системных микозов [10 – 13]. В результате доклинических исследований наивысшую оценку получили аналог амфотерицина В – Амфамид и генно-инженерный аналог 28,29-дегидронистатина – препарат BSG005, поскольку они показали существенное увеличение терапевтического окна (различие между эффективной и токсической дозами), значительно превышающий соответствующие значения для AmB. Водорастворимая соль препарата BSG005 в настоящее время проходит клинические испытания за рубежом.

Совместно с сотрудниками ФГБУН «Институт цитологии РАН» (Санкт-Петербург) изучены механизмы действия новых производных полиеновых макролидов, в частности, их мембранная активность на моделях одноламеллярных липосом, имитирующих мембраны клеток грибов и млекопитающих [4, 6, 7, 9]. Было показано, что соединения, имеющие явные преимущества перед исходными антибиотиками, обладают высокой мембранной активностью и более специфичны в отношении с эргостерин-содержащих мембран, чем

холестерин-содержащих.

Список литературы

1. Автономова А.В., и др. Современные тенденции в разработке противогрибковых препаратов. Экология человека. 2025. Т. 32, № 11. С. 763–774. DOI: 10.17816/humeco69545
2. Олсуфьева Е.Н., Янковская В.С. Анализ проблемы антибиотикорезистентности в агропромышленном комплексе. *Антибиотики и химиотер*. 2026, №1.
3. Tevyashova A.N.; Bychkova, E.N. Solovieva S.E. et al. Discovery of Amphamide, a Drug Candidate for the Second Generation of Polyene Antibiotics. *ACS Infect. Dis.* 2020, 6: 2029–2044.
4. Tevyashova A.; Efimova S.; Alexandrov A. et al. Semisynthetic Amides of Amphotericin B and Nystatin A1: A Comparative Study of In Vitro Activity/Toxicity Ratio in Relation to Selectivity to Ergosterol Membranes. *Antibiotics.* 2023, 12(1): 151-170.
5. Tevyashova A.N., Olsufyeva E.N., Solovieva S.E. et al. Studies on the Structure-Antifungal Activity Relationship of Genetically Modified and Semisynthetic Polyene Antibiotics of the Amphotericin B Group. *AAC*. 2013, 57(8): 3815-3822.
6. Tevyashova A.N., Korolev A.M., Trenin A.S. et al. New conjugates of polyene macrolide amphotericin B with benzoxaboroles: synthesis and properties. *J. Antibiotic*s. 2016, 69: 549-560.
7. Efimova S.S., Tevyashova. A.N., Olsufyeva E.N., Bykov E.E., Ostroumova O.S. Pore-forming activity of new conjugate antibiotics based on amphotericin B. *PLoS ONE*. 2017, 12(11): e0188573.
8. Tevyashova A.N., Efimova S.S., Alexandrov A.I., Semisynthetic Amides of Polyene Antibiotic Natamycin. *ACS Infect Dis*. 2023, 9(1): 42-55.
1. Omelchuk O., Efimova S., Grammatikova N., Bychkova E., Ostroumova O., Tevyashova A. Atypical effects of lipophilic natamycin derivatives on lipid membranes. *FEBS Open Bio*. 2024, 14 (S2): P-17-026.
2. WO/2009/004322 08.01.2009 (2009).
3. RU 2688658 C1 (2018).
4. RU 2751333 C1 (2020).
5. RU 2803742 C1 (2022).

АНТИФУНГАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ГИДРОКСИ-, ХЛОР- И ТИОЗАМЕЩЕННЫХ МАЛЕИМИДОВ

Панов А.А., Максимова М.А., Тренин А.С.
НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе, Москва

Производные малеимида по-прежнему привлекают интерес многих исследователей благодаря их оптическим или оптохимическим свойствам [1], с точки зрения химических превращений [2] либо как биологически активностые соединения [3]. Антимикробная активность 3-(арилтио) малеимидов была обнаружена давно [4]. Бис-(арилтио)малеимиды использовались в качестве реагента для химической модификации

биологически активных молекул [5], а также для флуоресцентного мечения [6], но об их собственных антимикробных свойствах впервые сообщили в 2019 году [7]. Гидроксималеимиды также изучались, но в основном с химической точки зрения [8]. В 1983 году некоторые производные 3-гидроксималеимида исследовались как ингибиторы гликолатоксидазы [9].

Был синтезирован ряд новых гидроксималеимидов, хлормалеимидов и тиомалеимидов (Рис. 1), которые были оценены с точки зрения их антимикробной активности. Оказалось, что некоторые из соединений активны в отношении грибов (МПК = 0,15 – 1 мг/л) и/или бактерий (МПК = 0,5 – 2 мг/л), причем активность зависит от заместителей. Впервые была проведена оценка антифунгальной противогрибковой активности 3-арил-4-тиомалеимидов **3**, которая в некоторых случаях превышает активность их хлормалеимидных предшественников **2.**

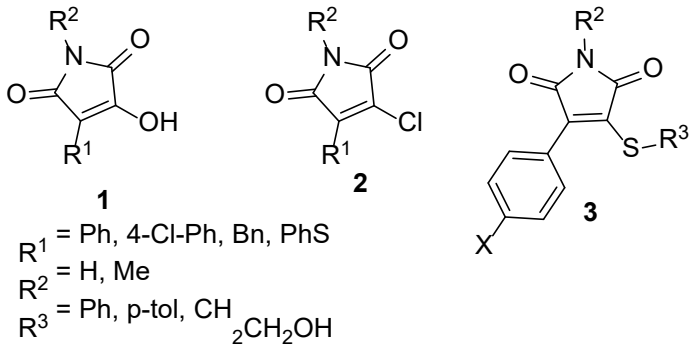


Рисунок 1. Структуры изучаемых производных малеимида.

(Циклогексилтио)малеимид **2** (R^1 = Cy-S-) проявил избирательную активность в отношении некоторых штаммов грибов. Бензилзамещенный гидроксималеимид **1** (R^1 = Bn-) проявил заметную активность в отношении *C. albicans*, а в одном случае *N*-алкилирование привело к образованию гидроксималеимида, активного в отношении *C. albicans,* поэтому эта модификация заслуживает дальнейшего изучения. Этот результат согласуется с тем, что наблюдалось для 3,4-бис(арилтио)малеимидов [7], но в случае хлормалеимидов активность *N*-метилированных производных снижалась.

3-Арил-4-(арилтио)малеимиды **3** проявляли различную степень антимикробной активности. В зависимости от заместителей, удалось получить соединения, активные только в отношении *A. niger*; активные в отношении *Aspergillus* и грамположительных бактерий; активные как в отношении штаммов грибов, так и в отношении бактерий.

Синтезированные соединения обладают различной антимикробной активностью, и занимают среднее положение между арилмалеимидами и бистиомалеимидами. Этот недавно созданный класс биологически активных соединений обладает

множеством возможных модификаций и широким спектром активности, включая как широко активные, так и селективные соединения.

Список литературы

1. Cappuccino C, et al. Structure–Mechanical Relationships in Polymorphs of an Organic Semiconductor (C4-NT3N). *Cryst. Growth Des.* 2020; 20: 884. DOI:10.1021/acs.cgd.9b01281
2. Panov A.A. New Methods of Synthesis of Fused Maleimides. *Russ J Org Chem* 60 (2024): 553. DOI:10.1134/S1070428024040018
3. Cooney LN et al. Bisindolyl Maleimides and Indolylmaleimide Derivatives—A Review of Their Synthesis and Bioactivity. *Pharmaceuticals*, *16 (*2023): 1191. DOI:10.3390/ph16091191
4. Igarashi Y, Watanabe S. Antimicrobial activities of 2-arylthio-N-alkylmaleimides. *J Ind Microbiol.* 9 (1992): 91. DOI:10.1007/BF01569738
5. SzUcs Z et al., "Lipophilic teicoplanin pseudoaglycon derivatives are active against vancomycin- and teicoplanin-resistant enterococci," *J Antibiot* 70 (2017): 664. DOI:10.1038/ja.2017.2
6. Pham T, et al. Iodine-124 Based Dual Positron Emission Tomography and Fluorescent Labeling Reagents for In Vivo Cell Tracking. *Bioconjugate Chemistry* 31 (2020): 1107 DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.9b00799
7. Panov AA *et al.,* Synthesis and antimicrobial activity of 3,4-bis(arylthio)maleimides. *J Antibiot* **72** (2019): 122. DOI:10.1038/s41429-018-0122-3
8. Wang F *et al.,* Stereodivergent synthesis of chiral succinimides via Rh-catalyzed asymmetric transfer hydrogenation. *Nat Commun* **13** (2022): 7794.
9. Rooney C. S. et al. Inhibitors of glycolate oxidase. 4-Substituted 3-hydroxy-1H-pyrrole-2,5-dione derivatives. *J Med Chem* 26 (1983): 700. DOI:10.1038/s41467-022-35124-5

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ АНТИМИКОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ГИФООБРАЗОВАНИЕ И БИОПЛЕНКООБРАЗОВАНИЕ *CANDIDA ALBICANS*

Петрачкова Е.А.[1,2], Афиногенова А.Г.[1]

[1] НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург

[2] Городская поликлиника №75, СЦБЛ, Санкт-Петербург

Введение. Для лечения поверхностных микозов, вызываемых, в том числе, грибами рода *Candida*, способными к биопленкообразованию, наиболее рационально использование наружных противогрибковых средств, поскольку они способны обеспечить высокий терапевтический эффект, сопоставимый с применением системных препаратов, без явного побочного действия.

Цель работы. Провести сравнительный анализ эффективности

воздействия на псевдомицелий и биопленки *C.albicans* известных антимикотических препаратов для местного применения (Мизол, Нафтифин) и новой полимерной антисептической композиции. Материал и методы исследования. Предварительно на среде с сывороткой крови выращивали псевдомицелий 2х клинических штаммов *C.albicans* (ногтевые пластины кистей рук пациенток с онихомикозом). В микропробирки вносили в одинаковых объемах полученный инокулюм и тестируемое антимикотическое средство, инкубировали при 35±2^{0}С 24ч. Оценивали жизнеспособность и наличие морфологических элементов *C.albicans* по высеву на агар Сабуро через 24 ч и 120 ч и результатам прямой микроскопии соответственно. Исследование воздействия противогрибковых препаратов на биопленки *C.albicans* проводили с использованием набора флуоресцентных красителей Live/Dead и лазерного конфокального сканирующего микроскопа Nexcope NCF 950. Биопленки формировали на предметных стеклах с адгезивным покрытием.

Результаты. В результате воздействия на сформированный мицелий *C.albicans* полимерной антисептической композиции отмечена гибель гифальных и дрожжевых форм *C.albicans,* что подтверждают отрицательные результаты высева на агар Сабуро. У остальных исследуемых препаратов при микроскопии обнаружены единичные нити мицелия и множественные мелкие дрожжевые клетки при наличии отрицательного результат высева на агар Сабуро. Воздействие 100% концентрации всех тестируемых препаратов вызывает полную гибель клеток биопленки. Воздействие 10% концентрации препаратов сравнения вызывает гибель единичных дрожжевых клеток, воздействие 10% концентрации новой композиции вызывает гибель 70850% дрожжевых клеток.

Заключение. Исследуемая новая полимерная антисептическая композиция обладает фунгицидным действием на сформированный псевдомицелий *C. albicans*, а также бОльшей биопленочной микоцидностью в малых концентрациях, чем препараты нафтифина. Продолжается исследование по оценке влияния различных концентраций новой композиции на гифообразование и биопленкообразование с использованием сканирующей микроскопии и наборов флуоресцентных красителей разных производителей.

Список литературы

1. Марданова А. М. и др. Биопленки: Основные принципы организации и методы исследования. Учебное пособие. Казань. – 2016. – С. 9.
2. Maximilian W. D. et al. Whole slide imaging to understand Candida biofilm growth and response to antifungals. Microbiological Research 2020. doi: 10.1101/2020.03.15.992735

НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПРОПОФОЛА И ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИХ КИСЛОТ С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ АНТИГРИБКОВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Пистер Л.С., Гроза Н.В.
МИРЭА - Российский технологический университет, Москва

Пропофол, структурно напоминающий природные противогрибковые монотерпены (тимол, карвакрол) [1], также обладает антиоксидантными свойствами. Это может стать ключом к усилению противогрибкового действия новых молекул, разработанных на основе гетероароматических кислот. Прогнозирование с помощью онлайн сервиса SuperPred показало, что конъюгаты пропофола с никотиновой и тиофен-2-карбоновой кислотами могут обладать противогрибковой активностью.

Для диэфира пропофола и тиофен-2-карбоновой кислоты (2-[2,6-ди(пропан-2-ил)феноксi]-2-оксоэтилтиофен-2-карбоксилат) прогнозирование показало влияние на катепсин B (Pa = 82.89%), а также возможное взаимодействие с цитохромом P450 3A4 (79,72%), который является аналогом грибкового фермента CYP51 [2].

Для сложного эфира пропофола и тиофен-2-карбоновой кислоты была предсказана высокая вероятность (Pa = 81.57%) взаимодействия с цитохромом P450 3A4, что предполагает, что данное соединение может нарушать работу грибковых цитохромов, участвующих в синтезе эргостерола. Кроме того, скрининг выявил высокую вероятность (93.39%) взаимодействия с катепсином B, который играет важную роль в патогенезе грибковых инфекций (его ингибирование усиливает противогрибковый эффект против *Cryptococcus neoformans*) [3]

Для диэфира пропофола и никотиновой кислоты (2-[2,6-ди(пропан-2-ил) фенокси]-2-оксоэтилпиридин-3-карбоксилата) прогнозирование показало, что исследуемое вещество с высокой вероятностью (Pa = 78.29%) может быть эффективным против грибковых инфекций, благодаря воздействию на белок Rab-9A, который играет ключевую роль в клеточном транспорте. Кроме того, с вероятностью 82.75% соединение может влиять на медь-содержащую аминоксидазу, что предполагает его полезность при атопическом дерматите, часто ассоциированном с грибковыми поражениями кожи (например, *Candida, Debaryomyces*) [4].

Компьютерное моделирование (*in silico*) показало, что новые соединения пропофола с тиофен-2-карбоновой и никотиновой кислотами потенциально обладают противогрибковым действием. Анализ предсказанных мишеней (катепсин B, CYP 3A4, Rab-9A, медь-содержащая аминоксидаза) предполагает, что эти соединения могут действовать по нескольким механизмам. Эти результаты создают основу для дальнейших лабораторных исследований их противогрибковых свойств.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект № FSFZ-2026-0007).

Список литературы

1. Shnyakin P. G. et al. Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova. – 2025. – T. 125, № 9. C. 151–156.
2. Yates C. M. et al.. Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2017. – Vol. 27, No. 15. – P. 3243–3248.
3. Hole C. et al. Sci. Rep. – 2012. – Vol. 2. – P. 739.
4. Schmid B. et al. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2022. – Vol. 36, No. 10. – P. 1811–1819.

ОЦЕНКА ПРОТИВОГРИБКОВОЙ АКТИВНОСТИ НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫХ МЕТАЛЛОВ НА МОДЕЛИ НЕПРЕРЫВНОЙ КУЛЬТУРЫ *CANDIDA ALBICANS* С ДОБАВЛЕНИЕМ ДИОКСИДА ЦЕРИЯ

Саркисян А.М., Подпорин М.С., Чунихин А.А., Базикян Э.А., Царев В.Н.
Российский университет медицины Минздрава РФ, Москва

Известно, что грибы выступают как спутники и маркеры развития иммунодефицитного состояния у человека, в том числе, при супрессии мукозального иммунитета [1,2]. Актуальность этой проблемы значительно возросла после пандемии коронавирусной инфекции, которая оставила выраженный «иммунодефицитный след» в популяции. Так, по данным Е. В. Ипполитова и соавт. (2025), частота выделения дрожжевых грибов рода *Candida* в диагностически значимом титре у пациентов с хроническим пародонтитом, перенесших COVID-19, достигает 80%. При этом обнаруживаются не только приоритетный патоген *C. albicans*, но и сравнительно редкие виды, такие как *C. krusei* и *C. glabrata* [3]. Анализируя перспективы терапии системных микозов, следует констатировать, что арсенал эффективных противогрибковых препаратов остается значительно ограниченным. Патогенные грибы демонстрируют разнообразные и сложные механизмы формирования устойчивости к фунгицидным и фунгистатическим препаратам, включая формирование биопленок [4]. Реализация этих механизмов приводит к снижению эффективности стандартных схем лечения и создает серьезную угрозу в медицинской практике. В связи с этим, в настоящее время все более возрастает интерес к наноструктурированным металлам и их оксидам (например, серебра, меди, титана, циркония), что отражено в соответствующих исследованиях [5,6,7].

Цель исследования: оценка противогрибковой активности наночастиц диоксида церия (CeO_2) в отношении клинически значимых дрожжевых грибов рода *Candida*, включая анализ влияния на кинетику роста и жизнеспособность клеток, с использованием метода автоматизированного мониторинга в реальном времени на биокультиваторе.

Материалы и методы исследования. Оценку антибактериальной активности проводили методом автоматизированного мониторинга кинетики роста референтного штамма *C. albicans* ATCC 10237 с использованием системы программируемого культивирования «RTS-8» в реальном времени. Продолжительность эксперимента 72 часа. Общий объем жидкости в стерильных культивационных пробирках составлял 10 мл. Условия инкубации: температура 37,0 ± 0,1°C, скорость вращения 200 об/мин с реверсивным движением для гомогенизации суспензии. Для каждого эксперимента выполняли не менее 5 повторов. Рост бластоспор грибов контролировали неинвазивно с помощью встроенной ИК-оптической системы (Л=850 нм), измеряя оптическую плотность (OD, ед. МакФарланда) каждые 55 минут. В качестве объекта исследования использовали электростатически стабилизированный золь (изготовлен НИИ общей и неорганической химии РАН), содержащий однофазный диоксид церия (PDF2 34-0394) с исходным размером частиц CeO_2 3,5±0,5 нм [8]. Для сравнения кинетических параметров между контрольной и опытными группами применяли непараметрический Н-критерий Краскела-Уоллиса. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха с поправкой Дана (IQR). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Визуальный анализ полиномиальных трендов **(рис. 1)** демонстрирует, что в высоких концентрациях нано-CeO_2 в питательной среде происходило не только статистически значимое снижение максимальной оптической плотности культуры, но и изменение общей динамики роста и размножения грибов.

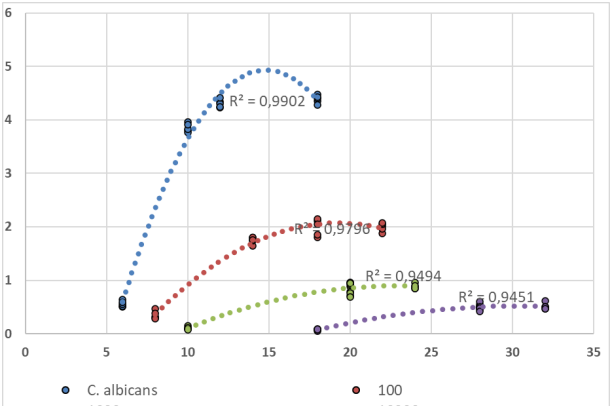


Рисунок 1. Полиномиальный тренд анализа оптической плотности при культивировании *C. albicans* при различной степени разведения диоксида церия (1:100 – 1:10000)

В опытных группах наблюдалось не только подавление накопления биомассы, но и существенное изменение морфологии кинетических кривых, характеризующееся задержкой выхода на экспоненциальную фазу и более ранним переходом в стационарную фазу развития. Количественная оценка скорости роста грибов подтвердила выраженное ингибирующее действие наночастиц церия. Анализ угла наклона прямой в экспоненциальной фазе показал дозозависимое снижение максимальной скорости роста и размножения (μ_max), в то время как расчет межквартильного диапазона продемонстрировал уменьшение вариабельности показателей оптической плотности в логарифмической фазе роста и размножения. Аппроксимация данных методом линейной регрессии дополнительно верифицировала эти наблюдения, выявив высокую степень корреляции между концентрацией нано-CeO_2 и снижением тангенса угла наклона кривых роста и размножения грибов. Объяснение выявленных эффектов, по-видимому, кроется в уникальных физико-химических свойствах наноматериалов. Малый размер частиц (1-100 нм) позволяет им преодолевать большинство физиологических барьеров и эффективно взаимодействовать с клеточными структурами патогенов, что имеет принципиальное значение при системном характере микозов. Высокое соотношение площади поверхности к объему увеличивает возможности проявления их химической активности с мембранами и клеточными стенками грибов [20]. Механизм противогрибкового действия нано-CeO_2, вероятно, связан с несколькими параллельными процессами. Согласно данным литературы, наночастицы

металлов могут накапливаться в мембране микроорганизмов, что приводит к изменению ее проницаемости, проникать через клеточную стенку и повреждать внутриклеточные структуры [5,6].. Особенностью церия является его способность к «переключению валентности» (Ce^{3+}/Ce^{4+}), что может индуцировать выброс активных форм кислорода, оказывающих губительное действие на микроорганизмы [8].

Таким образом, в натоящем исследовании установлено, что противогрибковая активность нано-CeO_2 реализуется через комплексное воздействие на ключевые параметры роста грибковой популяции, включая отсрочку достижения М-концентрации и снижение максимальной оптической плотности культуры. Полученные результаты обосновывают перспективность дальнейших исследований наночастиц оксида церия как потенциального средства для преодоления лекарственной устойчивости патогенных грибов.

Выводы. Методом автоматизированного мониторинга кинетики роста доказано дозозависимое ингибирующее действие нано-CeO_2 на тестовый штамм *C. albicans*. Выявлена способность наночастиц церия в более высоких концентрациях (100-1000 мкг/мл) проявлять свою противогрибковую активность, выражающуюся в значительном подавлении накопления биомассы и нарушении нормальной прогрессии клеточного цикла. Установлен порог фунгистатической активности нано-CeO_2, проявляющийся уже при концентрации 10 мкг/мл, что характеризуется достоверным увеличением продолжительности лаг-фазы и снижением максимальной скорости роста культуры.

Ключевые слова: антимикотики, резистентность, программируемое культивирование, кинетика роста, *C. albicans.*

Список литературы

1. Тен М., Шадривова О.В., Панова Ю.А., Десятик Е.А. и др.. Инвазивный аспергиллез у иммунокомпетентного пациента (описание клинического случая и обзор литературы). Проблемы медицинской микологии. 2025; 27(1):21-27. DOI: 10.24412/1999-6780-2025-1-21-27. **2.**
2. Patel M. Oral cavity and Candida albicans: colonisation to the development of infection. *Pathogens.* 2022;11(3):335. DOI: 10.3390/pathogens110303353.
3. Ипполитов Е.В., Царева Т.В., Лалиева З.Э., Ревазова З.Э., Царев В.Н. Особенности пародонтопатогенного микробиома у пациентов с хроническим пародонтитом в постковидном периоде. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70(10): 692-700. DOI: 10.51620/0869-2084-2025-70-10-692-7004.
4. Васильева Н.В., Тараскина А.Е., Богомолова Т.С., Выборнова И.В. и др. Формирование резистентности к азолам клинического изолята Candida auris – возбудителя кандидемии. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020; 1.9.(2):70-76. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-70-76
5. Pereira R, dos Santos Fontenelle Ro, de Brito Ehs [et al.] Biofilm of Candida albicans:

formation, regulation and resistance. *J Appl Microbiol.* 2021;131 (1):11–22. DOI: 10.1111/jam.14949.
6. Wang N., Fuh J.Y.H., Dheen S.T., Senthil K.A. Functions and applications of metallic and metallic oxide nanoparticles in orthopedic implants and scaffolds. — *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* — 2021; 109 (2): 160—179.
7. Царев В.Н., Подпорин М.С., Царева Т.В., Царева В.В. [и др.]. Антиадгезивное и антимикробное действие покрытия из оксида титана с кристаллической структурой анатаз в экспериментах in vitro для имплантируемых медицинских изделий. — Клиническая стоматология. — 2024; 27 (3): 6—13. DOI: 10.37988/1811-153X_2024_3_6
8. Созаруковаа М.М., Проскурнина Е.В., Баранчикова А.Е., Иванов В.К. Антиоксидантная активность конъюгатов наночастиц диоксида церия с сывороточным альбумином человека, выделенным из биологических жидкостей. Ж неорганической химии, 2023, том 68, № 10, С. 1504–1512. DOI: 10.31857/S0044457X23600871, EDN: NVRESL

НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 2,4-ДИФТОРФЕНИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛА, СОДЕРЖАЩИЕ ОКСАТИАНОВЫЙ И ОКСАЗОЛИДОНОВЫЙ ЦИКЛ

Симонов А.Ю., Лавренов С.Н., Панов А.А., Грамматикова Н.Э., Максимова М.А., Левшин И.Б., Тренин А.С.
НИИ по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе, Москва

Азольные антимикотики широко используются в медицинской практике, составляя около 50% всех препаратов, используемых для лечения системных микозов[1,2,3].

Ранее нами были получены (Схема 1) новые гибридные производные (**III**), обладающие высокой противогрибковой активностью и ингибирующие синтез белка клеточной стенки грибов[4,5], при реакции производного 1,2,4- тиазолидин-2,4-диона (**I**) с триазол-оксираном (**II**)

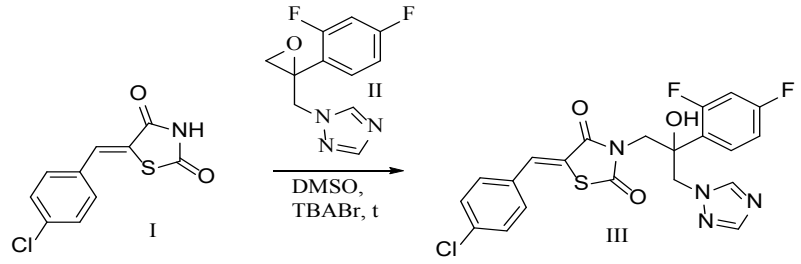
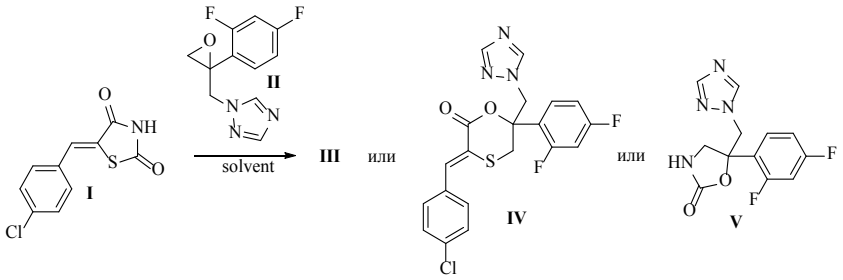


Схема 1.

В новой части исследования, нами было изучено влияние условий на направление этого процесса (Схема 2). В зависимости от растворителей и катализаторов реакция может приводить как к целевому продукту **III**, так

и к продуктам **IV** и **V**. Показано, что используя различные условия можно управлять процессом и селективно получать продукты **III** или **IV** и **V**, труднодоступные иными методами.



(Схема 2): Синтез производных тиазолидинди-2,4-она (**III**), оксатиана (**IV**) и оксазолидона (**V**).

Для вновь полученных соединений типа IV и V получены данные об антифунгальной активности в отношении *Candida albicans* ATCC 140536 и *Aspergillus niger* ATCC 16404, указывающие на перспективность дальнейшего исследования таких производных.

Список литературы

1. NiñoVega G.A. et al.New Ground in Antifungal Discovery and Therapy for Invasive Fungal Infections: Innovations, Challenges, and Future Directions. Journal of Fungi (Basel). — 2024. — Vol. 10, No. 12. — P. 871. — DOI 10.3390/jof10120871.
2. Teixeira M. M. et al. New Antifungal Agents with Azole Moieties. Pharmaceuticals (Basel). — 2022. — Vol. 15, No. 11. — P. 1427. — DOI 10.3390/ph15111427.
3. Wu S. et al.From antidiabetic to antifungal: discovery of highly potent triazolethiazolidinedione hybrids as novel antifungal agents. ChemMedChem. — 2014. — Vol. 9, No. 12. — P. 2639–2646. — DOI 10.1002/cmdc.201402320.
4. Levshin I. B. et al. Antifungal Thiazolidines: Synthesis and Biological Evaluation of Mycosidine Congeners. Pharmaceuticals (Basel). — 2022. — Vol. 15, No. 5. — P. 563. — DOI 10.3390/ph15050563.
5. Levshin I. B. et al. Synthesis and Biological Evaluation of a Series of New Hybrid Amide Derivatives of Triazole and Thiazolidine2,4dione. Pharmaceuticals (Basel). — 2024. — Vol. 17, No. 6. — P. 723. — DOI 10.3390/ph17060723.

АНТИМИКРОБНЫЕ ПОЛИМЕРНЫЕ ПОКРЫТИЯ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ, ОБЛАДАЮЩИЕ ФУНГИЦИДНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

Жаркова О.А., Петрова А.П., Вебер Е.Е., Ишков Ю.Н.
ГосНИИ биологического приборостроения ФМБА России, Москва

Воздействие микромицетов (грибов), их спор, фрагментов гиф и таких соединений, как микотоксины, в помещениях является серьезной угрозой для здоровья, в основном связанной с повышенной чувствительностью и аллергическими реакциями у людей, находящихся в этих помещениях. Грибы, находящиеся в наружном воздухе, в основном преобладают в воздухе внутри помещений и могут легко попадать в пыль или оседать на поверхностях любых зданий. Диапазон температур в помещении от 10 до 35°С очень благоприятен для роста грибков. Микромицеты могут получать питательные вещества из растительных и животных остатков в домашней пыли, строительных материалах, остатках строительных и лакокрасочных материалов, остатках растительного масла, одежде, книгах и бумаге. Высокая распространенность грибков в воздухе внутри помещений, в частности медицинских учреждений повышает риск инвазивных грибковых инфекций. В различных помещениях преобладают следующие виды грибков: Aspergillus, Penicillium, Fusarium, Alternaria, Cladosporium, Stachybotrys, Trichoderma и дрожжи, такие как Candida spp. Они часто связаны с внутрибольничными инфекциями и обострением респираторных симптомов. Для снижения количества микроорганизмов в воздухе и на поверхностях производят дезинфекцию помещений (деконтаминацию, максимальное снижение содержания микроорганизмов почти до полного уничтожения). Одним из современных направлений профилактической дезинфекции является разработка защитных антимикробных покрытий и материалов, основное действие которых направлено на снижение зараженности различных поверхностей в помещениях бытового и особенно медицинского назначения. Для таких целей специалистами института разработано эффективное антимикробное средство, которое оказывает дезинфицирующее действие на обрабатываемую поверхность с последующим образованием антимикробного покрытия пролонгированного действия. Средство для создания на поверхности антимикробного покрытия представляет собой смесь полимеров с активными веществами, растворенными в углеводородном полярном носителе. После высыхания растворителя на обработанных поверхностях формируется антимикробное покрытие пролонгированного действия на основе полимеров синтетического происхождения, в структуру которых встроены вещества из группы окислителей - пероксиды, обладающие антимикробными свойствами, в том числе фунгицидными.

Проведены исследования антимикробных свойств полимерных покрытий. Для оценки фунгицидной активности в отношении возбудителей кандидозов в качестве тест-микроорганизма использовали Candida albicans шт. ВКПМ Y 3108 (АТСС 10231). Эффективность обеззараживания оценивали в соответствии с требованиями Руководства Р 4.2.3676-20 «Методы лабораторных исследований и испытаний дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности», 2020 г. Оценка обеззараживающей активности разработанных антимикробных покрытий в отношении микроорганизмов различной этиологии, в том числе в отношении патогенных грибов представлена в таблице.

Образцы	Остаточная плотность заражения поверхностей через....часов, КОЕ/см^2			
	Candida albicans ATCC 10231			
	0 ч.	0,5 ч.	1 ч.	2 ч.
поверхность без пленки (контроль)	$(2,1\pm0,9)\cdot10^4$			
поверхность с дезпленкой	$(1,9\pm0,7)\cdot10^4$	58,4±1,2	0,7±0,3	0

Установлено, что обеззараживание нанесенных на поверхность пленки микроорганизмов происходит уже спустя 60 минут контакта с пленкой. При этом эффективность обеззараживания (снижение обсемененности) составляет не менее 99,5% через 1 час и 100 % через 2 часа

Глава VI

МИКОТОКСИНЫ И ПРОБЛЕМЫ МИКОТОКСИКОЛОГИИ

DOI: 10. 14427/amm.2026.xxviii.06

ГЕНЫ TRI9 И TRI14: СТРУКТУРНЫЙ И ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ, ПРЕДПОЛОЖИТЕЛЬНАЯ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГРИБОВ РОДА *FUSARIUM*

Архипов И.А., Стахеев А.А., Завриев С.К.

Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

Среди микотоксинов, продуцируемых грибами рода *Fusarium*, наибольшее значение имеют трихотецены (дезоксиниваленол (ДОН), ниваленол, токсины Т-2/НТ-2), а также зеараленон и фумонизины. Эти соединения характеризуются выраженным биологическим действием, включая ингибирование синтеза белка, индукцию апоптоза и иммуносупрессию; зеараленон проявляет эстрогенную активность, а фумонизины нарушают сфинголипидный обмен и оказывают гепатотоксическое действие [1-2].

Биосинтез трихотеценовых микотоксинов у видов рода Fusarium осуществляется с участием TRI кластера, включающего более десяти генов, кодирующих ферменты биосинтетического пути, а также белки, предположительно участвующие в его регуляции и взаимодействии с растением-хозяином. При этом функции части генов кластера остаются недостаточно изученными, в том числе *tri9* и *tri14*, для которых предполагается участие в регуляции биосинтеза, формировании вирулентности и патогенности грибов [3].

Опасность, которую представляют трихотеценовые микотоксины, делает особенно актуальным изучение генов, вовлеченных в их биосинтез и регуляцию. В связи с этим целью настоящей работы явилось исследование нуклеотидных последовательностей генов *tri9* и *tri14* у ряда штаммов *Fusarium*, выделенных на территории Российской Федерации, и оценка их филогенетического положения относительно соответствующих генов других видов рода.

Таблица 1. **Список штаммов Fusarium, использованных в работе, и исследованные гены (tri9, tri14)**

Вид	Штамм/изолят	Происхождение	Растение-хозяин
F. poae	MFG 61701	Саратовская обл.	Пшеница
F. sibiricum	MFG 11014	Красноярский край	Ячмень
F. sibiricum	MFG 11007	Амурская обл.	Овес
F. sporotrichioides	F-4973	Тульская обл.	Соя
F. sporotrichioides	MFG 33100	Приморский край	Пшеница
F. culmorum	10/5	Краснодарский край	Пшеница
F. culmorum	17-7/5	Московская обл.	Пшеница
F. graminearum	17-8/7	Ленинградская обл.	Ячмень
F. graminearum	17-9/8	Ростовская обл.	Овес
F. graminearum	Ст-9	Ставропольский край	Пшеница
F. graminearum	336–36	Краснодарский край	Пшеница
F. graminearum	Ст-6	Ставропольский край	Пшеница
F. graminearum	ION-3/2	Ставропольский край	Пшеница
F. ussurianum	29813	Еврейская АО	Пшеница

ДНК изолятов выделяли с использованием буфера, содержащий цетилтриметиламмонийбромид (ЦТАБ) в качестве детергента. Секвенирование нуклеотидных последовательностей генов *tri9* и *tri14* проводили методом Сэнгера на базе ООО «Евроген» (Россия). Для филогенетического анализа штаммы сравнивали с соответствующими последовательностями из GenBank. Оценку выравниваний и анализ консервативных, вариабельных и парсимонически информативных сайтов проводили в программе MEGA на основе множественных выравниваний нуклеотидных последовательностей.

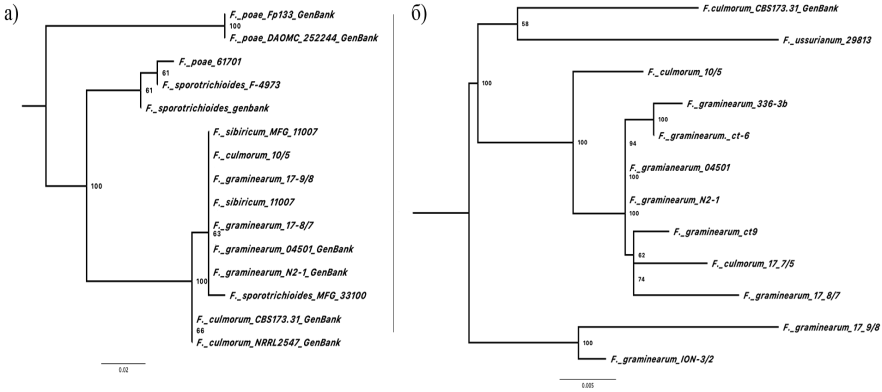


Рис.1. Филогенетические деревья, построенные на основании анализа нуклеотидных последовательностей генов *tri9* (А) и *tri14* (Б) исследованных штаммов *Fusarium* в сравнении с референсными последовательностями из базы данных GenBank. Филогенетический анализ выполняли в программе IQ-TREE3 методом максимального правдоподобия по модели GTR+G с 1000 бутстреп-репликами; дерево визуализировали в FigTree. На узлах указаны значения бутстреп >50%.

Анализ выравниваний и сравнение с референсными последовательностями из GenBank показали высокую степень консервативности участка гена *tri9* между различными видами *Fusarium* (рис. 1А). Для последовательности длиной 132 п.н. выявлено 109 (82,6%) консервативных и 23 (17,4%) вариабельных сайта, из которых 21 (15,9% от общего числа позиций) являются филогенетически информативными. Высокая степень сходства последовательностей *tri9* у представителей рода *Fusarium* может указывать на сохранение его функциональной роли в составе TRI-кластера, включая возможное участие в регуляции процессов, связанных с биосинтезом трихотеценов.

Для гена *tri14* выявлена высокая консервативность при наличии локальных различий, включая точечные замены и предполагаемые инделы (рис. 1Б). Фрагмент длиной 1332 п.н. содержал 1184 (88,9%) консервативных и

126 (9,5%) вариабельных сайтов, из которых 40 (3,0%) были филогенетически информативными. Анализ белковых последовательностей, полученных после биоинформатического восстановления кДНК и трансляции, показал, что у *F. graminearum* ct-6 наблюдалось укорочение нуклеотидной последовательности на 15 п.н. при наличии 5 уникальных аминокислотных замен; у *F. ussurianum* 29813 изменений белка не выявлено, при наличии короткой вставки в 5 нуклеотидов. У *F. culmorum* 17/7-5 делеция приводила к укорочению белка на 73 аминокислоты в центральной части при сохранении консервативности N- и C-концевых участков. При этом последовательности *tri14* формировали единый кластер с референсами из GenBank, что подтверждает их филогенетическую близость.

Таким образом, гены *tri9* и *tri14* у исследованных штаммов *Fusarium* демонстрируют высокую консервативность и филогенетическую связь с последовательностями из GenBank, что указывает на их потенциальную функциональную значимость в биосинтезе трихотеценов и патогенезе. Известно, что ген *tri14* играет ключевую роль в заражении и распространении *Fusarium graminearum* в тканях пшеницы и, вероятно, участвует в механизмах преодоления защитных реакций растения-хозяина [3]. В дальнейшем планируется экспериментальная проверка данного предположения, исследованиями *in vivo* и *in planta*, направленным на оценку фенотипических проявлений и уточнение функциональной роли гена *tri14*.

Список литературы

1. Khan R., Anwar F., Ghazali F.M. A comprehensive review of mycotoxins: Toxicology, detection, and effective mitigation approaches. Heliyon. 2024. V. 10. № 8. P. e28361.
2. Shekhar R., Raghavendra V.B., Rachitha P. A comprehensive review of mycotoxins, their toxicity, and innovative detoxification methods. Toxicol. Rep. 2025. V. 14. P. 101952.
3. Hao G., Proctor R.H., Brown D.W., Rhoades N.A., Naumann T.A., et al. TRI14 is critical for Fusarium graminearum infection and spread in wheat. Appl. Microbiol. 2024. V. 4. № 2. P. 839–855.

ИММУНОФЕРМЕНТНЫЙ АНАЛИЗ МИКОТОКСИНОВ В ХВОЕ ЕЛИ И СОСНЫ

Буркин А.А., Кононенко Г.П.
ВНИИ ветеринарной санитарии, гигиены и экологии – филиал ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН, Москва

Хвою древесных растений сем. Сосновые в последние десятилетия достаточно часто выбирали объектом для изучения эндофитных гелоциевых грибов (класс Леоциомицеты), метаболиты которых высоко активны против личинок гусеницы листвертки-почкоеда, а также возбудителей грибных заболеваний [1, 2]. Гораздо меньше внимания уделялось сообществам ассоциированных аскомицетов других классов – сордариомицетов, эуроциомицетов и дотидеомицетов [3, 4], а сведения по компонентному составу и содержанию их токсичных метаболитов до сих пор отсутствуют.

Данную работу выполняли на дикорастущих особях ели обыкновенной (*Picea abies* (L.) Karst. s. l.) и сосны обыкновенной (*Pinus sylvestris* L.). Хвою отбирали с деревьев разного возраста в удаленных естественных местообитаниях (Вышневолоцкий р-н Тверской обл.; Дмитровский и Одинцовский р-ны Московской обл.; природный заказник «Долина реки Сетунь», ЗАО г. Москвы; Карельское побережье Белого моря) в период с апреля по декабрь 2025 г. Предварительно высушенные на воздухе и измельченные образцы стационарно экстрагировали смесью ацетонитрила и воды в объемном соотношении 84:16 в течение 14 ч с двукратным интенсивным перемешиванием, и далее экстракты анализировали с помощью панели из 16 аттестованных коммерческих и исследовательских иммуноферментных тест-систем (ВНИИВСГЭ, Россия). В экстрактах хвои определяли микотоксины – Т-2 токсин (Т-2), дезоксиниваленол (ДОН), диацетоксисцирпенол (ДАС), зеараленон (ЗЕН), фумонизины группы В (ФУМ), альтернариол (АОЛ), охратоксин А (ОА), цитринин (ЦИТ), афлатоксин B_1 (AB_1), эмодин (ЭМО), стеригматоцистин (СТЕ), эргоалкалоиды (ЭА), циклопиазоновую кислоту (ЦПК), микофеноловую кислоту (МФК), PR-токсин (PR) и роридин А (РОА) (табл. 1).

Таблица 1. **Встречаемость n^+ и содержание микотоксинов в обр**азцах хвои ели обыкновенной и сосны обыкновенной.

Аналит	n^+, мин.–среднее–макс., нг/г	
	Ель обыкновенная (n = 43)	Сосна обыкновенная (n = 56)
Т-2	43/7–27–60	33/3–8–15
ДОН	43/200–885–2000	29/79–140–265
ДАС	43/1450–13200–31600	56/400–2430–7940
ЗЕН	43/40–195–345	54/21–64–160
ФУМ	43/79–580–840	18/42–105–200
АОЛ	43/158–1410–2570	55/10–67–590
ОА	43/8–40–145	56/4–31–85
ЦИТ	43/39–530–1120	16/33–88–125
СТЕ	43/15–240–490	26/9–34–115
AB_1	43/8–45–89	31/2–5–8
ЦПК	43/170–1640–2510	49/230–620–1660
ЭА	43/105–2000–6310	42/12–115–770
ЭМО	43/85–3730–5820	56/20–365–3160
МФК*	35/34–575–1590	35/35–170–515
PR	43/970–4930–10000	43/230–1040–2090
РОА	43/78–220–795	4/26–56–95

Примечание. * – анализ МФК выполняли в 35 образцах хвои ели и 35 образцах хвои сосны.

Аналиты, свойственные грибам *Fusarium*, присутствовали во всех образцах хвои ели и по степени накопления образовывали ряд ДАС>ДОН>ФУМ>ЗЕН>Т-2. Содержание ДАС в среднем по выборке составило 13200 нг/г и оценивается как чрезвычайно высокое, количество Т-2 было на 3 порядка ниже (27 нг/г). Метаболиты грибов других таксонов выявлены также во всех образцах с наибольшими содержаниями АОЛ, ЦПК, ЭА, ЭМО, PR (от 1410 до 4930 нг/г) и наименьшими – ОА и AB_1 (40 и 45 нг/г).

Накопление ЦИТ (530 нг/г) было на порядок больше, чем ОА, как и СТЕ (240 нг/г) по отношению к $АВ_1$, а также PR по отношению к МФК (575 нг/г). Предельное накопление РОА составило 795 нг/г.

Содержание фузариотоксинов в хвое сосны было пониженным – во всех образцах удалось определить только ДАС (в концентрациях, меньших в 5 раз), и лишь у части образцов = ДОН, ФУМ, ЗЕН, Т-2 с той же последовательностью снижения количеств. Из других аналитов только ОА, ЭМО и МФК детектированы везде, при этом концентрации ОА не отличались от найденных у ели, а у ЭМО и МФК, как и у остальных восьми, содержание, рассчитанное как среднее по положительным образцам, было снижено. Как правило, смещение составляло один порядок, исключением были два порядка (АОЛ) или уменьшение в несколько раз (PR).

К биосинтезу фузариотоксинов в хвое могут быть причастны грибы *Fusarium*, а других анализированных микотоксинов – *Alternaria* (АОЛ), *Penicillium*, *Aspergillus* (МФК и PR, СТЕ, $АВ_1$, ЦПК, ОА, ЦИТ и ЭА), *Myrothecium* (РОА), а также *Cladosporium*, *Penicillium*, *Talaromyces*, *Aspergillus*, *Chaetomium* и *Phoma* (ЭМО). Ранее в микобиоте хвои ели обыкновенной были идентифицированы грибы *Penicillium – P. citreonigrum*, *P. expansum*, *P. olsonii*, *P. hennebertii*, *P. griseoroseum* – в Италии [5] и *P. glaucoalbidum* на юге Финляндии [6] и в Чехии [7]. К сожалению, для *сосны обыкновенной информации найти не удалось. Немногочисленные сведения по эндофитам двух других видов Picea* и четырех *Pinus суммированы в табл. 2.*

Таблица 2. **Таксономическая принадлежность эндофитных микромицетов хвои.**

Вид растения, территория	*Таксоны*	*Цит.*
ель сизая (*P. glauca*), Канада	*Penicillium corylophilum*, *P. spinulosum*, *P. thomii*, *P. glaucoalbidum*	[8, 9]
ель аянская (*P. jezoensis*), Р*оссия*	*Penicillium*, *Aspergillus*	[10]
сосна красная китайская (*P. tabulaeformis*), Китай	*Alternaria alternata*	[11]
сосна белая западная (*P. monticola*), США	*Cladosporium*	[12]
сосна алеппская (*P. halepensis*), Алжир	*Acremonium*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Trichoderma*	[13]
сосна гималайская (*Pinus wallichiana*), Индия	*Alternaria* spp.	[14]
сосна жесткая (*P. rigida*), Южная Корея	*Penicillium jellutanum*, *P. toxicarium*	[15]
	Acremonium spp., *Isaria* spp., *Phlebia* spp., *Teichospora* spp.	[16]

Для хвои ели и сосны степень контаминации микотоксинами была выражена в разной степени: если у ели полный набор микотоксинов обнаружен во всех образцах, то у сосны – только в четырех из 56. Тем не менее, признак множественной сочетанной контаминации растений был

общим. Как известно, мука из древесной зелени сосны и ели рекомендована как полезная добавка к кормовым рационам, и какие-либо повреждающие эффекты на животных не наблюдались. Возможно, эти растения способны дезактивировать низкомолекулярные токсичные метаболиты эндофитных грибов, превращая их в конъюгаты, которые иммуноферментный анализ распознает наряду со свободными формами. В ближайших планах – микотоксикологическое обследование видов, интродуцированных или естественных для территории России – сосны сибирской (*P. sibirica*), сосны Веймута (*P. strobus*), сосны корейской (*P. koraiensis*), сосны Палласа (*P. pallasiana*) и других.

К настоящему времени уже сделаны первые попытки сравнительной оценки степени колонизации хвои токсигенными эндофитами у растений из природных и искусственно созданных обитаний в связи с сезонностью и возрастом, а также характера их распределения внутри хвоинок. Интерес исследователей к этой проблеме остается весьма высоким и объясняется как стремлением понять биологическую роль эндофитных грибов, так и необходимостью поиска новых подходов к охране лесов и насаждений.

Список литературы

1. Frasz S.L., Walker A.K., Nsiama T.K., Adams G.W., Miller J.D. Distribution of the foliar fungal endophyte Phialocephala scopiformis and its toxin in the crown of a mature white spruce tree as revealed by chemical and qPCR analyses. Canadian Journal of Forest Research. 2014, 44: 1138–1143.
2. McMullin D.R., Nguyen H.D.T., Daly G., Menard B.S., Miller J.D. Detection of foliar endophytes and their metabolites in Picea and Pinus seedling needles. Fungal Ecology. 2018, 31:1–8.
3. Nicoletti R., Fiorentino A., Scognamiglio M. Endophytism of Penicillium species in woody plants. The Open Mycology Journal. 2014, 8: 1–26.
4. Литовка Ю.А., Чен Х., Ли В., Павлов И.Н. Грибы рода Fusarium, ассоциированные с древесными растениями на территории России. Сибирский экологический журнал. 2023, 4: 547–563.
5. Lorenzi E., Lorando E., Picco A.M. Microfungi endofitici ed epifitici di Picea abies (L.) Karst. In ambiente natural ed antropizzato in Lombardia. Forest@. 2006, 3: 426–436.
6. Müller M.M., Hallaksela A.M. Diversity of Norway spruce needle endophytes in various mixed and pure Norway spruce stands. Mycological Research. 1998, 102: 1183–1189.
7. Koukol O., Kolařik M., Kolářová Z., Baldrian P. Diversity of foliar endophytes in wind-fallen Picea abies trees. Fungal Diversity. 2012, 54: 69–77.
8. Miller J.D., Mackenzie S., Foto M., Adams J.W., Findlay J.A. Needles of white spruce inoculated with rugulosin-producing endophytes contained rugulosin reducing spruce budworm growth rate. Mycological Research. 2002, 106: 471–479.
9. Stefani F.O.P., Bérubé J.A., Biodiversity of foliar fungal endophytes in white spruce (Picea glauca) from southern Québec. Canadian Journal of Botany.2006, 84: 777–790.
10. Nityagovsky N.N., Ananev A.A., Suprun A.R., Dneprovskaya A.A., Kiselev K.V., Aleynova O.A. Endophytic bacterial and fungal communities of spruce Picea jezoensis in the Russian Far East. Plants. 2025, 14, 2534.
11. Wang Y., Guo L.-D. A comparative study of endophytic fungi in needles, bark, and xylem of Pinus tabulaeformis. Canadian Journal of Botany. 2007, 85(10): 911–917.

12. Ganley R.J., Newcombe G. Fungal endophytes in seeds and needles of Pinus monticola. Mycological Research. 2006, 110: 318–327.
13. Ladjal S., Harzallah D., Dahamna S., Bouamra D., Bouharati S., Khennouf S. Endophytic fungi isolated from Pinus halepensis needles in M'sila (Algeria) region and their bioactivities. Communications in Agricultural and Applied Biological Sciences. 2013, 78(3): 625–631.
14. Qadri M., Rajput R., Abdin M.Z., Vishwakarma R.A., Riyaz-Ul-Hassan S. Diversity, molecular phylogeny, and bioactive potential of fungal endophytes associated with the Himalayan blue pine (Pinus wallichiana). Microbial Ecology. 2014, 67, 877887.
15. Kim C.S., Park M.S., Yu S.H. Two species of endophytic Penicillium from Pinus rigida in Korea. Mycobiology. 2008, 36: 222–227.
16. Rim S.O., Roy M., Jeon J., Montecillo J.A.V., Park S.-C., Bae H. Diversity and communities of fungal endophytes from four Pinus species in Korea. Forests. 2021, 12, 302.

ИССЛЕДОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ МИКОТОКСИНОВ – ТОКСИЧНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ПЛЕСНЕВЫХ ГРИБОВ В ПИВЕ ПРОМЫШЛЕННОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ

Чалый З.А., Седова И.Б., Спиридонова А.Л., Иванова У.В., Тутельян В.А.
ФИЦ питания и биотехнологии, Москва

За последние 5 лет, согласно статистике Росстата, растет ежегодная розничная продажа и потребление пива - напитка, относящегося к сегменту алкогольной продукции. Традиционная технология его изготовления предполагает использование зерна и продуктов его переработки для производства солода, из которого в дальнейшем с добавлением прочих компонентов в процессе брожения получают готовый напиток.

Как известно, зерно в процессе ненадлежащего хранения или возделывания может подвергаться поражению плесневыми грибами, способными продуцировать микотоксины (МТ), представляющие опасность для здоровья человека. Кроме этого, особенности технологии производства пива, предполагающие замачивание, проращивание, сушку, размол зерна, затирание, фильтрацию, ферментацию и созревание, могут в той или иной степени оказывать влияние на накопление МТ. Связано это, в первую очередь, с тем, что данные технологические процессы сопровождаются изменением температуры и влажности, в том числе до условий, благоприятных для токсинообразования плесневыми грибами. Учитывая термостабильность МТ, они способны переходить их зернового сырья в готовую продукцию – пиво. В настоящее время в мире отсутствуют гигиенические регламенты содержания МТ в пиве.

Объектами исследований являлись 70 образцов отечественного пива (40 – темного и 30 – пива) промышленного производства, приобретенных в магазинах Москвы и Московской области.

Качественное и количественное определение содержания 32 микотоксинов в пиве определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС).

В качестве аналитов были выбраны вторичные метаболиты грибов *Fusarium* (дезоксиниваленол (DON), его модифицированная форма – DON -3-глюкозид, фузаренон X, 3- ацетилдезоксиниваленол (3-acDON), 15-acDON, Т-2 триол, фумонизины B1 и B2, токсины HT-2 и T-2 (T-2 и HT-2), зеараленон, диацетоксисирпенол, неосоланиол, энниатины A, A1, B и B1 (ENN A, ENN A1, ENN B и ENN B1), боверицин, рода *Alternaria* (альтернариол (AOH), его метиловый эфир (AME), тентоксин (TEN), алтенуен (ALT), тенуазоновая кислота (TeA)), рода *Penicillium* (цитринин (CIT), цитреовиридин (CTV), охратоксины A и B (OTA и OTB), стеригматоцистин, микофеноловая кислота (MPA)) и рода *Aspergillus* (афлатоксины B1 (AFL B1), B2, G1 и G2, циклопиазоновая кислота (CPA)). Среди них к эмерджентным МТ относятся альтернариатоксины, MPA, ENN, CIT, стеригматоцистин и боверицин. Разделение аналитов осуществляли на колонке Waters ACQUITY UPLC HSS-C18, 100×2,1 мм. Подвижные фазы для проведения анализа фаза А: вода – метанол (90–10, % об.); Б: ацетонитрил – метанол (70–30, % об.), обе фазы модифицированы муравьиной кислотой (0,1 % об.).

Изучены частота обнаружения и уровни загрязнения МТ 70 проб пива. Из 32 детектируемых МТ в пробах было выявлено 16: TeA, ENN, TEN, T-2, HT-2 токсин, CIT, DON, MPA, OTA, OTB, AOH, AFL B1 и CPA (рис. 1).

Более чем в трети образцов пива обнаруживали TeA. В 16% образцов были найдены ENN B1, ENN A1 и TEN на низких уровнях загрязнения. Следует отметить, что в пиве были выявлены токсины, регламентируемые в продовольственном зерне ячменя, - DON, T-2, OTA и AFL B1. Токсин T-2 был найден в 14% из 70 проанализированных проб в количестве до 48 мкг/кг; DON и OTA - в 9% проб в количестве до 30 мкг/кг и 0,3 мкг/л соответственно. AFL B1 был найден в двух образцах в следовых количествах. Следует отметить, что 58,6% исследованных образцов были контаминированы двумя и более МТ.

Более детальный анализ загрязненности МТ образцов темного и светлого пива показал, что в светлом пиве были найдены 9 токсинов (чаще TeA, ENN B, HT-2, TEN, DON, реже OTA, OTB и MPA), тогда как в темном пиве – 13 МТ (чаще ENN B, TeA, ENN A1, ENN B1, CIT, реже MPA, TEN, T-2, OTA, ENN A, AOH, T-2, AFL B1, CPA). Во всех видах пива были найдены TeA, MPA, ENN B, T-2, TEN и OTA. Чаще OTA были загрязнены образцы светлого пива (13%), по сравнению с темным (5%), при этом средние уровни загрязнения токсином были сопоставимы 0,014 и 0,010 мкг/л.

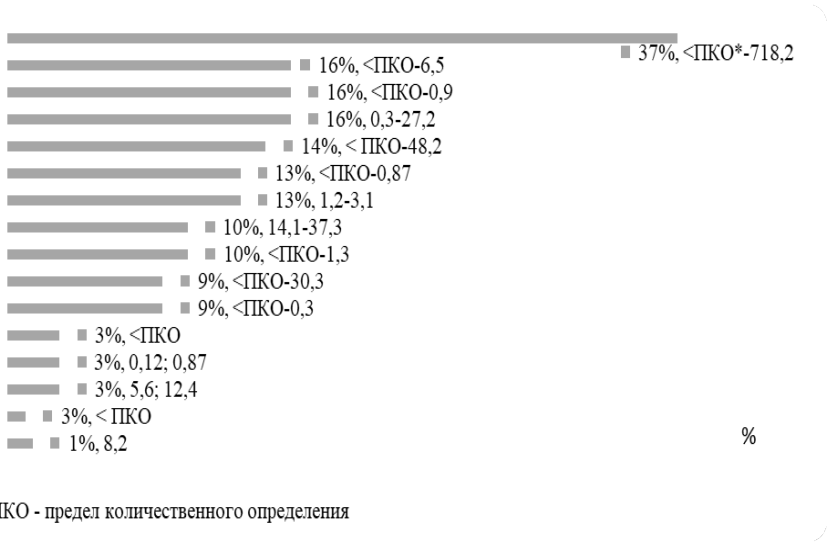


Рис. 1. Частота обнаружения (%) и уровни загрязнения (мкг/л) микотоксинами пива.

При относительно низкой частоте загрязнения пива токсином Т-2 – 7-8%, среднее содержание токсина в темном пиве было более чем в 6 раз выше, чем в образцах светлого пива, – 1,79 против 0,27 мкг/л. Что касается токсинов MPA, TeA, ENN B и TEN, то более часто их обнаруживали в образцах темного пива. Следует отметить, что только в образцах темного пива были найдены AFL B1 (в количествах ниже ПКО), AOH, CPA и CIT.

Впервые в Российской Федерации изучена загрязненность пива широким спектром МТ. Полученные результаты свидетельствуют об относительно высокой частоте загрязнения отечественного пива тенуазоновой кислотой, тентоксином, энниатином В, токсином Т-2, дезоксиниваленолом и охратоксином А, а также о необходимости углубленного изучения содержания МТ в пиве и пивных напитках в целях оценки соответствующего риска для здоровья населения Российской Федерации.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-16-00207. https://rscf.ru/project/25-16-00207.

ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗЫВАНИЯ ЗЕАРАЛЕНОНА И КВЕРЦЕТИНА С а-АМИЛАЗОЙ МЕТОДОМ ПОЛЯРИЗАЦИОННО-ФЛУОРЕСЦЕНТНОГО АНАЛИЗА

Филимонова С.М.[1], Мухаметова Л.И.[2], Еремин С.А.[2]

[1] Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

[2] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова

Введение. Микотоксины представляют собой серьезную проблему для безопасности пищевых продуктов и здоровья человека. Среди них зеараленон, продуцируемый грибами рода *Fusarium*, обладает выраженным эстрогенным и токсическим действием. Механизмы его токсичности включают не только взаимодействие с гормональными рецепторами, но и связывание с ключевыми ферментами, в частности с а-амилазой. Такое взаимодействие может приводить к инактивации фермента, нарушению углеводного обмена и усилению токсического эффекта.

С другой стороны, природные флавоноиды, такие как кверцетин, известны своей способностью связываться с а-амилазой, ингибируя ее активность, что рассматривается как один из механизмов антидиабетического действия [1]. Однако в контексте токсикологии зеараленона кверцетин может выступать в роли антидота, конкурентно вытесняя микотоксин из комплекса с ферментом.

Для количественной оценки таких взаимодействий необходим надежный метод определения констант диссоциации комплексов фермент-лиганд. Поляризационно-флуоресцентный анализ (ПФА) — один из подходов, позволяющих изучать такое связывание.

Целью настоящего исследования являлась количественная оценка с помощью метода ПФА констант диссоциации двух комплексов: а-амилазы с зеараленоном (для характеристики токсикологического потенциала микотоксина) и а-амилазы с кверцетином (для оценки возможности использования кверцетина в качестве антидота).

Материалы и методы. В работе использовали кверцетин производства Acros Organics (Бельгия), а-амилазу бактериального происхождения (*Bacillus subtilis*), а также флуоресцеин-меченный трейсер зеараленона (ZEA-EDF), синтезированный Chun и соавт. [2] Все измерения проводили на приборе Sentry-200 (Diachemix Corp., Grayslake, США) при длине волны возбуждения 485 нм и эмиссии 535 нм. Обработку результатов осуществляли с помощью пакета SigmaPlot 11.0 (Systat Software Inc., США).

Для определения константы диссоциации комплекса трейсера с а-амилазой (K_{d1}) готовили серию разведений фермента в фосфатно-солевом буфере (0,01 М, pH 7,4). К каждому образцу добавляли одинаковый объем трейсера, растворенного в смеси фосфатно-солевой буфер – диметилсульфоксид

(3:1), до конечной концентрации 2,5 нМ. Регистрировали рост сигнала поляризации флуоресценции и строили кривую насыщения. Полученные данные аппроксимировали сигмоидальным четырехпараметрическим логистическим уравнением для бимолекулярного взаимодействия 1:1:

$mP = mP_0 +$,

где mP — измеряемый сигнал поляризации, mP_0 и mP_{max} — сигналы свободного и полностью связанного трейзера, [E] — концентрация а-амилазы, K_{d1} — равновесная константа диссоциации.

Для оценки связывания кверцетина с а-амилазой использовали конкурентный формат анализа. К фиксированным концентрациям фермента и трейсера добавляли возрастающие концентрации кверцетина. По полученной дозозависимой кривой определяли значение полумаксимальной ингибирующей концентрации (IC_{50}). Далее, используя уравнение Ченга-Прусоффа, вычисляли константу диссоциации комплекса кверцетина с а-амилазой (K_{d2}):

$K_{d2} =$

где IC_{50} — концентрация кверцетина, которая вытесняет 50% трейсера из комплекса с а-амилазой, [кверцетин] — концентрация кверцетина, а K_{d1} — ранее определенная константа диссоциации комплекса трейсера с а-амилазой.

Результаты и обсуждение**.** В ходе выполнения работы в первую очередь была определена константа диссоциации комплекса меченого зеараленона с а-амилазой. Анализ кривой насыщения показал, что K_{d1} составляет $4{,}3 \cdot 10^{-7}$М. Низкое значение константы (наномолярный диапазон) свидетельствует о высоком сродстве зеараленона к а-амилазе. Это означает, что даже при небольших концентрациях микотоксин способен эффективно связываться с ферментом, что может приводить к его инактивации и, как следствие, к нарушению пищеварения и системной токсичности.

Далее в конкурентном формате была оценена способность кверцетина вытеснять зеараленон из комплекса с ферментом. Построенная дозозависимая кривая ингибирования позволила рассчитать IC_{50} для кверцетина. С использованием уравнения Ченга-Прусоффа и ранее определенной K_{d1} была вычислена константа диссоциации комплекса кверцетина с а-амилазой (K_{d2}), которая составила $2{,}57 \cdot 10^{-4}$ М. Соответствующая константа аффинности ($K_{aff} = 1/K_{d2}$) равна $3{,}9 \cdot 10^{3}$ л/моль.

Сравнение полученных величин показывает, что кверцетин связывается с а-амилазой значительно слабее, чем зеараленон (K_{d2} на три порядка выше K_{d1}). Тем не менее, конкурентный анализ продемонстрировал, что в высоких концентрациях кверцетин способен вытеснять микотоксин. Это открывает возможность использования кверцетина в качестве антидота: избыток флавоноида может снижать долю зеараленона, связанного с ферментом,

и тем самым уменьшать его токсическое действие. Кроме того, важным преимуществом кверцетина является его природное происхождение и низкая собственная токсичность.

Полученное нами значение K_{aff} ($3{,}9 \cdot 10^3$ л/моль) хорошо коррелирует с литературными данными: Huang и соавт. [3] сообщили о константе Штерна–Фольмера $K_{sv} = 0{,}63 \cdot 10^3$ л/моль, вычисленной с помощью метода тушения флуоресценции а-амилазы кверцетином. Различия в абсолютных значениях объясняются разной физико-химической основой методов: ПФА измеряет изменение вращательной диффузии связанной молекулы, тогда как тушение флуоресценции чувствительно к безызлучательной передаче энергии. Вместе эти методы дают взаимодополняющую информацию.

Заключение**.** Таким образом, метод поляризационно-флуоресцентного анализа успешно применен для количественной характеристики взаимодействия двух биологически активных соединений (зеараленона и кверцетина) с а-амилазой. Определены константы диссоциации: K_{d1} для зеараленона составила $4{,}3 \cdot 10^{-7}$ М, что количественно подтверждает его высокий токсикологический потенциал в отношении данного фермента; K_{d2} для кверцетина — $2{,}57 \cdot 10^{-4}$ М. Показано, что, кверцетин в конкурентных условиях способен вытеснять зеараленон из комплекса с а-амилазой, что обосновывает его потенциальное использование в качестве антидота при отравлениях зеараленоном. Предложенный подход может быть рекомендован для скрининга других природных соединений с целью поиска эффективных протекторов при микотоксикозах.

Список литературы

1. Filimonova SM, Melnikov ES, Kaufmann JO, Shchepochkina OY, Eremin SA, Gravel IV, et al. Exploring the anti-a-amylase activity of flavonoid aglycones in fabaceae plant extracts: a combined MALDI-TOF-MS and LC–MS / MS approach. Int J of Food Sci Tech. 2023 Jul;58(7):3902–11. doi:10.1111/ijfs.16491
2. Chun HS, Choi EH, Chang HJ, Choi SW, Eremin SA. A fluorescence polarization immunoassay for the detection of zearalenone in corn. Analytica Chimica Acta. 2009 Apr;639(1–2):83–9. doi:10.1016/j.aca.2009.02.048
3. Huang M, Xiao Q, Li Y, Ahmad M, Tang J, Liao Q, et al. Inhibition of a-amylase activity by quercetin via multi-spectroscopic and molecular docking approaches. Food Bioscience. 2024 Oct;61:104951. doi:10.1016/j.fbio.2024.104951

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА КОНТАМИНАЦИЮ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЧАЕВ ТЕМНООКРАШЕННЫМИ ГИФОМИЦЕТАМИ

Григорян К.М.[1], Овсепян В.В.[2], Саргсян М.П.[3]

[1] НИИ Биологии, Ереванский государственный университет

[2] Ванадзорский государственный университет им.О.Туманяна

[3]ASFoST

Введение

Alternaria Nees— это космополитный род, включающий сапрофитные, эндофитные и патогенные виды, повсеместно распространенные во многих природных и антропогенных экосистемах (Ганибал, 2011; Sivagnanam et al., 2017, Salotti et al., 2024). К наиболее распространенным видам альтернарии относятся *A. alternata, A. tenuissima, A. arborescens, A. radicina, A. brassicae, A. brassicicola и A. infectoria*, которые поражают широкий спектр сельскохозяйственных культур, таких как зерновые, масличные культуры, фрукты и овощи, вызывая значительные потери (Vinogradova et al., 2026). Виды рода *Alternaria* являются возбудителями болезни «альтернариоз» у растительных трав, произрастающих в разных природных экосистемах. Патогенные штаммы *Alternaria* могут стать причиной болезни «черная пятнистость листьев» таких растений как ромашка, шафран, подорожник, зверобой и других трав, в полевых условиях (Mirsoleymani et al., 2022). Контаминация лекарственных растений грибами рода *Alternaria* обусловлена рядом факторов, включая климатические условия выращивания, агротехнические мероприятия, а также условия хранения. Повышенная влажность, не соблюдение гигиенических условий хранения способствуют активному росту, спорообразованию грибов рода *Alternaria,* обеспечивая их сохранность в высушенном сырье. Виды рода *Alternaria* являются продуцентами более 70 токсичных метаболитов. (Lugauskas et al. 2005). В настоящее время выделено около 30 микотоксинов (Xing et al., 2020). Токсины видов *Alternaria* не разрушаются в процессе сушки и стандартного заваривания. Исследования показывают высокую скорость переноса матаболитов в настои трав, при этом содержание токсинов *Alternaria* варьирует от 45% для альтернариона до 73% - тенуазоновой кислоты. Загрязнение метаболитами рода *Alternaria* не ограничивается сырьем; в переработанных смесях травяных чаев (например, мяты перечной, ромашки) также были обнаружены токсины *Alternaria* (Kiseleva et al., 2020, Wu и др. 2021). Нормативные пределы для токсинов *Alternaria* устанавливаются, их присутствие в травах представляет потенциальный риск, при этом АОН и АМЕ классифицируются как потенциально генотоксичные соединения (Giaullisi et al., 2025).

Цель работы

Основная цель исследования – определение степени заспоренности растительного сырья на всех этапах производства сухого растительного чая темноокрашенными гифомицетами.

Материал и методы

Проанализировано 55 образцов – свежего травяного сырья, в процессе хранения в складских условиях, после термической обработки и готового продукта в упаковке на содержание плесневых грибов, в том числе темноокрашенных гифомицетов.

Определение активности воды. Измерение активности воды проводили при температуре 25.01 ± 0.02 °C в трехкратном повторе, в соответствие с ГОСТ ИСО 21807-2015, используя AquaLab (Decagon Devices, Inc., Pullman, WA, USA).

Микологический анализ образцов проводили методом приготовления серийных разведений, с последующим посевом на селективные диагностические питательные среды Чапек-Докса агар, глюкозо-дрожжевой агар, мальт экстракт агар).

Общее количество грибков (кое/ г) рассчитывали по среднему количеству колоний, выросших на трех чашках для каждого образца, с учетом фактора разбавления.

Идентификацию видов грибов проводили на основе культуральных и морфологических характеристик, в соответствие с руководствами (Ellis 1971, Simmons 2007).

Результаты для обсуждения:

В таблице 1. представлены результаты микологического анализа 32 образцов растительного сырья на содержание темноокрашенных гифомицетов на определенных этапах технологической обработки - сырье, промежуточный продукт после сушки, термической обработки и до упаковки.

Таблица 1. **Видовой состав и степень заспоренности темноокрашенными гифомицетами растительного сырья на определенных этапах обработки до готового продукта.**

Образцы	Количественное содержание кое/г	Рост на среде глюкозо-дрожжевой агар Количественное содержание кое/г	Виды грибов
Растительное свежее сборное сырье без мойки * n=8	$5x10^{2***}$	$3x10^{2}$	*A. alternata, A. tenuissima A. arborescens Cladosporium herbarum*
Сырье после мойки и сушки** n=8	$2.5x10^{2}$	$2x10^{2}$	*A. alternata, A. arborescens*
После термической обработки 60^{0}C 30 мин n=8	$1.2x10^{2}$	70	*A. alternata, Cladosporium spp. Stemphyllium*
После термической обработки в микроволновой печи 10 мин. n=8	$2.2x10^{2}$	$1.4x10^{2}$	*A.alternata, Cladosporium spp.*

*состав: тимьян, душица, мята, зизифора, зверобой, бессмертник, липа

**Анализы проведены в трехкратном повторе

***Средние значения степени заспоренности

Род *Alternaria* представлен следующими видами *A. alternata, A. tenuissima,*

A. arborescens. Результаты микологического анализа показали, что основными возбудителями болезни черной пятности листьев, растительных трав в природных условиях являются виды *A. alternata, A. teunissima, A. arborescens*. Колонизация трав видами рода *Alternaria* обычно начинается в полевых условиях. В дальнейшем, в процессе хранения порча растительного сырья протекает довольно быстро и может стать масштабной. Поэтому, присутствие темноокрашенных гифомицетов в растительном сырье следует свести к минимуму, при этом влажность сырья должна поддерживаться на уровне, исключающем рост грибов, в том числе видов рода *Alternaria.*

В таблице 2 представлены результаты по частоте встречаемости мицелиальных грибов из семейства *Dematiacea*, изолированных из образцов сборного растительного сырья при складском хранении в течение 6 месяцев (т-ра 10-15^{0}C, относительная влажность 80%). Согласно (Magan et al.,1984) виды *Alternaria* ответственны за порчу растительного сырья в период хранения, так как способны развиваться при низких температурах. Виды рода *Alternaria,* особенно *A. alternata*, обладает термотолерантностью: рост мицелия происходит в широком диапазоне температур, как правило, от 5 °C до 38 °C, а оптимальный рост обычно наблюдается при температуре от 20 °C до 30 °C. Хотя рост ограничен выше 40 °C, споры и пропагулы указанного вида хорошо адаптированы и не теряют жизнеспособность в жарких и сухих условиях.

В таблице 2 представлены результаты микологического анализа растительного сырья после хранения в течение 6 месяцев, в условиях складского хранения. Условия хранения, сырье хранилось в мешках, при температуре 15-18^{0}C, при относительной влажности воздуха 78%.

Таблица 2 **Результаты микологического анализа растительного сырья после хранения в течение 6 месяцев, в условиях складского хранения**

Образцы	**Рост на среде Чапека Количественное содержание кое/г**	**Виды грибов**
Ziziphora clinopodioides Vayk	$8x10^4$	*A. alternata, A. tenuissima*
Ziziphora clinopodioides Vanadzor	$4x10^4$	*A. alternata, A. tenuissima Cladsporium spp.*
Ziziphora clinopodioides	$4x10^4$	*A. alternata, A. tenuissima*
Thymus kotschyanus	Не обн.	-
Origanum vulgare	$2x10^4$	*A.arborescens A. infectoria, Cladosporium spp.*
Menta longifolia	Не обн.	-
Tilia	$3x10^4$	*A. alternata, A. tenuissima*
Helichysum plicatum	$2x10^4$	*Cl.herbarum*
Hypericum perforatum	$1x10^4$	*A.arborescens A. infectoria, Cladosporium*
Смесь растительных трав	$6x10^4$	*A. alternata, A. tenuissima Cladsporium spp.*

В таблице 3 представлены результаты микологического анализа сухих

готовых к употреблению отдельных видов трав и их смесей после УФ облучения (UV-C, 254нм, 40 мин.) и без облучения.

Таблица 3. **Результаты по сокращению степени заспоренности сухих растительных трав после УФ облучения (UV-C, 254нм, 40 мин.)**

Образцы	Количественное содержание кое/г	Виды грибов
Thymus kotschyanus	50	*A.alternata*
Origanum vulgare	70,20	*A. tenuissima* *Cladsporium spp.*
Menta longifolia	70	*A.alternata*
Ziziphora clinopodioides	$1.4x10^2$; 40	*A. tenuissima* *Cladsporium spp.*
Hypericum perforatum	50; $2x10^2$	*A. infectoria,* *A. tenuissima*
Helichysum plicatum	20; 50	*A. tenuissima* *Cladsporium spp.*
Tilia	30	*A.alternata*
Смеси упакованных травяных чаев, без облучения		
Душица, Мята, Чабрец	$2x10^4$, $5x10^2$	*A.alternata,* *Cladsporium spp*
Мята; липа с мятой, чабрец с душицей, зверобой с бессмертником	$1x10^4$	*Cl. herbarum*

Результаты микологического анализа сухих растительных трав после УФ-облучения в течение 40 мин. показали сокращение степени заспоренности темноокрашенными гифомицетами на 10^3 кое/г и более.

Устойчивость спор темноокрашенных гифомицетов к внешним воздействиям, благодаря их пигментации, позволяет грибам сохранять жизнеспособность после термической обработки, что увеличивает вероятность их присутствия в конечном продукте.

Приготовление настоев или отваров из сухого растительного сырья не гарантирует полную потерю жизнеспособности диаспор токсигенных, термотолерантных микроскопических грибов, к которым относятся виды рода *Alternaria.*

В таблице 4 приведены результаты по определению коэффициента перехода диаспор микромицетов *A. alternata*, *A. tenuissima, A. arborescens* и *Cl. herbarum* из сухого растительного сырья в настой, в процессе термообработки.

Таблица 4 **Вероятность перехода темноокрашенных гифомицетов из сухого растительного сырья в настой при определенных режимах (температура, время) заваривания чая**

Вид гриба	Степень заспоренности смеси растительных трав при 26°С/кое/г	t= 10 мин Т °С=40°С	Коэфф. перехода спор в настой	t= 7 мин Т°С=60°С	Коэфф. перехода спор в настой	t= 5 мин Т°С=80°	Коэфф. перехода спор в настой	t= 2 мин Т°С= 90°С	Коэфф. перехода спор в настой
A. alternata,	$5x10^4$	$3x10^4$	0.6	$7x10^3$	0.014,	50	0.001	2	0.00004
A. tenuissima	$2x10^2$	$2x10^2$	1.0	80	0.4	1	0.005	-	
Cl. herbarum	$4x10^3$	$2x10^3$	0.5	10^3	0.25	30	0.0075	1	0.0025

Учитывая факт высокого распространения темноокрашенных гифомицетов в растительном сырье, используемом для производства растительных чаев и лекарственных препаратов необходимо пересмотреть стандарты на количественное содержание токсигенных микромицетов, в том числе темноокрашенных гифомицетов.

Таким образом, риск загрязнения микотоксинами травяных чаев, требует разработки соответствующих стандартов для лимитирования содержания потенциальных токсигенных плесневых грибов в свежем растительном сырье.

Список литературы

1. Ганнибал Ф.Б., Мониторинг альтернариозов сельскохозяйственных культур и идентификация грибов рода *Alternari*a, Методическое пособие, Санкт-Петербург 2011, с. 72.
2. Sivagnanam K., Komatsu E., Rampitsch Ch, Perreault H., Gräfenhan T., Rapid screening of *Alternaria* mycotoxins using MALDI-TOF mass spectrometry. Journal of the Science of Food and Agriculture, 97:2017, p. 357–361
3. Salotti I., Giorni P., Battilani P. Biology, Ecology, and Epidemiology of Alternaria Species Affecting Tomato: Ground Information for the Development of a Predictive Model. Front. Plant Sci. 2024; p.15
4. Vinogradova S., Kiselev K., Suprun A, An overwiev of the Alternaria Genus: Ecology, Pathogenecity and Importance for Agriculture and Human Helth, J. Fungi 2026, 12, 64
5. Mirsoleymani Z., Mostowfizadeh-Ghalamfarsa R., *Alternaria* species associated with medicinal plants in Fars Province of Iran., Conference: 24th Iranian Plant Protection Congress, 2022, Tehran, Iran, p.582
6. Minaeva, L.P., Aleshkina, A.I., Markova, et.al. Studying the contamination of tea and herbal infusions with mold fungi as potential mycotoxin producers: the first step to risk assessment (Message 1). Health Risk Analysis 1: 2019. 93-102.
7. Lugauskas A., Raudonienė V., Sveistyte L., Toxin producing micromycetes on imported products of plant origin, Ann Agric Environ Med, 2005;12(1):109-18
8. Xing L., Zou L., Luo R., Wang Y. Determination of five Alternaria toxins in wolfberry using modified QuEChERS and ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Food Chemistry. 2020; 311:125975
9. Kiseleva, M.G., Chalyy, Z.A., Sedova, I.B., et.al. 2020. Studying the contamination of tea and herbal infusions with mycotoxins (Message 2). Health Risk Analysis 1: 38-51, 2020.
10. Wu Y.u., Ye J., Xuan Z., et al., Development and validation of a rapid and efficient method for simultaneous determination of mycotoxins in coix seed using one-step extraction and UHPLC-HRMS. Food Additives & Contaminants: Part A. 2021; 38(1):148–159.
11. Gialluisi K., Giovanna Nicoletti M., El Darra N. et al., Occurrence and Levels of Emerging Alternaria Mycotoxins Detected in Spices and Herbs Marketed in Italy, Toxins 2025,

17(11), 552.
12. ГОСТ ISO 21807— 2015. Микробиология пищевой продукции и кормов: определение активности воды, М.,2016, с. 15.
13. Simmons E.G. Alternaria: an Identification Manual. Utrecht, 2007. 775
14. Ellis M. B. Dematiaceos Hyphomycetes. Kew: Common wealth Mycological Institute, 1971. 608 p.
15. Magan N., Cayley G. R., and Lacey J., Effect of water activity and temperature on mycotoxin production by Alternaria alternata in culture and on wheat grain, *Applied and Environmental Microbiology*. 198, 47, no. 5, 1113–1117

ВОЗМОЖНОСТЬ ВЫЯВЛЕНИЯ ОХРАТОКСИНА А В СОКАХ МЕТОДОМ ПОЛЯРИЗАЦИИ ФЛУОРЕСЦЕНЦИИ

Мухаметова Л.И., Колоколова М.К., Еремин С.А.
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова

Микотоксины — низкомолекулярные вторичные метаболиты плесневых грибов, загрязняющие сельскохозяйственное сырье обладают высокой токсичностью для человека. Особую опасность представляет охратоксин А (ОТА), который часто обнаруживается в зерновых, фруктах и продуктах их переработки, включая соки [1,2]. ОТА проявляет нефротоксичность, генотоксичность и иммунотоксичность, классифицирован как возможный канцероген для человека. Хроническое поступление даже низких доз ОТА может снижать уровень дофамина, а также обнаружена корреляция с более ранним началом болезни Паркинсона [3]. В соках (яблочном, виноградном, цитрусовых и др.) ОТА накапливается при использовании заплесневелых плодов, поэтому контроль его содержания — обязательная задача пищевой безопасности [2].

Классические методы определения микотоксинов (тонкослойная хроматография, высокоэффективная жидкостная или газовая хроматография, спектроскопия) точны, но трудоемки и/или требуют дорогостоящего оборудования. Иммунохимические методы (ИФА, иммунохроматография, поляризационный флуоресцентный иммуноанализ (ПФИА)) позволяют проводить скрининг микотоксинов, однако ИФА трудоемок и занимает длительное время, а иммунохроматография дает лишь полуколичественный результат. Гомогенный ПФИА быстр (анализ занимает всего несколько минут) и высокоспецифичен, но требует получения антител к каждому токсину [4]. Поскольку разные грибы продуцируют токсины различной структуры, а в соках возможно присутствие нескольких микотоксинов одновременно, необходим универсальный распознающий реагент.

Известно, что микотоксины эффективно связываются с транспортными белками, например с альбумином [5]. Цель настоящей работы — разработать быстрый количественный метод поляризационного флуоресцентного анализа (ПФА) определения ОТА в соках, используя вместо антител белок (человеческий сывороточный альбумин (ЧСА)).

В работе синтезирован флуоресцентно меченый конъюгат охратоксина А с флуоресцеином (ОТА-ФЛУ). Изучено его взаимодействие с различными белками и ферментами. Максимальное изменение сигнала поляризации флуоресценции наблюдалось при добавлении ЧСА. Кинетика связывания показала, что равновесие достигается достаточно быстро всего за 5 мин, сигнал сохранялся стабильным около 2 ч. В конкурентном формате: при постоянных концентрациях ОТА-ФЛУ и ЧСА и переменной концентрации немеченого ОТА показана, возможность количественного определения ОТА с пределом обнаружения 100 нг/мл. В яблочный сок были добавлены известные концентрации ОТА и показано, что разработанный метод позволяет определять данный микотоксин с процентом открытия от 90 до 120 %. Затем методом ПФА были определены возможные уровни заражения охратоксином А 16 образцов соков, купленных в супермаркете. Однако ни в одном образце не было обнаружено присутствие микотоксинов, что было подтверждено коммерческим иммуноферментным набором для определения охратоксина А (ООО ХЕМА (Россия)).

Проверка связывания ЧСА с другими флуоресцентно меченными микотоксинами (афлатоксин, зеараленон и др.) также показала высокую аффинность, что открывает возможность создания универсального анализа для выявления загрязнения соков различными микотоксинами. Предложенный метод на основе альбумина человека прост, быстр и не требует использования антител, что делает его перспективным для рутинного скрининга соков.

Работа выполнена при финансовой поддержке Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова (проект № 121041500039-*8 «Молекулярный дизайн, структурно-функциональный анализ и регуляция ферментных систем, клеточных структур и бионаноматериалов: основы и приложения в технике, медицине и охране окружающей среды»).*

Список литературы

1. Bryden W.L. Mycotoxin contamination of the feed supply chain: Implications for animal productivity and feed security, Anim. Feed Sci. Technol. 173 (2012) 134–158. DOI: 10.1016/j.anifeedsci.2011.12.014.
2. Asadi M. Determination of ochratoxin A in fruit juice by high-performance liquid chromatography after vortex-assisted emulsification microextraction based on solidification of floating organic drop. Mycotoxin Res. 34(1) (2018)15-20. doi: 10.1007/s12550-017-0294-x.
3. Sava V., Reunova O., Velasquez A., Sanchez-Ramos J., Can low level exposure to ochratoxin-A cause parkinsonism? J. Neurol. Sci. 249 (2006) 68–75. DOI: 10.1016/j.jns.2006.06.006.
4. Mukhametova L.I., Eremin S.A., Fluorescence Polarization Assays for Organic Compounds in Food Safety, Front. Biosci.-Elite 16 (2024) 4. DOI: 10.31083/j.fbe1601004.
5. Rimac H. et al.. Displacement of Drugs from Human Serum Albumin: From Molecular Interactions to Clinical Significance, Curr. Med. Chem. 24 (2017). DOI: 10.2174/0929867324666170202152134.

ИЗУЧЕНИЕ ЗАГРЯЗНЕНИЯ КВАСА МИКОТОКСИНАМИ

Седова И.Б., Чалый З.А., Спиридонова А.Л., Иванова У.В., Тутельян В.А.
ФИЦ питания и биотехнологии, Москва

Квас является наиболее популярным безалкогольным напитком в России (5,1 литра на человека в 2023 году). Традиционная технология изготовления кваса состоит из последовательных этапов: получения солода из зерна и продуктов его переработки; внесения дополнительных ингредиентов (дрожжи, мука, сахар и др.); брожение. При этом использование недоброкачественного зерна, а также технологические особенности производства (повышенная температура и влажность) могут приводить к загрязнению готового к употреблению напитка микотоксинами (МТ), представляющими собой токсичные метаболиты плесневых грибов. В настоящее время их содержание в квасе не регламентируется гигиеническими регламентами, в т.ч. из-за отсутствия релевантных данных о контаминации.

Целью исследования являлось изучение частоты и уровней загрязнения кваса микотоксинами.

Объектами исследований являлись 34 образца кваса, приобретенных в торговой сети Москвы и Московской области. После дегазирования в ультразвуковой бане к пробам добавляли ацетонитрил, подкисленный муравьиной кислотой, и этилацетат; перемешивали на вортексе; встряхивали на шейкере; добавляли хлорид натрия и сульфат аммония и тщательно перемешивали. Экстракт центрифугировали, отбирали супернатант и упаривали досуха. Далее в колбу вносили 1 мл смеси метанол: вода (95: 5 % об.) и перемешивали на вортексе. К 150 мкл полученного раствора добавляли 150 мкл метанола, перемешивали на вортексе и помещали в хроматографическую виалу.

Количественный анализ 32 МТ проводили методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС) в режиме электрораспылительной ионизации при атмосферном давлении и динамического мониторинга выбранных переходов. Система ВЭЖХ (Waters Acquity H-plus) была соединена с тройным квадрупольным масс-спектрометрическим детектором с подогреваемым источником XEVO TQ-XS. В качестве аналитов были выбраны вторичные метаболиты грибов *Fusarium* (дезоксиниваленол (DON), его модифицированная форма – DON -3- глюкозид, фузаренон X, 3- и 15-ацетилдезоксиниваленол, Т-2 триол, фумонизины В1 и В2, токсины НТ-2 и Т-2 (Т-2 и НТ-2), зеараленон, диацетоксискирпенол, неосоланиол, энниатины А и В (ENN A и ENN B), боверицин (BEA)), *Alternaria* (альтернариол и его метиловый эфир, тентоксин (TEN), алтенуен, тенуазоновая кислота (TeA)), *Penicillium* (цитринин (CIT), цитреовиридин, охратоксины А и В (OTA

и ОТВ), микофеноловая кислота (MPA)) и *Aspergillus* (афлатоксины B1, B2, G1 и G2 (AFL B1, AFL B2, AFL G1, AFL G2), стеригматоцистин (STC), циклопиазоновая кислота). Среди них все большее внимание исследователей привлекают эмерджентные МТ: альтернариатоксины, MPA, ENN, CIT, STC и BEA. Разделение аналитов проводили на колонке Waters ACQUITY UPLC HSS-C18, 100×2,1 мм. Подвижные фазы: фаза А: вода – метанол (90–10, % об.); Б: ацетонитрил – метанол (70–30, % об.), обе фазы содержали муравьиную кислоту (0,1 % об.).

В результате проведенных исследований из 32 изученных в образцах кваса МТ были найдены 10: TeA, TEN, ENN B, DON, MPA, HT-2, T-2, OTA, OTB и AFL B2. Наиболее часто (35% проб) в квасе обнаруживали альтернариатоксины TeA и TEN, а также фузариотоксин DON (33% проб) в количестве до 75,3 мкг/л, 0,60 мкг/л и 26,2 мкг/л, соответственно. ENN B был найден в 7 из 34 изученных образцов кваса в количестве от 0,33 до 96,0 мкг/л. В единичных образцах были найдены MPA (1,38 и 1,40 мкг/л), HT-2 (17,8 мкг/л), T-2 (4,1 мкг/л) и ОТВ (0,5 мкг/л); а также в следовых количествах ОТА и AFL B2. Следует отметить, что комбинированное загрязнение МТ было обнаружено в половине исследованных проб кваса. При этом наиболее часто выявляли сочетание TeA и DON с/без TEN и/или ENN B.

Таким образом, впервые в Российской Федерации была изучена загрязненность кваса широким спектром МТ. На основании полученных данных можно сделать заключение об относительно высокой частоте и уровнях контаминации кваса дезоксиниваленолом, эмерджентными МТ (тенуазоновой кислотой и тентоксином, энниатином В). Результаты исследования будут востребованы при оценке релевантного риска МТ для здоровья населения Российской Федерации и научном обосновании соответствующих гигиенических регламентов.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-16-00207. https://rscf.ru/project/25 16-00207.

МИКРОМИЦЕТЫ В ПИЩЕВОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ: БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ И ГИГИЕНИЧЕСКИЕ РИСКИ

Смотрина Ю.В., Шевелева С.А.
ФИЦ питания и биотехнологии, Москва

Введение. Использование технологических микроорганизмов в пищевой промышленности требуют постоянного совершенствования системы гигиенического контроля. Особую актуальность это приобретает для микромицетов, таких как микроскопические мицелиальные грибы и дрожжи. Для синтеза ферментов, органических кислот, витаминов, наращивания биомасс для производства белка и пептидов, включаемых в пищу человека и в корма для животных, чаще всего применяют эти виды микробов. Согласно статистике 50% пищевых ферментных препаратов создано на основе микромицетов, 35% - бактерий и только 15% имеет животное и растительное происхождение [1].

Наиболее востребованными природными микромицетами в пищевой индустрии являются штаммы *Aspergillus niger* (основной продуцент лимонной и койевой кислот, ферментов а-амилазы, химозина, фосфолипазы, липазы, протеазы, фитазы, ксиланазы), *Aspergillus oryzae* (синтез лактазы и амилазы), *Rhizomucor miehei* (выработка молокосвертывающего фермента реннина), *Ashbya gossypii* (производство рибофлавина), *Fusarium oxysporum & venenatum* (производство пантотеновой кислоты и микопротеина). Важно, что получаемые с их помощью ферменты и нутриенты входят в состав самых распространенных в пище человека пищевых продуктов (хлеб, сыры, безлактозные молочные продукты и др.).

Наряду с природными широко используются и штаммы с модифицированным геномом, продуктивность которых повышена путем мутагенеза (с перестройкой кодирующих сайтов на основе собственного генного материала) или генетических рекомбинаций (при встраивании чужеродной ДНК, создании генно-инженерных конструкций и новых трансгенных микроорганизмов). Объемы применения **продуктов** микробного синтеза, полученных с использованием ГММ, неуклонно увеличиваются: сегодня до 90% витаминов, аминокислот для обогащения продуктов, 20% ферментов для сыроделия, 50% ферментов для хлебопекарной, соковой, пивоваренной и др. отраслей производят с использованием ГМ-продуцентов, в том числе микроскопических грибов.

Микромицеты традиционно применяются и как стартовые культуры при ферментации пищевых субстратов. Это *Saccharomyces cerevisiae* для хлебобулочных изделий, напитков брожения, *Kluyveromyces lactis*,

Saccharomyces fragilis, а также *Saccharomyces cerevisiae*, *Torulaspora delbrueckii* и *Kazachstania unispora для* кисломолочных и сквашенных продуктов смешанного брожения, *Penicillium roqueforti* для «голубых» сыров, *Penicillium candidum* - сыровяленых колбас. В азиатской кухне издавна применяют *Aspergillus oryzae* при производстве соевого соуса, саке и мисо. Грибной мицелий сегодня рассматривается и в качестве биоразлагаемой альтернативы синтетическим упаковочным материалам, для снижения пластиковых отходов в окружающей среде.

Результаты. Применение микромицетов в производстве пищевой продукции несет в себе и потенциальные риски, связанные с аллергенностью и микотоксигенностью, влиянием на микробиоту кишечника самих культур и их вторичных метаболитов. Зачастую это обусловлено содержанием посторонних веществ, отличных от целевых молекул или плохой очисткой от продуцента (в случае ферментов или биологически активных веществ), использованием культур нового вида без надлежащей оценки риска на этапе допуска в производство.

Наиболее опасным является воздействие микотоксинов, которое варьируется у человека и животных от желудочно-кишечных дисфункций до повреждения печени и почек, канцерогенеза, неврологических расстройств и иммуносупрессии. Наличие в геноме микромицетов кластеров биосинтеза токсинов (например, патулина, охратоксина А, цитринина, афлатоксинов) указывает на потенциал их продукции при определенных условиях. Однако и отсутствие таких кластеров не исключает альтернативных путей токсинообразовании, активизирующихся у некоторых таксонов при воздействии факторов среды. Это обусловливает необходимость тщательной молекулярной оценки продуцентов на этапе допуска.

Белки, вырабатываемые микромицетами, могут выступать в качестве аллергенов. Контаминация ими пищи индуцирует перекрестные реакции к пищевым антигенам и другим видам плесневых грибов, вызывая развитие заболеваний вне пищеварительной системы. Особенностью микромицетов является и способность накапливать тяжелые металлы из внешней среды, что может создать дополнительный риск для потребителей.

Все эти риски особенно важно учитывать для ГМ-микромицетов как из-за потенциальной нестабильности трансгенов на их основе, так и в силу природной склонности нитчатых грибов и дрожжей к межвидовой гибридизации и генным рекомбинациям из-за спонтанных транспозиций сегментов хромосом и мобильных элементов. Известно и о трансмиссии антимикробной резистентности (АМР) грибам от прокариот, предположительно за счет плазмид [2]. Поэтому важно накапливать знания о генных изменениях микромицетов при контактах с микроорганизмами кишечной флоры и при воздействии пищевых субстратов. Их ДНК, в**страиваемая** в трансгены, не должна кодировать выработку потенциально опасных веществ и АМР, а векторы должны конструироваться так, чтобы исключить вероятность передачи генного материала другим микроорганизмам. Особое внимание следует уделять новому

поколению ГММ по технологиям CRISPR, которое, не имея идентификаторов для выявления редактированных локусов генома, потенциально может стать источником патогенности.

Сегодня в РФ допуск в пищевую индустрию любых ГММ, включая микромицеты, и полученных с их использованием продуктов осуществляется после государственной регистрации в соответствии с порядком, установленным в технических регламентах ЕАЭС (ТР ТС 021/2011, ТР ТС 029/2012), а также в российском национальном законодательстве (Постановление Правительства РФ №35 от 18.01.2023, СанПиН 2.3.2.2340-08, МУК 4.2.2305-07).

Базовыми принципами их экспертизы являются оценка риска каждого отдельного ГММ и продуктов на их основе и направленность на выявление максимального количества потенциальных опасностей. Она включает анализ композиционной эквивалентности, с подтверждением данных разработчика, а также проверку на наличие незаявленных модификаций, способных экспрессироваться под влиянием пищевой матрицы.

Продуценты подвергают микробиологическим и молекулярно-генетическим испытаниям для таксономической идентификации до уровня род/вид/штамм (согласно информации разработчика), оценки стабильности целевых генов и фенотипических характеристик, отсутствия генов АМР, вирулентности, образования токсинов, антимикробных веществ и других вредных вторичных метаболитов посредством ПЦР с соответствующими **праймерами**, последующим секвенированием, рестрикционным или гибридизационным анализом ампликона. Обычно применяют селективные маркеры для плазмид - последовательности АМР, *ori*, ауксотрофные либо сам плазмидный или векторный материал. Для грибных штаммов – также анализ на гены, часто применяемые при их трансформации *hph* (гигромицинфосфотрансферазы), CATs (семейства **хлорамфениколацетилтрансфераз**) и др. Конечные продукты (ферменты, нутриенты) проверяют на отсутствие живых клеток продуцента и его ДНК, ДНК маркерных и векторных генов, анализируют показатели качества и безопасности (отсутствие микотоксинов, антибиотической активности).

При необходимости проводят дополнительные гигиенические испытания, например тестирование аллергенности продуктов на основе ГМ-дрожжей, и технологическую оценку.

На основании результатов комплексной экспертизы документации, микробиологических, молекулярно-генетических и гигиенических исследований, соответствующих декларациям изготовителя, ГМ-продуценты и продукция на их основе признается отвечающей установленным требованиям и подлежит регистрации в ЕАЭС.

В международной практике в недавнее время наметилось ужесточение подходов к оценке безопасности продуктов микробного синтеза. Так, с 2025 г. Европейским агентством по безопасности пищевых продуктов (EFSA) консолидированы ранее разрозненные требования к оценке микроорганизмов, используемых в пищевой цепи. В опубликованном Руководстве [3] предусмотрены новые положения, ключевым среди которых

является необходимость оценки структуры ГММ путем полногеномного секвенирования (ПГС) в сравнении с данными ПГС материнских штаммов и карты генетических манипуляций.

Даны рекомендации по валидации ПЦР методов контроля отсутствия ДНК продуцентов: раскрытие информации о праймерах, условиях амплификации; размер ампликона не более 1000 п.о.; три тестируемые партии продукта с отрицательным, положительным (с ДНК штамма) и внутренним положительным контролем (с ДНК штамма, вносимой в пробу перед экстракций) в каждой; предел обнаружения ≤10 нг/г продукта (обоснован наименьшим уровнем риска горизонтального трансфера генов).

В части низших грибов подходы экспертизы расширены рекомендациями об использовании ПГС для выявления всех кластеров биосинтеза микотоксинов; ПЦР-анализа таксономии по генам рРНК (18S рРНК, 28S рРНК, ITS-регионы), элонгации трансляции (*tef*-1a), ь-тубулина (*ben*A, *tub*2), позволяющим избегать ложнопозитивных результатов; наличии данных о чувствительности продуцентов к антигрибковым препаратам 2-х классов с различными механизмами действия.

EFSA полагает, что эти подходы минимизируют риск контаминации в пищевой цепи и обеспечат систему оценки при надзоре на рынке. Важно, что они приняты во внимание контролирующими органами США и Китая.

В отчете ФАО за 2025 г. «Точная ферментация – с акцентом на безопасность пищевых продуктов» также заострено внимание на ГММ, особенно на выявлении их аллергенности и микробном загрязнении в процессе производства, необходимости внесения в нормативно-правовые базы стран четких определений для безопасного и прозрачного внедрения таких продуктов, как ГМ-белки [4].

Выводы. Развитие безамплификационных способов конструирования ГММ и задача импортозамещения штаммов-продуцентов, стартовых культур, поступавших ранее из стран с налаженной системой оценки данных пищевых ингредиентов, обусловливают ускорение актуализации методов выявления трансгенного материала у микромицетов и в выработанной на их основе продукции, совершенствование процедур экспертизы для оценки безопасности и допуска на рынок в РФ.

Финансирование. Работа выполнена за счет средств субсидии на государственное задание по теме НИР № FGMF-2025-0004.

Список литературы

1. Deckers M. et al. Genetically modified microorganisms for industrial food enzyme production: An overview. Foods. – 2020.–9 (3).-326. DOI: 10.3390/foods9030326.
2. Fabb S.A., Ragoussis J. Yeast artificial chromosome vectors. *Molecular Cell Biology: Human Disease Series.*1995, 5, 104–124.
3. Guidance on the characterisation of microorganisms in support of the risk assessment of products used in the food chain. EFSA Journal.-2025.-23:e9705 DOI: 10.2903/j.efsa.2025.9705.
4. Sturme M. et al. Precision fermentation – with a focus on food safety. Rome, FAO.-2025. DOI: 10.4060/cd4448.

ГОМОГЕННЫЙ АНАЛИЗ АФЛАТОКСИНА B1 НА ОСНОВЕ МОДУЛЯЦИИ ФЛУОРЕСЦЕНЦИИ ПРОИЗВОДНОГО АФЛАТОКСИНА С ФЛУОРЕСЦЕИНОМ ПРИ СВЯЗЫВАНИИ С АНТИТЕЛАМИ

Сотников Д.В., Агапов А.С., Жердев А.В., Дзантиев Б.Б.
Институт биохимии им. А.Н. Баха, ФИЦ Биотехнологии РАН, Москва

Методы иммуноанализа массово применяются для обнаружения широкого круга соединений в средах сложного состава. Проведение анализа в гомогенной фазе значительно упрощает процедуру и уменьшает время получения результата, а также увеличивает точность анализа вследствие небольшого числа манипуляционных стадий. Однако гомогенный иммуноанализ по разнообразию методов сильно уступает гетерогенному в силу ограниченности способов регистрации специфического взаимодействия без разделения реагентов. Среди гомогенных количественных иммуноаналитических метод наибольшее распространение получил поляризационный флуоресцентный иммуноанализ (ПФИА). Метод относительно прост, но его чувствительность ограничена из-за фона; кроме того, поляризационный отклик имеет ограниченный динамический диапазон. При этом известно, что связывание антител с флуоресцентно меченным гаптеном зачастую приводит к модуляции свечения метки - тушению либо, напротив, значительному усилению. Механизмы данных эффектов разнообразны, но с практической точки зрения это означает, что прямое измерение флуоресценции может дать информацию о формировании иммунных комплексов в растворе. В нашей работе мы использовали данный подход для обнаружения в пробах кукурузы афлатоксина B1 – важного токсичного контаминанта сельскохозяйственной пищевой продукции.

Афлатоксин B1 (АФЛ), меченный производным 5-карбоксифлуоресцеина (ФЛУ), получали конъюгацией через мостиковую молекулу О-карбоксиметилоксима. Конъюгаты очищали методом тонкослойной хроматографии. Распознавание меченого афлатоксина антителами подтверждали методом ПФИА. Для флуоресцентного анализа с модуляцией интенсивности свечения метки использовали конкурентную схему. Афлатоксин экстрагировали из перемолотого зерна ацетонитрилом и после фильтрации упаривали при комнатной температуре в 6 раз, затем разбавляли до исходного объема фосфатно-солевым буфером pH 7.4, содержащим 3 нМ моноклональных антител к АФЛ и 5 нМ АФЛ-ФЛУ. Через 10 минут регистрировали флуоресценцию.

При смешивании АФЛ-ФЛУ (5 нМ) с антителами к АФЛ (3 нМ) наблюдалось повышение флуоресценции в 2,3 раза. Таким образом, связанная форма АФЛ-ФЛУ флуоресцирует значительно сильнее свободной. Добавление свободного

АФЛ приводит к восстановлению флуоресценции вплоть до исходных значений. Данный эффект использовали для определения содержания АФЛ в экстрактах кукурузы. Градуировочная зависимость, полученная при анализе искусственно контаминированных проб, показала возможность определения АФЛ до концентраций 0,25 нг/мл, что значительно ниже установленной нормы ПДК 2 ppb. Полнота выявления АФЛ при анализе контаминированных проб составила от 70 до 97%.

Предложенный способ определения афлатоксина отличается методической простотой и высокой чувствительностью. Проведение анализа в гомогенной фазе позволяет сократить время получения результата и устранить стадии разделения связанных и свободных реагентов, делая метод более привлекательным в сравнении с более распространенным иммуноферментным анализом. Измерение флуоресценции, а не ее поляризации, позволяет использовать более простое и дешевое оборудование, чем для метода ПФИА.

Исследование поддержано Российским Научным Фондом (грант № 25-23-00407).

ВЛИЯНИЕ АЛЬТЕРНАРИАТОКСИНОВ НА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ И КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНИТЕТ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VIVO*

Трушина Э.Н., Мустафина О.К., Аксенов И.В.
ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва

Микотоксины, продуцируемые плесневыми грибами рода *Alternaria,* являются пищевыми и кормовыми контаминантами. К альтернариатоксинам, наиболее часто обнаруживаемым в пищевых продуктах и оказывающим негативное воздействие на здоровье человека, относятся: альтернариол (АОН) и его метиловый эфир (АМЕ), тенуазоновая кислота (ТеА). Их обнаруживают в зерновых продуктах, фруктовых соках, винах, растительных маслах, продуктах детского питания и кормах [1]. В 2022 году Европейская комиссия опубликовала рекомендацию, согласно которой предлагается контролировать наличие токсинов *Alternaria* в пищевых продуктах, уделяя особое внимание АОН, АМЕ и ТеА [2]. Имеющиеся в настоящее время данные об иммуномодулирующих эффектах альтернариатоксинов немногочисленны и носят противоречивый характер. Иммунотоксическое действие альтернариатоксинов может иметь решающее значение для развития или обострения имеющихся заболеваний. В последние годы появились данные, свидетельствующие о негативных последствиях воздействия микотоксинов у пациентов с уже существующей дисрегуляцией иммунной системы, включая аллергические и хронические воспалительные заболевания, аутоиммунные

расстройства [3, 4]. В экспериментальном исследовании *in vivo* нами [5] показан провоспалительный эффект внутрижелудочного введения крысам ТеА, как монокомпонента, так и в составе экстракта среды культивирования *Alternaria alternata*. Использованные в работе альтернариатоксины индуцировали системные воспалительные реакции, идентифицированные по возрастанию содержания В-лимфоцитов, ответственных за гуморальный иммунитет, и увеличению уровней в плазме крови провоспалительных, апоптогенных цитокинов: TNF-a, IL-1b, IFN-Y, IL-6, IL-10, IL-2, IL-5, IL-17A и хемокинов MIP-1a и MCP-1.

Поскольку альтернариатоксины представляют собой значимый фактор риска для здоровья населения, необходимо проведение дальнейших исследований иммунотропного воздействия токсичных метаболитов грибов *Alternaria*, а также уточнение дозозависимых эффектов их воздействия с целью минимизации неблагоприятного влияния на здоровье человека и разработки гигиенических регламентов их содержания в пищевых продуктах.

Цель исследования – оценка влияния альтернариатоксинов как факторов риска нарушений иммунитета у крыс в эксперименте *in vivo.*

Материал и методы. Исследование проводили на 40 крысах самцах линии *Wistar* с исходной средней массой тела 106 г. в течение 14 дней. Животные получали сбалансированный полусинтетический корм и очищенную воду (*ad libitum*). Крысам контрольной группы (1-я группа) внутрижелудочно вводили 10% водный раствор этилового спирта (растворитель) в количестве 3 мл/кг массы тела (м.т.); 2-й группы – растворитель со смесью альтернариатоксинов в дозах: ТеА – 0,05 мг/кг м.т., АМЕ – 0,0012 мг/кг м.т., 3-й группы – растворитель со смесью альтернариатоксинов в дозах: ТеА – 0,36 мг/кг м.т., АОН - 0,0003 мг/кг м.т., АМЕ – 0,0015 мг/кг м.т., 4-й группы – растворитель со смесью альтернариатоксинов в дозах: ТеА – 1,55 мг/кг м.т., АОН – 0,0018 мг/кг м.т., АМЕ – 0,0090 мг/кг м.т. Через 20 ч после введения растворов крыс выводили из эксперимента декапитацией с забором образцов крови.

Гематологические исследования проводили на гематологическом анализаторе Coulter ACT TM 5 diff OV (Beckman Coulter, США). В каждом образце цельной периферической крови определяли: количество эритроцитов (RBC), лейкоцитов (WBC), тромбоцитов (PLT), гемоглобин (HGB), гематокрит (HCT), тромбокрит (PCT), средний объем эритроцита (MCV), тромбоцита (MPV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците (MCHC), лейкоцитарную формулу (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, лимфоциты, моноциты).

Экспрессию рецепторов: CD3, CD4, CD8a, CD161, CD45R на лимфоцитах периферической крови крыс исследовали методом прямого иммунофлуоресцентного окрашивания клеток цельной крови с

использованием панели моноклональных антител, коньюгированных с флуоресцентными красителями: CD3-PE, CD4-PE/Cy7, CD8a-FITC, CD161-APC, CD45R-PE производства Elabscience (**КНР)** с последующей детекцией на цитометре проточном DxFLEX (Beckman Coulter, США). Рассчитывали иммунорегуляторный индекс (ИРИ) как соотношение процента лимфоцитов CD4+/CD8+.

Результаты исследований**.**

Таблица 1. **Гематологические показатели (M±m)**

Показатели	**Группы крыс**			
	Контроль (введение растворителя)	Введение ТеА в дозе 0,05 мг/кг м.т.	**Введение ТеА в дозе** 0,36 мг/кг м.т.	Введение ТеА в дозе 1,55 мг/кг м.т.
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
RBC,10^{12}/л	6,34±**0,**13	6,272±**0,**17	6,53±0,14	6,51±0,08
HGB, г/л	121,86±4,21	117,5±6,42	126,44±2,89	124,12±3,51
HCT,%	34,60±1,20	33,13±1,78	35,53±0,79	34,91±0,78
MCV, мкм^3	54,43±1,31	52,83±2,02	54,56±1,17	53,62±0,96
MCH, пг	19,24±0,54	18,72±0,67	19,41±0,51	19,07±0,46
MCHC, г/л	352,43±2,64	354,83±2,61	355,78±3,19	355,12±3,68
WBC, 10^9/л	10,29±1,42	7,30±0,54	9,12±1,06	7,41±0,77
Ne, %	11,53±1,55	11,32±0,89	10,53±1,11	8,92±0,45
EO, %	0,93±0,09	0,58±0,17	1,10±0,19	0,66±0,20
Bas, %	0,73±0,17	0,63±0,07	0,80±0,15	0,80±0,17
Ly, %	81,99±1,95	83,18±1,40	84,46±1,49	86,39±0,94
Mo, %	4,83±0,70	4,28±1,01	3,11±0,41	3,22±0,36
PLT, 10^9/л	937,00±90,15	696,67±109,77	585,67±60,83	591,12±77,39
MPV, мкм^3	6,59±0,07	6,46±0,10	6,61±0,09	6,52±0,07
PCT,%	0,42±0,06	0,47±0,06	0,38±0,04	0,39±0,05

Обозначения: ТеА - тенуазоновая кислота, RBC – количество эритроцитов, HGB – гемоглобин, HCT – гематокрит, MCV – средний объем эритроцита, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците, WBC – количество лейкоцитов, Ne – нейтрофилы, EO – эозинофилы, Bas – базофилы, Ly – лимфоциты, Mo – моноциты, PLT – количество тромбоцитов, MPV – средний объем тромбоцита, PCT – тромбокрит.

Как следует из представленных в таблице данных, характеризующих состояние эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов у экспериментальных

животных, величины исследованных гематологических показателей находятся в пределах физиологической нормы для крыс и не имеют статистически достоверных различий по группам.

Таблица 2. **Показатели клеточного иммунитета (%, M±m)**

Показатели	Группы крыс			
	Контроль (введение растворителя)	Введение ТеА в дозе 0,05 мг/кг м.т.	**Введение ТеА в дозе** 0,36 мг/кг м.т.	Введение ТеА в дозе 1,55 мг/кг м.т.
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
CD45RA+ (В-лимфоциты)	25,54±2,65	25,77±1,68	29,29±2,50	27,29±3,00
CD3+ (Т-лимфоциты)	55,41±2,78	63,04±2,67	59,76±3,46	55,14±5,07
CD3+CD4+ (Т-хелперы)	45,66±2,51	48,84±2,55	47,24±2,15	44,60±4,14
CD3+CD8+ (Т-цитотоксические лимфоциты)	16,89±1,51	16,44±0,93	17,40±1,16	16,77±1,20
CD4+/CD8+ (иммунорегуляторный индекс)	2,77±**0**,23	3,01±**0**,18	2,76±**0**,14	2,69±0,28
CD161+ (NK-клетки)	4,91±**1**,04	3,66±0,36	4,77±0,82	3,19±0,23
CD3+CD161a+ (NKT-клетки)	2,77±**0**,46	2,54±**0**,26	2,47±**0**,29	2,00±0,16

Обозначения: ТеА - тенуазоновая кислота

Результаты исследования клеточного иммунитета, представленные в табл. 2, свидетельствуют об отсутствии статистически достоверной разницы исследованных показателей у крыс контрольной и экспериментальных групп.

Заключение. Результаты исследования гематологического профиля и клеточного иммунитета у крыс самцов линии Wistar на экспериментальной модели *in vivo* свидетельствуют об отсутствии негативного влияния использованных в работе дозировок альтернариатоксинов. Полученные результаты являются частью информационной базы данных для решения задач научного обоснования санитарно-гигиенических нормативов и оценки безопасности пищевых продуктов.

Список литературы

1. Аксенов И.В., Седова И.Б., Чалый З.А, Тутельян В.А. Альтернариатоксины как фактор риска для здоровья населения. Анализ риска здоровью. – 2023. – № 4. – С. 146–157. DOI: 10.21668/health.risk/2023.4.14
2. European Commission Recommendation (EU) 2022/553 of 5 April 2022 on monitoring the presence of Alternaria toxins in food [Электронный ресурс] . Official Journal of the European Union. –2022. – URL: https:.eur-lex.europa.eu/eli/reco/2022/553/oj/eng

3. Kraft S., Buchenauer L., Polte T. Mold, Mycotoxins and a Dysregulated Immune System: A Combination of Concern? . Int. J. Mol. Sci., 2021, vol. 22, no. 22, pp. 12269. DOI: 10.3390/ijms222212269
4. Beerweiler C.C., Masanetz R.K., Schaub B. Asthma and allergic diseases: Cross talk of immune system and environmental factors. Eur. J. Immunol., 2023, vol. 53, no. 6, pp. e2249981. DOI: 10.1002/eji.202249981
5. Трушина Э.Н., Ригер Н.А., Мустафина О.К., Тимонин А.Н., Аксенов И.В., Тутельян В.А. Альтернариатоксины как факторы риска нарушений клеточного иммунитета и дисбаланса цитокинового профиля (на примере экспериментальной модели in vivo) . Анализ риска здоровью. – 2025. – № 3. – С. 104–113. DOI: 10.21668/health.risk/2025.3.11

ЭМБРИОНАЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ КОНЪЮГАТОВ ЗЕАРАЛЕНОНА

Вафин Ф.Р.[1], Семенов Э.И.[1], Мишина Н.Н.[1], Мухарлямова А.З.[1], Сагдеева З.Х.[1], Майорова Е.Н.[1], Макаева В.И.[1]

[1] ФЦ токсикологической, радиационной и биологической безопасности, Казань

Микотоксины, вырабатываемые грибами рода *Fusarium,* представляют собой значимые метаболиты токсигенных видов, широко распространенных по всему миру. Загрязнение зерновых культур ими является неизбежным, поскольку многие виды *Fusarium* выступают в роли патогенов, вызывающих заболевания растений. [1]. Микотоксины *Fusarium* могут вызывать широкий спектр токсических реакций как у животных, так и у людей, включая задержку роста, поражения ротовой полости и желудочно-кишечного тракта, репродуктивные дисфункции, лейкопению у лошадей, отек легких у свиней, а также рвоту и анорексию.

Зеараленон - один из наиболее распространенных микотоксинов, вырабатываемый *Fusarium,* и привлекает все больше внимания из-за проблем с безопасностью и экономических последствий. Он конкурирует с эндогенными гормонами за места связывания рецепторов эстрогена, что приводит к нарушениям репродуктивной функции у животных. Существует все больше доказательств того, что микотоксины *Fusarium* могут вызывать репродуктивную токсичность и нарушения развития - они способны проникать через плаценту в ткани плода, нарушать процессы оплодотворения, развития и транспортировки преимплантационных эмбрионов, а также потенциальное развитие плаценты [2].

В последние годы «замаскированные» микотоксины, образующиеся в результате защитного механизма растений от ксенобиотиков (часто - в пшенице, кукурузе), признаются серьезными загрязняющими факторами из-за их непредсказуемой токсичности и трудновыявляемых свойств. Хоть данная форма и обладает меньшей токсичностью, но в процессе пищеварения

может представлять дополнительный риск для здоровья людей и животных.

Целью данной работы являлось изучение эмбриотоксичности зеараленона и его конъюгированных форм.

В опытах использовали самок крыс породы Wistar, ранее не участвовавшие в исследованиях, возрастом 8 - 10 недель и весом 180 - 200 г, которые прошли двухнедельную адаптацию. К самкам на ночь подсаживали самцов той же породы из расчета 2 самки на одного самца, при этом каждая пара помещалась в отдельную клетку. Самцов использовали только для оплодотворения. Вагинальные мазки от каждой самки крысы отбирали и подвергали микроскопическому исследованию на следующее утро с целью определения эстрального цикла и наличия спермиев. О наступлении беременности судили по обнаружению мужских половых клеток (спермиев) во влагалищных мазках у крыс.

Было сформировано 4 группы по 9 крыс в каждой. Первая группа служила биологическим контролем. Вторая группа получала кристаллический зеараленон в дозе 0,14 мг/кг массы тела внутрижелудочно в виде 0,5% водно-спиртового раствора ежедневно по аналогии с работой [3]. Токсин получен нами по аналогии с работой [4] (Рис. 1.) самки третьей группы получали экстракт партии корма (кукуруза), естественно, загрязненной зеараленоном. Предварительно нами было определено содержание зеараленона по методике, описанной в [5] и были обнаружены конъюгаты зеараленона - сульфаты и гликозиды (Рис. 2.), также исключены другие опасные микотоксины продуцируемые грибами рода *Fusarium* (Т-2 токсин, дезоксиниваленол, фумонизины). Экстракт был разбавлен нами 0,5% водно-спиртового раствором и вводился внутрижелудочно ежедневно в объеме эквивалентной дозе 0,14 мг/кг массы тела, содержание конъюгатов зеараленона - сульфатов и гликозидов суммарно составляло 0,043 мг/кг массы тела. Самки четвертой группы получали экстракт партии корма (пшеница), естественно, загрязненной зеараленоном и его конъюгированными формами. Экстракт был разбавлен нами 0,5% водно-спиртового раствором и вводился внутрижелудочно ежедневно в объеме эквивалентной дозе 0,14 мг/кг массы тела, содержание конъюгатов зеараленона - сульфатов и гликозидов суммарно составляло 0,074 мг/кг массы тела. Животным токсины зеараленон и его конъюгированные формы задавали с 1 по 17 сут беременности.

Обнаружение и количественную оценку токсина и его конъюгированных форм проводили с помощью системы ВЭЖХ-МС/МС состоящей из квадруполь-времяпролетного масс-спектрометрического детектора «Bruker Impact II», оснащенного источником электрораспылительной ионизации (ESI) и жидкостного хроматографа «Dionex UltiMate 3000». Хроматографическое разделение проводили при температуре 35 °С на колонке Zorbax SB-C18

размером 150 × 4,6 мм, с частицами сорбента размером 5 мкм (Agilent, США). Оба элюента подвижной фазы содержали 5 мМ ацетата аммония и состояли из метанола/воды/уксусной кислоты в соотношении 10:89:1 (элюент А) и 97:2:1 (элюент В). В качестве экстрагирующего раствора для извлечения аналитов из матрицы использовали смесь ацетонитрил-вода-уксусная кислота (79:20:1 по объему). Экстракцию проводили в течение 90 мин с помощью шейкера. Далее образцы центрифугировали 2 мин при 3000 об/мин. Супернатант разбавляли смесью ацетонитрил-вода-уксусная кислота (20:79:1 по объему) в соотношении 1 : 1 и вводили в систему ВЭЖХ-МС/МС.

На 20 сут беременности посредством декапитации умерщвляли по 6 крыс из каждой группы для исследований. Каждую матку извлекали, вскрывали и осматривали на наличие и расположение участков резорбции, мест имплантации, а также мертвых или живых плодов. Жизнеспособные плоды извлекали из матки, взвешивали, измеряли длину тела (от макушки до крупа). Критериями оценки эмбриотоксического действия токсикантов служили показатели предимплантационной и постимплантационной гибели эмбрионов, общей эмбриональной смертности.

Результаты изучения влияния зеараленона в отдельности и совместно с его конъюгированными формами на массу тела белых крыс свидетельствуют о том, что прирост живой массы у беременных крыс, получавших зеараленон, был ниже относительно контрольной - на 3,4 %. У крыс, третьей и четвертой групп, данный показатель ниже контроля - на 4,7 и 3,9 %, однако различия не были статистически достоверны

Данные изучения эмбриотоксических свойства зеараленона в отдельности и совместно с его конъюгированными формами свидетельствуют о том, что предимплантационная гибель плодов в группах, получавших зеараленон по сравнению с контрольной, увеличилась на 18,7 % ($p \leq 0,05$), в III и IV группах, получавшие зеараленон с конъюгированными формами-на 35,4 ($p \leq 0,01$) и 93,7 % ($p \leq 0,001$) соответственно.

Постимплантационная гибель плодов во второй группе по сравнению с контролем увеличилась на 46,4 % ($p \leq 0,001$), в третьей-на 63,9 % ($p \leq 0,001$), в четвертой - в 2,16 раза ($p \leq 0,001$).

Увеличение эмбриональной смертности по сравнению с контролем наблюдалось у плодов второй группы – 33,1% ($p \leq 0,01$), в третьей группе наблюдалось увеличение - на 50,4 % ($p \leq 0,001$). Существенное повышение эмбриональной смертности плодов происходило в четвертой группе – на 92,2 % ($p \leq 0,001$).

Краниокаудальный размер плода в группах, получавших зеараленон, по сравнению с контролем сократился - на 1,7 %. В группах, получавший зеараленон с конъюгированными формами этот показатель уменьшился на

3,3 и 5,9 % (p≤ 0,05) соответствеенно.

Наблюдалось также уменьшение массы плода в опытных группах по сравнению с контрольной. Незначительно она уменьшилась в группе, получавшей раздельно только зеараленон – 1,02 %. В третьей и четвертой группах уменьшение массы плода по сравнению с контрольной группы составил 4,8 и 5,4 % (p≤ 0,05) соответственно.

Как следует из представленных данных, наличие конъюгированных форм зеараленона усиливает эмбриотоксическое действие самого зеараленона. Ранее исследователи обнаруживали взаимоусиление влияния микотоксинов [3], однако в данном случае, вероятно, имеет место быть не сколько взаимоусиление, а скорее дополнение, за счет освобождения в желудочно – кишечном тракте животных лиганда (зеараленона) из конъюгированнгой формы и согласуется с данными работы [5]. В результате, животные фактически получают большую дозу чистого токсина в отличии от расчетной. Однако затруднительно говорить о соотношении высвобожденного зеараленона. Данный вопрос требует дополнительного изучения.

Наличие конъюгированных форм зеараленона усиливает эмбриотоксическое действие самого зеараленона. В настоящее время «замаскированные» формы не рассматривается ни в одном нормативном акте или руководстве и поэтому его часто не учитывают при анализе, что приводит к недооценке реального вреда. Проблема требует дополнительного изучения действия «замаскированных» форм зеараленона на репродуктивную функцию у животных.

Список литературы

1. Гагкаева Т. Ю. Значительные изменения в классификации грибов рода Fusarium. Успехи медицинской микологии. 2023; 25: 54-59.
2. Кондакова И.А., Левин В.И., Льгова И.П., Антошина О.А. Теоретическое обоснование мероприятий по профилактике и борьбе с микотоксинами, возникающими в процессе жизнедеятельности микрофлоры зерновой. Рязань : Рязанский государственный агротехнологический университет им. П.А. Костычева, 2019. – 161 с.
3. Валиуллин Л. Р., Лодвигов Э.Ю. Эмбриотоксическое действие зеараленона и Т-2 токсина при их раздельном и сочетанном применении. Ветеринарный врач. – 2008;5: 10-12.
4. Semenov E.I., Mishina N.N., Saitov V.R. et al. Effect Of Bee Brood And Zeolite On Broiler Chickens Exposed By Mycotoxin T-2. Natural Volatiles and Essential Oils. – 2021;8(4): 3520-3531.
5. M. Sulyok, R. Krska, R. Schuhmacher. liquid chromatography/tandem mass spectrometric multi-mycotoxin method for the quantification of 87 analytes and its application to semi-quantitative screening of moldy food samples. Analytical and Bioanalytical Chemistry. – 2007;389: 1505–1523.

Глава VII

АЛЛЕРГИЯ И ИММУНОПАТОЛОГИЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ГРИБАМИ

DOI: 10. 14427/amm.2026.xxviii.07

АНАЛИЗ СПЕКТРА IgE-АНТИТЕЛ ПРОТИВ ДРОЖЖЕВЫХ ГРИБОВ *MALASSEZIA SYMPODIALIS* В СЫВОРОТКАХ КРОВИ АТОПИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК КЛЮЧЕВЫХ АЛЛЕРГЕННЫХ МОЛЕКУЛ

Ахапкина И.Г.
НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва

Введение. *Malassezia sympodialis* – относится к липофильным дрожжевым грибам, поэтому часто выявляется в качестве комменсального микроорганизма микробиома кожных покровов и слизистых человека. Полагают, что по частоте встречаемости названный вид дрожжей занимает третье место после *M. globosa* и *M. restricta* [1]. В случаях иммунной недостаточности *M. sympodialis* может демонстрировать условно-патогенные свойства и мицелиальный рост, обусловливая воспалительные и инфекционные заболевания кожи, также отмечены системные инфекции, в частности, инфекции кровотока (инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи) [2]. Однако, на основании метагеномных данных была выдвинута гипотеза о защитном механизме колонизации кожных покровов *M. sympodialis* против колонизации или инвазии кожи другими более патогенными грибами [3]. В настоящее время известно 10 аллергенных молекул *M. sympodialis* - Mala s 1, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13. Метод молекулярной диагностики позволяет выявить в сыворотках крови пациентов специфические IgE-Ат к трем аллергенным молекулам *M. sympodialis* - Mala s 5, Mala s 6, Mala s 11. Mala s 5 – белок с молекулярной массой 18 kDa, функциональные свойства которого еще не установлены, однако 24% пациентов с диагнозом атопическая экзема демонстрировали наличие IgE-Ат против rMala s 5 [4]. Белок Mala s 6 – это фермент пептидил-пролила, относится к семейству циклофилинов, которые присутствуют как в клетках эукариот, так и прокариот. Mala s 6 является пан-аллергеном. Mala s 11 является марганцевой супероксиддисмутазой (MnSOD), обладающей высокой степенью гомологии первичной структуры с аналогичными ферментами, например, *Alternaria alternata* (Alt a 14), *Aspergillus fumigatus* (Asp f 6), *Homo sapiens* (hMnSOD) [5,6]. Выявление у атопических пациентов IgE-Ат против Mala s 6 и Mala s 11 представляет особый интерес в связи с высокой степенью перекрестной реактивности названных антигенов *M. sympodialis* с аналогичными эндогенными молекулами человека. Такие характеристики названных антигенов важны для изучения патофизиологического эффекта комменсальных микроорганизмов на человека, в частности, провоцирование аутоиммунных реакций, которые лежат в основе многих тяжелых заболеваний.

Цель. Анализ спектра IgE-Ат против *M. sympodialis* в сыворотках крови людей с атопическим диагнозом и функциональных характеристик аллергенных молекул.

Материалы и методы. В сыворотках крови 510 атопических больных в возрасте 3-80 лет (I группа:169 человек в возрасте 3-18 лет, из них 95 мальчиков, 74 девочки; II группа: 341 человек в возрасте 19-80 лет, из них

171 женщина, 170 мужчин) определяли наличие IgE-Ат против аллергенных молекул микроскопических грибов (Mala s 11, Mala s 5, Mala s 6 и др.) при помощи диагностикума ALEX² (AllergyExplorer 2, MacroArrayDX (MADx), Австрия). Согласно рекомендациям производителя концентрацию IgE-Ат ниже 0,3 kUA/L полагали отрицательным результатом; концентрацию IgE-Ат в пределах 0,3 – 1 kUA/L относили к низкому уровню сенсибилизации; концентрацию IgE-Ат в пределах 1 – 5 kUA/L относили к умеренному уровню сенсибилизации; концентрацию IgE-Ат в пределах 5 – 15 kUA/L относили к высокому уровню сенсибилизации; концентрацию IgE-антител более 15 kUA/L относили к очень высокому уровню сенсибилизации.

Результаты. В сыворотках крови 25 человек (4,9%) были обнаружены IgE-Ат против аллергенных молекул *M. sympodialis*. Выявлены IgE-Ат против Mala s 5, Mala s 6, Mala s 11 у 1, 19, 8 человек (4%, 76%, 32%, n=25) соответственно. Причем, за исключением двух случаев, выявленная сенсибилизация к *M. sympodialis* относилась к высокому и очень высокому уровням согласно рекомендациям производителя диагностикума. Частота выявления IgE-Ат против отдельных аллергенных компонентов *M. sympodialis* и их сочетаний с аллергенными молекулами *A. alternata и A. fumigatus* в разных возрастных группах представлена в таблице.

Таблица 1 **Частота выявления IgE-Ат против отдельных аллергенных компонентови их сочетаний.**

Аллергенные молекулы	Общее количество случаев сенсибилизации	Количество случаев сенсибилизации			
		I группа		II группа	
		девочки	мальчики	женщины	мужчины
Mala s 5	1	-	-	1	-
Mala s 6	12	4	2	4	2
Mala s 11	2	-	-	1	1
Mala s 6 + Mala s 11	2	-	-	-	2
Mala s 11 +Asp f 6	3	-		2	1
Mala s 6 + Alt a 1	3	-	1	1	1
Mala s 6 + Mala s 11 + Alt a 1	1	-	-	-	1
Mala s 6 + Alt a 1 + Alt a 6	1	-	1	-	-

Обсуждение. Настоящее исследование показало, что 48% случаев гиперчувствительности к *M. sympodialis* обусловлено аллергенной молекулой Mala s 6 и 28% случаев обусловлено Mala s 6 в комплексе с другими аллергенами. Можно выделить некоторые процессы, в которых участвуют циклофилины: воспаление, аутоиммунные реакции, иммуномодуляция, транспортировка белков, регуляция репликации вирусов, кальцификация крупных сосудов, метастазирование и др. Участники микробиома кожи *M. sympodialis* являются постоянными источниками циклофилина Mala s 6, способного также постоянно негативно воздействовать на макроорганизм вследствие известных перекрестных реакций с человеческими циклофилинами.

Поэтому, возможно, следует более широко смотреть на выявление IgE-Ат против Mala s 6. Например, учитывать вероятное развитие патологических процессов сердечно-сосудистой системы, психоневрологических заболеваний, злокачественных образований и др., особенно у возрастных пациентов. Выявление специфических IgE-Ат против комплекса Mala s 6 + Alt a 1 скорее указывает на тяжелую форму атопического дерматита, ринита, бронхиальной астмы. Можно отметить, что выявление IgE-Ат против Alt a 6, причем в высоких концентрациях, как в текущем исследовании, также может указывать на параллельное развитие аутоиммунных и аллергических реакций. Alt a 6 относится к суперсемейству эволюционно-связанных ферментов - энолаз, участвующих в одинаковых биохимических реакциях. Поэтому высокая концентрация специфических антител к этому ферменту может указывать на некоторую стадию канцерогенеза, обусловленную перекрестной реактивностью внешних и внутренних антигенов или мимикрию эпитопов. Сенсибилизация только к Mala s 11 была выявлена в 8% случаев и в комплексе с другими антигенами в 24% случаев. Полагают, что гиперчувствительность к Mala s 11 чаще обусловливает атопический и себорейный дерматиты, аллергический ринит или риноконъюнктивит. Следует отметить, что hMnSOD может выступать в качестве аутоаллергена у пациентов с гиперчувствительностью к Mala s 11 и аллергическим или аутоиммунным энцефалитами. Выявление одновременно IgE-Ат против Mala s 6 и Mala s 11 безусловно характеризует наличие атопического заболевания, причем эндогенный фермент, в свою очередь, может также активировать специфический аллергический иммунный ответ путем молекулярной мимикрии. Аналогичные рассуждения можно провести и относительно выявления в сыворотке крови пациента одновременно IgE-Ат против Mala s 6, Mala s 11 и Alt a 1. 3 человека (12%, n=25) продемонстрировали гиперчувствительность одновременно к Mala s 11 и Asp f 6, являющихся антигенами разных родов грибов. Вероятно, выявление такого комплекса следует рассматривать не только с точки зрения установления микоаллергоза или контроля возможности развития аллергоаспергиллеза (Asp f 6), но и различных проявлений аутоиммунных реакций, которые могут являться следствием гомологии аминокислотных последовательностей Mala s 11 и hMnSOD. Также такой результат может указывать на более тяжелое течение основного заболевания.

Заключение. Сенсибилизация к *M. sympodialis* среди атопических пациентов, в основном, соответствует высокому и очень высокому уровням согласно рекомендациям производителя использованного диагностикума. По частоте случаев выявления специфических IgE-Ат аллергенные молекулы можно расположить в следующем ряду по убыванию: Mala s 6, Mala s 11, Mala s 5. При интерпретации результатов молекулярной диагностики гиперчувствительности пациентов к *M. sympodialis* необходимо учитывать структурные и функциональные характеристики аллергенных молекул, а именно гомологию первичных структур аллергенов и эндогенных ферментов,

наличие общих эпитопов, что обусловливает способность тех и других провоцировать аутоиммунные и аллергические реакции.

Список литературы

1. Wu G., Zhao H., Li C. et al. Genus-wide comparative genomics of *Malassezia* delineates its phylogeny, physiology, and niche adaptation on human skin. PLoS Genet. 2015; 11 e1005614.
2. Aguirre C., Euliarte C., Finquelievich J., Sosa M. de los A., Giusiano G. Fungemia and interstitial lung compromise caused by *Malassezia sympodialis* in a pediatric patient. Rev. Iberoam. Micol. 2015; 32:118–121.
3. Jo J.H., Deming C., Kennedy E.A. et al. Diverse human skin fungal communities in children converge in adulthood. J. Invest. Dermatol. 2016; 136: 2356–2363.
1. DOI:10.1016/j.jid.2016.05.130
4. Gabriel M.F., Postigo I., Gutiérrez-Rodríguez A. Characterization of Alternaria alternata manganese-dependent superoxide dismutase, a cross-reactive allergen homologue to Asp f 6. Immunobiology. 2015; 220(7):851-858.
5. Vilhelmsson M., Glaser A.G., Martinez D.B. et al. Mutational analysis of amino acid residues involved in IgE-binding to the *Malassezia sympodialis* allergen Mala s 11.. 2008. 46 (2), 294-303.

РОЛЬ КОНТАМИНАЦИИ КОЖИ ГРИБАМИ РОДА *CANDIDA SPP.* В ОБОСТРЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ВЗРОСЛЫХ

Кандалова О.В.[1], Елистратова И.В.[2,3]

1 –Российский университет медицины МЗ РФ

2 –ГВКГ войск национальной гвардии РФ, Балашиха

3 – НИИ общей патологии и патофизиологии», Москва.

Атопический дерматит (АД) – это хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кожи, в патогенезе которого играют роль множество факторов: генетических, иммунных и др., а также нарушение микрофлоры кожных покровов. Изменение микобиома кожи считается провоцирующим фактором развития АД. Наличие в коже грибов рода *Candida* влияет на течение АД.

В некоторых работах показано, что грибы рода *Candida* отсутствуют на коже здоровых лиц, однако, в других работах их выявляют. Методом ПЦР показано, что в коже здоровых людей *Candida* отсутствовала, тогда как около 11% пациентов с АД имели контаминацию кожи грибами рода *Candida* (*Candida albicans* ~5,21%, *Candida parapsilosis* ~3,79%) [1]. Методом стандартных фенотипических тестов и ПЦР-секвенирования внутренних транскрибируемых спейсеров (ITS) 1 и 2 в кластере рДНК выявлено, что у пациентов с АД наличие грибковых патогенов имеется в 74% случаев (плесневые грибы из окружающей среды, а также дрожжи *Rhodotorula spp., Candida spp., Malassezia spp*. и *Naganishia albida*), тогда как у здоровых лиц микофлора выявлена в 28%. Совпадение результатов ПЦР-секвенирования

и фенотипирования составило 68,6%. В 34% случаев у пациентов с АД состав микофлоры резко отличался от здоровых лиц, при этом преобладали грибы родов *Cladosporium, Malassezia, Candida, Diplodia, Saccharomyces, Penicillium и Aspergillus* [2]. По другим данным в контроле – 0%, у пациентов с АД – 47,5% случаев обнаружения грибов, чаще всего *Rhodotorula mucilaginosa* и *Candida parapsilosis.* Пол, возраст и национальность влияли на состав микобиоты кожи, с возрастом вероятность выявления грибов возрастала. Наибольшая степень колонизации наблюдалась в шейной области (12,5%) [3].

Согласно более ранним работам, различия между пациентами с АД и здоровыми лицами в отношении колонизации кожи и полости рта грибами рода *Candida* не носят столь существенных различий: при АД *Candida albicans* выделена из кожи и полости рта у 31% пациентов, а в норме – у 12%. Выделенные грибы идентифицировали с использованием последовательности домена D1/D2 гена 26S рРНК [4]. Анализ больших субъединиц D1/D2 грибов с использованием библиотеки клонов рРНК выявил 58 видов и семь неизвестных филотипов в образцах чешуек кожи лица пациентов с АД и здоровых лиц. В образцах пациентов с АД обнаружены *Malassezia* (63–86%), *Candida albicans*, *Cryptococcus diffluens* и *Cryptococcus liquefaciens*, *Cladosporium spp. и Toxicocladosporium irritans*. На коже здоровых людей были обнаружены многие патогенные грибы, включая *Candida guilliermondii, Trichosporon asahii*, *Alternaria alternata и Aureobasidium pullulans*. Состав микобиоты зависел от тяжести течения АД .

Микофлора играет роль аллергенов и вызывает сенсибилизацию организма человека. У пациентов с АД частота сенсибилизации к одному аллергену была ~11,73%, частота полисенсибилизации ~47,79%. С возрастом резко возрастает процент сенсибилизации к *Candida albicans*. С помощью мультиплексного анализа проанализировали характер сенсибилизации к *Candida albicans* и результаты сравнили с данными секвенирования ДНК (ITS1). Сенсибилизация к *Candida albicans* повышена у пациентов с АД по сравнению с контролем и более выражена по мере увеличения тяжести заболевания АД и индекса SCORAD [5]. У пациентов с тяжелой формой АД резко повышался процент *Candida spp.* на фоне снижения процента грибов *Malassezia spp*. При АД установлена положительная корреляция между сенсибилизацией к *Candida*. и колонизацией кожи *Staphylococcus aureus*.

В исследовании, проведенном в США на почти 8 млн граждан, показано, что в 22% случаев уровень специфических sIgE на 1 грибковый аллерген был более 0,10 кЕд/л, в 13,7% случаев повышены sIgE на 2 и более грибковых аллергена, самыми высокие результаты были для *Candida albicans* (18,6%), *Alternaria alternata* (16,6%), *Stemphylium herbarum* (14,9%) и *Aspergillus fumigatus* (14,2%). *Cladosporium herbarum* (11,1%), *Penicillium chrysogenum* (10,7%). Независимыми факторами риска наличия положительного sIgE на все виды грибов были мужской пол, возраст до 19 лет, заболевание АД или астмой [6].

Считается, что специфическая сенсибилизация к грибковым аллергенам играет решающую роль в патогенезе АД. Частота сенсибилизации к специфическим IgE к грибам рода *Candida* составила 81,2%, за ней следуют Aspergillus (69,2%) и Penicillium (63,2%). Логистическая регрессия показала, что изолированный АД тесно связан с сенсибилизацией к Candida [отношение шансов (ОШ) 10,45, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,37-45,9]. Была проведена оценка тяжести АД, сенсибилизации *к Malassezia sympodialis, Candida albicans,* энтеротоксинам *Staphylococcus aureus* и *Dermatophagoides pteronyssinus* у взрослых пациентов. При АД сенсибилизация IgE к комбинации *Candida albicans* и клещевых антигенов связана с более тяжелым течением АД и более высокими уровнями общего IgE и IL-18. У пациентов с АД, имеющих сенсибилизацию IgE к нескольким микробным антигенам, заболевание протекало тяжелее, чем у пациентов без сенсибилизации IgE к микробным антигенам [7].

Современные методы лечения АД дупилумабом (антитела к IL-4Ra) и циклоспорином А (ингибитор кальциневрина) оказывают влияние на состав микобиоты кожи пациентов, что может вызывать повышенную сенсибилизацию к антигенам грибов. С помощью метагеномного анализа ITS1 обнаружено 89 видов грибов. До лечения выявлены *Malassezia* (81,3%), *Aspergillus* (3,7%) и *Trametes* (1,1%), а после лечения – *Malassezia* (87,3%), *Aspergillus* (1,9%) и *Candida* (1,7%) [8]. После применения дупилумаба, а затем тезепелумаба, у ряда пациентов развивалась тяжелая форма периорального кандидоза. В ряде клинических публикаций было показано, что применение топических средств, смягчающих кожу, снижает уровень контаминации кожи грибами рода *Candida*.

Что касается механизма патогенного воздействия грибов *Candida* на клетки кожи, то имеются многочисленные работы по их влиянию на иммунитет, в том числе, на Th9 клетки. При АД *Candida* активирует клетки Лангерганса, что опосредовано вызывает приток эозинофилов и стимулирует Th17-ответ. Также, показано, что *Candida albicans* секретирует аспартилпротеазы (Sap4-6), которые в кератиноцитах активирует сигнальный путь MyD88 и индуцирует секрецию IL-1b. Это повышает активность матриксной металлопротеиназы-9 и вызывает нарушение барьерной функции кожи. Эти результаты показывают связь между контаминацией кожи грибами и нарушением эпидермального барьера [9].

При АД *Candida albicans* усиливает взаимодействии малых внеклеточных везикул (мВВ), секретируемых кератиноцитами, с дендритными клетками. Поглощение мВВ зависит, в частности, от экспрессии гликозильных остатков на их поверхности и их распознавание через pattern recognition receptors (PRRs). *Candida albicans* секретирует ряд ферментов, которые взаимодействуют с ферментами гликозилирования, которые, в свою очередь, могут влиять на экспрессию гликозильных остатков мВВ [10].

Генетическое типирование полиморфизма маннозосвязывающего лектина

(является частью природного иммунитета и влияет на защиту от микробов) у пациентов с АД показало, что при низкой экспрессии гена в 75% выявлена сенсибилизация к *Candida albicans*, тогда как при высокой экспрессии этого гена – только в 33,3% [11].

Таким образом, контаминация кожи пациентов с АД грибами рода *Candida* приводит к изменению секретируемых компонентов клеток, что, в свою очередь, оказывает влияние на межклеточные взаимодействия в коже и приводит к активации протеолитических ферментов и нарушению барьерной функции кожи. Одновременно сенсибилизация к антигенам грибов обусловливает повышение степени тяжести АД.

Список литературы

1. Choi Y., Park K., Han H., Lee M., Seo S. Comparative analysis of cutaneous fungi in atopic dermatitis patients and healthy individuals. Ann. Dermatol. 2022; 34(2):118-124.
2. Zychowska M., Bakuła Z., Decewicz P. et al. The skin mycobiome of patients with atopic dermatitis and healthy volunteers: A case-control study. Exp. Dermatol. 2025; 34(3):e70085.
3. Vial I., Voidaleski M., Lameira R. et al. Molecular analysis of cutaneous yeast isolates in the mycobiota of children with atopic dermatitis. Med. Mycol. 2024; 62(9):myae090.
4. Javad G., Taheri Sarvtin M., Hedayati M., Hajheydari Z., Yazdani J., Shokohi T. Evaluation of *Candida* colonization and specific humoral responses against *Candida albicans* in patients with atopic dermatitis. Biomed. Res. Int. 2015; 2015:849206.
5. Storz L., Schmid B., Bosshard P., Schmid-Grendelmeier P., Brüggen M., Lang C. Decreased skin colonization with *Malassezia spp*. and increased skin colonization with *Candida spp.* in patients with severe atopic dermatitis. Front. Med. (Lausanne). 2024; 11:1353784.
6. Kwong K., Robinson M., Sullivan A., Letovsky S., Liu A., Valcour A. Fungal allergen sensitization: Prevalence, risk factors, and geographic variation in the United States. J. Allergy Clin. Immunol. 2023; 152(6):1658-1668.
7. Sonesson A., Bartosik J., Christiansen J. et al. Sensitization to skin-associated microorganisms in adult patients with atopic dermatitis is of importance for disease severity. Acta Derm. Venereol. 2013; 93(3):340-5.
8. Koike Y., Morisaki H., Motooka D., Matsumoto M., Takenaka M., Murota H.. Postauricular skin mycobiome profiles in atopic dermatitis treated with Dupilumab or Cyclosporine A: A descriptive case series. J. Dermatol. 2026; 53(3):430-436.
9. Wang J., Gow N., Brewer M. *Candida albicans* enhances protease activity and activates MyD88-dependent IL-1b production in human keratinocytes. Mycoses. 2025; 68(11):e70133.
10. Kobiela A., Frackowiak J., Biernacka A. et al. Exposure of keratinocytes to *Candida albicans* in the context of atopic *milieu* induces changes in the surface glycosylation pattern of small extracellular vesicles to enhance their propensity to interact with inhibitory siglec receptors. Front. Immunol. 2022; 13:884530.
11. Belfrage E., Jinnestål C., Jönsen A. et al. Role of mannose-binding lectin and association with microbial sensitization in a cohort of patients with atopic dermatitis. Acta Derm. Venereol. 2023; 103:adv2405.

ПОИСК НОВЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ АНТИГЕНОВ *ASPERGILLUS FUMIGATUS*

Лебедин Ю.С.[1], Антропова А.Б.[1,2], Колоколова М.К.[1,3], Шутова А.С.[4], Иванова А.Е.[3,4]

[1] ООО «ХЕМА», Москва
[2] НИИВС им. И.И.Мечникова, Москва
[3] МГУ имени М.В.Ломоносова, Москва
[4] ИПЭЭ им. А.Н.Северцова РАН, Москва

Аспергиллезы различной локализации не теряют своей актуальности [1]. Одним из наиболее значимых возбудителей во всем мире является *Aspergillus fumigatus* [2]. Оперативное выявление возбудителя необходимо для таргетной терапии. Среди комплекса диагностических методов применяют выявление галактоманнанового антигена с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Однако галактоманнан не обладает высокой специфичностью, его продукция характерна для целого ряда грибов и бактерий. Он также может присутствовать в пищевых продуктах, что влечет за собой ложноположительные результаты. Быстрое (несколько часов) определение высокоспецифичных антигенов *A. fumigatus* методом ИФА может существенно дополнить имеющий арсенал методов и повысить оперативность и качество диагностики аспергиллеза.

Цель – найти антигены, специфичные для *A. fumigatus*, проследить динамику их выработки в культуре, а также сравнить с динамикой содержания галактоманнана.

Лабораторных мышей иммунизировали экстрактом культур *A. fumigatus*. Были получены моноклональные антитела, из которых выбрали четыре клона, показавшие наиболее высокую специфичность. Полученные клоны были специфичны к двум антигенам, которым мы присвоили условные обозначения FA и FB. Электрофорез антигенов FA и FB проводили в денатурирующих условиях в ПААГ. Перекрестные реакции с другими видами рода *Aspergillus* оценивали методом «сэндвич» ИФА.

Изучение динамики антигенов FA, FB и галактоманнана проводили следующим образом. Было отобрано 20 изолятов *A. fumigatus*: 10 сапротрофных и 10 клинических. Микромицеты культивировали в жидкой среде Чапека в течение 12 дней. Начальная концентрация составляла 10^2 спор/100 мл среды. Пробы культуральной жидкости отбирали дважды в день каждые 18 и 6 часов. Культивирование проводили при +25°С и +37°С. В качестве контроля отбирали пробы жидкой среды Чапека. Пробы замораживали при -20°С для дальнейшего анализа методом ИФА. Антигены FA и FB выявляли с помощью тест-систем лабораторного приготовления, результаты выражали в мкг/мл.

Галактоманнановый антиген выявляли с помощью тест-системы «GalMAg-ИФА» (ООО «ХЕМА», Москва), результаты выражали в единицах индекса позитивности (ИП), который рассчитывали как отношение оптической плотности (ОП) образца к среднему значению ОП контрольной пробы порогового значения. Показатель ИП менее 0.9 считали отрицательным, более 1.1 - положительным, диапазон от 0.9 до 1.1 - неопределенным.

Были сконструированы ИФА тест-системы сэндвич-типа для выявления двух антигенов *A. fumigatus* в различных образцах. Перекрестные реакции с другими видами рода *Aspergillus* выявлены не были. Установлено, что антигены FA и FB представляют собой белки с молекулярной массой в диапазоне 120 -150 кДа, FA обладает ферментативной активностью.

При культивировании на жидкой питательной среде Чапека динамика антигенов FA и FB у сапротрофных и клинических изолятов имела схожий профиль. Их концентрация начинала нарастать после 66 часов от начала культивирования. FA достигал у разных сапротрофных штаммов 1,7 - 7,6 мкг/мл и у разных клинических штаммов - 4,3 - 6,8 мкг/мл; FB - 0,4 - 4 мкг/мл и 0,1 - 3,5 мкг/мл у сапротрофных и клинических изолятов соответственно. Концентрация обоих антигенов была выше при +37°C, чем при +25°C. При этом концентрация антигена FA значительно превосходила таковую FB.

Профили динамики галактоманнана, как и в предыдущем случае, были схожи у сапротрофных и клинических штаммов, но имели некоторые отличия от динамики FA и FB. Позитивные результаты на галактоманнановый антиген были зарегистрированы уже через 18-24 часа после начала культивирования и достигали максимума на уровне 9 ИП к 72-120 часам у разных штаммов, после чего концентрация начинала несколько снижаться и к концу культивирования была на уровне от 2 до 7 ИП у разных штаммов.

Таким образом, найдены антигены, которые можно рассматривать в качестве кандидатов для диагностики аспергиллезов, вызванных *A. fumigatus*. Для антигена FA характерна более высокая концентрация, чем для антигена FB, что делает FA более перспективным для использования в качестве маркера аспергиллеза.

Находка высокоспецифичных антигенов *A. fumigatus* открывает перспективы создания и внедрения в практику видоспецифичных тест-систем для выявления наиболее распространенных возбудителей особо опасных микозов.

Список литературы

1. Herrera S., Magyar U., Husain S. Invasive aspergillosis in the current era. // Infect Dis Clin North Am. 2025. 39(1S):e33-e60. doi: 10.1016/j.idc.2025.01.002.
2. Kordana N., Johnson A., Quinn K., Obar J.J., Cramer R.A. Recent developments in *Aspergillus fumigatus* research: diversity, drugs, and disease. // Microbiol Mol Biol Rev. 2025. 89(1):e0001123. doi: 10.1128/mmbr.00011-23.

СИНЕРГИЗМ СПАРЕННЫХ БАКТЕРИАЛЬНО-ГРИБКОВЫХ СИМБИОТИЧЕСКИХ КОМПАРТМЕНТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Лисовская С.А.[1,2,3], Хисматулина И.М.[1], Мукминова М.М.[1], Бильдюк Е.В.[4], Садыкова Ф.Г.[4], Хайрутдинова Р.Р.[4]

[1] *Казанский ГМУ МЗ РФ*

[2] *Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора,*

[3] *Казанский (Приволжский) федеральный университет*

[4] *Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер*

Казань

Колонизация кожи здорового человека в основном осуществляется бактериальными группами. К преобладающим родам, колонизирующим кожу, относятся *Staphylococcus, Cutibacterium, Corynebacterium, Micrococcus* и *Acinetobacter*. При возникновении атопического дерматита (АД) нарушается микробное равновесие, что приводит к состоянию функционального дисбиоза. Недавние исследования демонстрируют, что кожный дисбиоз является критическим фактором в патогенезе АД. В кожной микробиоте происходят серьезные изменения, снижается биоразнообразие видов, что способствует формированию новых микробных компартментов. Отмечается увеличение относительной численности видов *Staphylococcus*, особенно *S. aureus* и *S. epidermidis*, а также снижение численности видов *Cutibacterium* у пациентов с атопическим дерматитом, особенно с тяжелой формой заболевания [1]. Многие исследователи подчеркивают наличие г*рибов рода Candida, Debaryomyces* , *Aureobasidium* и *Penicillium* у пациентов с тяжелой формой атопического дерматита [2,3]. Важность изучения взаимодействия **спаренных бактериально-грибковых симбиотических компартментов** в патогенезе атопического дерматита имеет особое значение так как пациенты с АД часто сенсибилизированы к *Malassezia* spp., наиболее распространенному грибу на коже человека. По этой причине необходимо детально исследовать изменения в микробиоте кожи. Поскольку, появляются предпосылки для развития вторичных инфекционных процессов, вызванных условно-патогенной флорой, в том числе и мокобиотой, что требует корректировки для эффективности лечения.

Целью исследования являлось проведение корреляционного анализа микробиологических показателей условно-патогенной микробиоты в микробиоценозе поверхности кожи у пациентов с атопическим дерматитом.

Обследовано 57 пациентов, составляющие взрослое население, в возрасте от 18 до 45 лет. Все пациенты обследованы в период обострения заболевания. Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и

в соответствии с этическими нормами. На каждого пациента заполнялась индивидуальная регистрационная карта. Микробиологическое исследование поверхности кожи проводилось классическими микробиологическими методами, выделение чистой культуры на элективных и дифференциально-диагностических средах и идентификация видов микроорганизмов по общепринятым биохимическим и ферментативным свойствам. Идентификацию грибов осуществляли с помощью коммерческой тест-системы: «Auxacolor 2» (Bio-Rad). Для исключения возможной транзиторной контаминации мицелиальными грибами, пациенты, у которых при первичном посеве в 1-2 повторениях были выделены мицелиальные грибы, были приглашены на вторичный (повторный) забор и посев биоматериала через 5-7 дней.

В ходе исследования выявлен полимикробный состав микробиоты кожи пациентов АД. В общей структуре инфицирования кожных покровов пациентов, зарегистрированы различные виды бактерий и грибов. Удельный вес бактериальной микрофлоры составил более 2/3 от числа выделенных культур микроорганизмов. Причем подавляющее большинство было представлено грамположительными кокками (76 %). Среди бактериальных агентов наиболее часто выявлялись: *S. aureus* (56,7%), S. epidermidis (39,2%), *S. saprophiticus* (16%), *Streptococcus spp.* (14%), *Enterococcus faecalis* (6%). Стоит отметить, что у пациентов с АД в 43% образцов с кожи присутствовали микромицеты, где основным представителем являлся дрожжевой грибок *C. albicans* (частота встречаемости в микробиологических посевах составила - 28%). Процент встречаемости видов *non-albicans* составил 12%. Стоит отметить присутствие в редких случаях в микологических посевах микромицетов относящихся к следующим родам: *Trichophyton spp., Aspergillus spp., Fusarium spp., Exophiala spp.* Среди грибково-бактериальных **компартментов** наиболее часто формировалась ассоциации *S. aureus* и *C. albicans*. Причем, течение АД у пациентов с колонизацией кожных покровов данной ассоциацией характеризовалось устойчивостью к проводимой традиционной терапии и непрерывно-рецидивирующим течением данного заболевания.

Список литературы

1. Okamoto H, Nakamura Y. Dysbiosis in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis. J Dermatol. 2026; V.53 (3): 388-398. doi: 10.1111/1346-8138.70191
2. Schmid B, Künstner A, Fähnrich A, Bersuch E, Schmid-Grendelmeier P, Busch H, Glatz M, Bosshard PP. Dysbiosis of skin microbiota with increased fungal diversity is associated with severity of disease in atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022; V.36, №10, p:1811-1819. doi: 10.1111/jdv.18347
3. Galletti J., Negri M., Grassi F.L. et al. Fusarium spp. is able to grow and invade healthy human nails as a single source of nutrients.. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2015. V 34, p.: 1767–1772. DOI:10.1007/s10096-015-2410-1

ДИАГНОСТИКА ГРИБКОВОЙ АЛЛЕРГИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Манина И.В.
Институт Аллергологии и Клинической Иммунологии, Москва

Человеческий организм – чрезвычайно сложная экосистема, находящаяся в постоянном иммунном взаимодействии с внешней средой. При оценочном разнообразии грибов в 600000–1 миллион видов, нельзя исключить IgE-опосредованную сенсибилизацию к молекулам любого из них. На данный момент в официальной базе данных Всемирной организации здравоохранения/IUIS зарегистрировано 113 грибковых аллергенов, происходящих от 30 различных видов грибов, охватывающих 42 семейства аллергенов. В микробиоме кожи было идентифицировано 14 различных аллергенов *Malassezia*, все они происходят от трех разных видов грибов Malassezia — M. furfur, M. sympodialis и M. globosa [1].

Грибковые споры как компонент биологического загрязнения воздуха, могут вызывать аллергические симптомы. Для оценки воздействия аллергенов измеряют концентрации спор Alternaria spp. и Cladosporium spp. Их самые высокие концентрации были связаны с притоком воздуха с пахотных земель [2]. В качестве респираторных аллергенов, грибки-микроорганизмы принимают участие при формировании хронических ринитов, синуситов, бронхиальной астмы, дерматитов [3].

Аллергены Alternaria Alta1 опосредует перекрестную аллергию между Alternaria alternata и Hypsizygus marmoreus. Таким образом опята, приготовленные в пищу, могут вызывать анафилаксию у пациентов с аллергией на плесень [4]. Доказано, что дефицит железа у пациентов активирует иммунный ответ на Alternaria, повышая экспрессию аллергенного димерного белка Alt a 1, тогда как его связанная с железом тетрамерная форма не вызывает иммунного ответа и предотвращает развитие аллергии [5].

Aspergillus fumigatus вызывает аллергический бронхолегочный аспергиллез. При исследовании сенсибилизации пациентов к нативным и рекомбинантным аллергенам A. Fumigatus выявили 18 аллергенных белков. Среди них два известных аллергена (Asp-f12 и Asp-f22) и три предполагаемых аллергена (Hsp70, Hsp88, Hsp70) продемонстрировали перекрестную реактивность с аллергенами других грибов. Анализ эпитопов in silico выявил 9 специфических для A. fumigatus B-клеточных и 4 Т-клеточных эпитопа с антигенным потенциалом [6].

В Индии до 51% пациентов с Бронхиальной астмой были сенсибилизированы к одному или нескольким грибковым антигенам [7].

На территории РФ диагностика аллергических заболеваний базируется на действующих клинических рекомендациях [8]. Алгоритм диагностики включает сбор жалоб, анамнеза и осмотр. К обязательным аллергологическим методам исследования относят проведение специфического кожного тестирования у аллерголога, к дополнительным — провокационные тесты и

определение специфических IgE и/или IgG4.

Методы кожного тестирования *in vivo*: прик-тесты, скарификационные тесты, аппликационные тесты, внутрикожные тесты. Для проведения используются стандартные серийные аллергены, содержащие 10 000 единиц белкового азота (protein nitrogen unit, PNU) в 1 мл.

Противопоказаниями являются: обострение и декомпенсация любых заболеваний; острые инфекционные заболевания; первичные иммунодефицитные состояния; развитие анафилактического шока при проведении кожного тестирования в анамнезе; злокачественные новообразования; психические заболевания. При проведении кожных тестов возможны ложноположительные результаты, причинами которых являются неправильные дозы аллергенов, технические ошибки, дермографизм. Однако в широкой клинической практике наличие диагностикумов имеет ограниченный характер и/или может отсутствовать во многих аллергологических кабинетах.

Основными показаниями к определению специфических IgE в сыворотке являются ранний детский возраст; высокая степень сенсибилизации; непрерывно рецидивирующее течение заболевания; невозможность отмены антигистаминных препаратов; поливалентная сенсибилизация; резко измененная реактивность кожи; ложноположительный или ложноотрицательный результат при кожном тестировании; уртикарный дермографизм. Для проведения лабораторных тестов необходим выбор лаборатории, использующей современные методы с точностью от 0,1 кЕд/л для выявления аллергических реакций, начиная с 1-го класса значимости [9].

Для определения специфических IgE применяют иммуноферментный анализ, иммунохемилюминесцентный анализ, ImmunoCAP, иммуноблот и другие методики, в т.ч. российские [9,10]. Определяют IgE к аллергенам грибков вида: Alternaria alternata, Alternaria tenuis,Penicillum tardum, Penicillum natatum, Penicillum chris,Clad. herbarum, Asper. fumigatus, Asper. niger, Asper. Flavus, Rhiz.nigricans, Fusarium oxyspora, Mucor acemosus, Mucor pusillus, Neurospora sitophila, Helminthosporium halodes, Cand. ***a***lbicans, Candida kruzei, Candida maltoza, Candida skotti, Candida utilis. ***H***а достоверность результатов влияет используемая тест-система, которая может иметь невысокую чувствительность и специфичность.

Компонентная (молекулярная) диагностика используется для картирования сенсибилизации пациента с применением нативных или рекомбинантных молекул вместо экстрактов аллергенов. Этот метод используется при расхождении данных анамнеза, результатов кожных проб, результатов определения IgE к аллергенам, при наличии указаний на пищевую анафилаксию, перекрестную пищевую аллергию и при неэффективности аллерген специфической иммунотерапии [11].

Сейчас к диагностики в пределах РФ возможны следующие молекулярные

аллергокомпоненты: д**ля** Alternaria alternata (Alt a 1 (семейства белков Alt a 1-Family, кислый гликопротеин), Alt a 6 (семейства белков Enolase), для Aspergillus fumigatus (Asp f 1 (семейства белков Mitogillin Family), Asp f 3 (семейства белков Peroxysomal Protein), Asp f 4, Asp f 6 (семейства белков Mn SuperoxidDismutase), для Cladosporium herbarum (Cla h, Cla h 8 (семейства белков Short Chain Dehydrogenase), для Penicilium chrysogenum (Pen ch), для Malassezia sympodialis (Mala s 5, Mala s 6 (семейства белков Cyclophilin), Mala s 11 (семейство белков Mn SuperoxidDismutase), для Saccharomyces cerevisiae (Sac c).

Аппаратура и реактивы для проведения молекулярной аллергокомпонентной диагностики наукоемкие и финансово затратные [12]. Для российского рынка с 2024 года переориентирован и применяется аллергочип ProAllergy.

Учитывая хроническое течение процесса и IgE-зависимый вариант иммунного воспаления, в мировой практике активно разрабатываются и успешно применяются методы аллерген специфической иммунотерапии грибковыми аллергенами [13]. Однако на территории РФ зарегистрированных препаратов на настоящий момент нет.

Точная и быстрая диагностика грибковой сенсибилизации важна для своевременного назначения симптоматической и этиопатогномоничной терапии пациентов.

Список литературы

1. Hu HS, Luo WT, Zh**e**ng PY, Sun BQ. Diagnosis of allergen components in fungi and microbial communities: patient sensitization characteristics and main sensitizing proteins. 2024 May 6;58(5):711-718. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112150-20240304-00179. PMID: 38715514.
2. Sobieraj K, Wieczorek O, Delikta M, Stawrakakis K, Grewling Ł et al. Airborne Alternaria and Cladosporium spores at ground level: Influence of land use and harvesting activity. Environ Pollut. 2026 Apr 15;395:127822. doi: 10.1016/j.envpol.2026.127822. Epub 2026 Feb 13. PMID: 41692267.
3. Li C, Li Y, Xu Y, Wei Y, Zh., et al [Clinical characteristics and therapeutic insights of pediatric allergic fungal rhinosinusitis]. Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2026 Feb;40(2):182-187. Chinese. doi: 10.13201/j.issn.2096-7993.2026.02.013.
4. Ru Y, Li J, Yi X, Li L, Xu Y, et al. Case Report of Anaphylaxis Induced by Mushroom (*Hypsizygus marmoreus*) in a Mold-Allergic Patient. J Asthma Allergy. 2025 Dec 20;18:1841-1845. doi: 10.2147/JAA.S559995. PMID: 41450873; PMCID: PMC12731242.
5. Fakhimahmadi A, Hufnagl K, Hasanaj I, Szepannek N, Hofstetter G, et al. Iron-Dependent allergenicity of Alt a 1: A link between fungal nutritional immunity and allergic sensitization. Mucosal Immunol. 2026 Feb;19(1):1613-1623. doi: 10.1016/j.mucimm.2025.11.006. Epub 2025 Nov 13. PMID: 41240976.
6. Koundal P, Manhas S, Aman S, Haque S, Singh B, et al. Pathogen-specific IgE-reactive cytosolic allergenic epitopes of Aspergillus fumigatus for immunodiagnostic/immunotherapeutic applications against allergic aspergillosis. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2026 Jan 15;25(1):7. doi: 10.1186/s12941-025-00846-z. PMID: 41540426; PMCID: PMC12882445.
7. Deka S, Sindhwani G, Kalita D, Gupta P, Saikia H. Prevalence and spectrum of fungal

sensitization in bronchial asthma: Insights from Northern India. Indian J Med Microbiol. 2025 Nov-Dec;58:100945. doi: 10.1016/j.ijmmb.2025.100945. Epub 2025 Aug 27. PMID: 40882757.
8. Sousa-Pinto B, Bousquet J, Vieira RJ, Schünemann HJ, Zuberbier T, et al. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA)-EAACI Guidelines-2024-2025 Revision: Part I-Guidelines on Intranasal Treatments. Allergy. 2026 Apr;81(4):954-976. doi: 10.1111/all.70131. Epub 2025 Dec 1. PMID: 41324154; PMCID: PMC13040648.
9. Рыбникова Е.А., Федоскова Т.Г., Продеус А.П. Лабораторная диагностика аллергии в повседневной практике врача: практическое руководство. М.: Практическая медицина; 2019.
10. Рыбникова Е.А., Продеус А.П., Федоскова Т.Г. Современные подходы к лабораторной диагностике аллергии — в помощь практикующему врачу. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(1):43-49. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-43-49
11. https://pediatrhelp.ru/klinicheskie-rekomendaczii/allergologiya-i-immunologiya/atopicheskij-dermatit-kr-2024/#chapter-3
12. Silimavicius L, Packi K, Cerniauskiene M, Griguola L. Comparison of multiplex arrays: AllergyChip and Alex2. IgE detection for inhalant allergens. Asian Pac J Allergy Immunol. 2026 Mar 14. doi: 10.12932/AP-040625-2088. Epub ahead of print. PMID: 41832750
13. Torres-Borrego J, Marín López LP, Castañeda-Mendieta R, Burgos AM. Effectiveness and safety of immunotherapy with a mixture of polymerized allergen extracts of *Alternaria alternata* and *olea europaea* in children. Allergol Immunopathol (Madr). 2026 Jan 1;54(1):139-144. doi: 10.15586/aei.v54i1.1499. PMID: 41510932

МИКОЛОГИЧЕСКАЯ СЕКРЕЦИЯ **И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ КОСМЕТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕДУР: КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ**

Платонова Д.В., Юцковский А.Д.
КПЮ, РМАНПО, Москва

Оказание косметологической помощи населению значительно возросло, за счет расширения применения аппаратных и инъекционных методов. Что увеличило число обращаемости пациентов. Так в «Клинике профессора Юцковской» в 2025 году отмечен рост обращаемости мужчин на 20%, а женщин на 35%, среди них большой процент пациентов, страдающих хроническими дерматозами в период ремиссии, в связи с этим появилась необходимость коррекции оказания помощи таким пациентам.

Чаще всего по данным нашей клиники это: атопический дерматит, хроническая экзема, розацеа, псориаз. В отношении этих пациентов нами разработаны протоколы по ведению таких пациентов с учетом особенностей наличия дерматологических заболеваний.

Однако, мы не нашли данных в литературе о возможности влияния микотической инфекции при оказании косметологических услуг. При этом роль микотической сенсибилизации в развитии аллергических реакций доказана, и наши клинические исследования ведутся в этом направлении.

В течение года мы наблюдали группу из 75 пациентов, которые получали, не только косметологическую помощь, но и проходили лечение различных

микозов кожи и ногтей, подтвержденных клинически и лабораторно. В результате выявлено повышение процента аллергизации на различные косметологические процедуры.

Однако, в сравнении с пациентами, прошедшими антимикотическое лечение аллергизации не наблюдалось. Полученные результаты наблюдений, позволяют нам обратить особое внимание на комплексный подход к пациенту с микотической инфекцией, получающего косметологическую помощь. Исследование в данном направлении будет продолжено.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ МИКОГЕННОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ

Желтикова Т.М., Ахапкина И.Г., Антропова А.Б.

НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

Сенсибилизация к аллергенам грибов имеет широкое географическое распространение. Однако частота выявления IgE антител (IgE-aT) невысока. Так, среди общей популяции жителей разных стран IgE-aT выявляют у 1-5%. Сенсибилизация у больных с аллергическими реакциями варьирует от 3 до 29%, а среди больных бронхиальной астмой – от 4 до 45% [1-4]. Однако диагностика сенсибилизации к мицелиальным и дрожжевым грибам до сих пор вызывает затруднения. Ранее диагностику проводили с помощью нативных, природных аллергенов грибов. При этом в тестах in vivo или in vitro использовали растворы, полученные экстрагированием грибных культур (как споры, так и мицелий) в буферных растворах с последующей очисткой экстракта (различное фильтрование, хроматография и т.д.). Это имело свои достоинства и недостатки. Достоинством было относительно простое производство. К тому же в экстракте находились все аллергенные компоненты грибов в своей природной биохимической структуре и конфигурации. Однако при этом в экстрактах помимо аллергенов находились и другие биологически активные вещества и, например, микотоксины. Таким образом, в связи со сложностями производства и стандартизацией аллергенных экстрактов грибов существует насущная потребность использования молекулярной диагностики.

Начиная с конца 20 века, в научной литературе постоянно появляются сообщения об открытии, характеристике и синтезе все новых аллергенных молекул, в том числе и грибов. К современным достижениям, несомненно, относится разработка мультиплексных диагностикумов, когда на одном микрочипе одномоментно выявляют до 300 аллергенов и аллергенных молекул [5, 6]. Особый интерес представляет выявление IgE-aT к аллергенным молекулам грибов и дрожжей, сенсибилизация к которым является прогностическим признаком развития тяжелого течения бронхиальной

астмы и атопического дерматита [7-9]. Однако молекулярные технологии имеют высокую стоимость, необходимо дорогостоящее оборудование и реагенты. Рекомбинантные молекулы по своей третичной и четвертичной структуре могут отличаться от природных молекул. Кроме того, из огромного разнообразия видов грибов наиболее изучены аллергенные свойства только у 4 видов: *Alternaria alternata, Cladosporium herbarum, Aspergillus fumigatus* и *Penicillium chrysogenum.* В Международной базе аллергенов (Allergen Nomenclature, http://allergen.org/search.php, 2026) представлены 120 аллергенных молекул мицелиальных грибов и дрожжей: 95 аллергенных молекул Ascomycota, 23 – Basidiomycota и 2 молекулы Mucoromycota. В настоящее время для диагностики доступны только 7 молекул мицелиальных грибов: Alt a 1, Alt a 6, Cla h 8, Asp f 1, 3, 4, 6, которые являются белками различных семейств (табл.1). Выявление IgE-аТ к этим молекулам имеет большое клиническое значение. Так, присутствие у пациента IgE-аТ к Alt a 1, 6, Cla h 8 свидетельствуют о возможности проведения аллерген специфической иммунотерапии (АСИТ) и высокой степени вероятности ее положительного эффекта. Кроме того, сенсибилизация к Alt a 1 рассматривается как фактор риска развития тяжелой формы бронхиальной астмы [1, 2, 4]. Выявление IgE антител к Asp f 1, 3, 4, 6 помогает при дифференциальной диагностике бронхо-легочного аспергиллеза (БЛА) [1, 2].

Цель исследования. Оценить паттерны IgE-сенсибилизации у пациентов с аллергическими заболеваниями с использованием рекомбинантных молекул мицелиальных грибов.

Материалы и методы. Сыворотки крови 760 пациентов с атопией были исследованы в диагностикуме ALEX^2 (Allergy Explorer 2, MacroArrayDX (MADx), Австрия) для выявления IgE–аТ к 3 видам мицелиальных грибов (*Alternaria alternata, Cladosporium herbarum, Aspergillus fumigatus*) и их 7 аллергенным молекулам: 4 молекулы *Aspergillus fumigatus* (Asp f 1, 3, 4, 6); 2 - *Alternaria alternata* (Alt a 1, 6) и 1 - *Cladosporium herbarum* (Cla h 8) (табл.1). Положительными считали результаты, где концентрация IgE–аТ превышала 0,3 kU_A/L.

Таблица 1 **Аллергенные молекулы мицелиальных грибов**

Вид	Номенклатура молекул	Биохимическая структура	Молекулярный вес (кДа)	Клиническое значение
Alternaria alternata	Alt a 1	Кислый гликопротеин	15.3/16.4	Мажорный
	Alt a 6	Энолаза	45	Минорный
Aspergillus fumigatus	Asp f 1	Семейство митоглинов	18	Мажорный для БЛА
	Asp f 3	Пероксисомальный белок (редоксин)	19	Мажорный для БЛА
	Asp f 4	Белок с неизвестной функцией	30	Мажорный для БЛА
	Asp f 6	Супероксиддисмутаза Mn	26,5	Мажорный для БЛА
Cladosporium herbarum	Cla h 8	Маннитол дегидрогеназа	29	Минорный

Результаты. В 15,3% сывороток крови (116 из 760 пациентов) были выявлены IgE-aT к одному или нескольким видам микромицетов. Частота выявления IgE-aT к нативным аллергенам грибов была невысока, сопоставима с данными по другим странам [1-4, 10] и составляла 13,1% пациентов к *Alternaria alternata,* 5,6% - к *Aspergillus fumigatus* и 6,7% - к *Cladosporium herbarum.* В этих же сыворотках выявляли IgE-aT к 7 аллергенным молекулам. Частота выявления IgE-aT к отдельным аллергенным молекулам варьировала от 0,1% к Asp f 1 до 8,2% к Alt a 1 (рис.1).

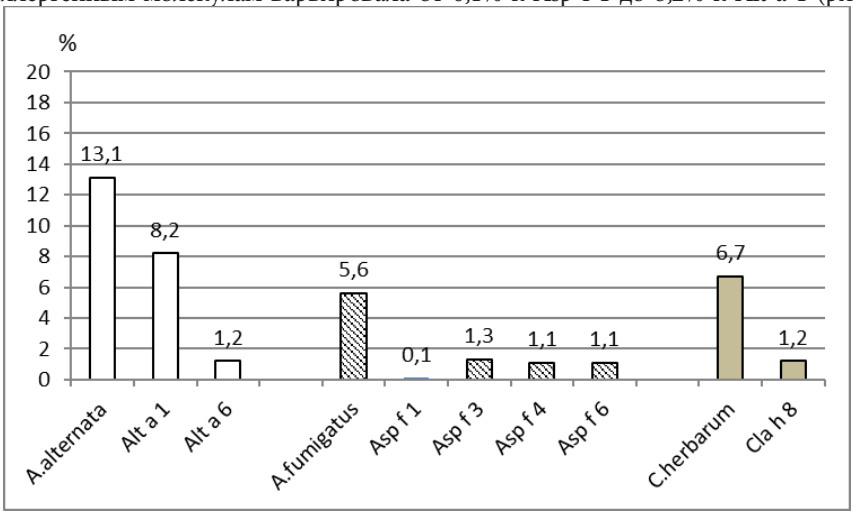


Рисунок 1. Частота выявления (%) IgE-aT

Средняя концентрация IgE-aT к микромицетам была невысокой и варьировала от 0,3 до 2,18 kU_A/L. Максимальной концентрации достигали IgE-aT к *Alternaria alternata* (Alt a 1) – 60,18 kU_A/L.

Заключение. Таким образом, особенностью сенсибилизации к микромицетам у пациентов Москвы и Московской области является невысокая (15,3%) частота выявления IgE-aT к аллергенным экстрактам грибов и еще более редкое выявление IgE-aT к отдельным молекулам (0,1-8,2%), что сопоставимо с данными по разным странам [1-4, 10]. Однако, сенсибилизация к мицелиальным грибам является прогностическим критерием более тяжелого течения аллергических заболеваний и, в первую очередь, бронхиальной астмы. Использование молекул *Aspergillus fumigatus* улучшает дифференциальную диагностику БЛА. В этой связи анализ паттернов сенсибилизации к аллергенным молекулам микромицетов позволит улучшить диагностику, лечение и прогноз течения аллергических заболеваний.

Список литературы

1. Dramburg S., Hilger C., Santos A.F., et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide 2.0.. Pediatr Allergy Immunol. 2023. Vol. 34, Suppl 28. P. e13854. doi: 10.1111/pai.13854.
2. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27 Suppl 23:1-250. doi: 10.1111/pai.12563.
3. Forkel S, Beutner C, Schröder SS, et al. Sensitisation against Fungi in Patients with Airway Allergies over 20 Years in Germany. International Archives of Allergy and Immunology. 2021;182:515–23. doi:10.1159/000512230.
4. Hernandez-Ramirez G, Barber D, Tome-Amat J, et al. Alternaria as an Inducer of Allergic Sensitisation. J Fungi (Basel) 2021. doi:10.3390/jof7100838.
5. Heffler E, Puggioni F, Peveri S, et al. Extended IgE profile based on an allergen macroarray: a novel tool for precision medicine in allergy diagnosis. World Allergy Organization Journal. 2018; 11:1–7. doi: 10.1186/s40413-018-0186-3
6. Kleine-Tebbe J, Matricardi PM, Hamilton RG. Allergy work-up including component-resolved diagnosis: how to make allergen-specific immunotherapy more specific. Immunol Allergy Clin N AM. 2016; 36:191–203. doi: 10.1016/j.iac.2015.08.012.
7. Fungal Allergen and Mold Allergy Diagnosis: Role and Relevance of *Alternaria alternata* Alt a 1 Protein Family. J Fungi (Basel) 2022 Mar 9;8(3):277, doi: 10.3390/jof8030277.
8. Atopy and Multisensitizations in Specific IgE Microarrays and Their Impact on Severe Asthma. Life (Basel) 2022 Sep 29;12(10):1520. doi: 10.3390/life12101520.
9. Atopic Dermatitis and Sensitisation to Molecular Components of *Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus*, and *Malassezia*-Results of Allergy Explorer ALEX^2. J Fungi (Basel). 2021 Mar 4;7(3):183. doi: 10.3390/jof7030183.
10. Canonica G.W., Ansotegui IJ, Pawankar R, et al. A WAO—ARIA—GA^{2}LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J.* 2013;6:1–16. doi: 10.1186/1939-4551-6-17

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ

А
Аветисян Л.Р. — 179
Автономова А.В.— 219, 240
Агапов А.С.— 304
Агеев Н.В.— 48, 210
Азам В.В.— 59, 73
Азнабаева Л.М.— 223
Акромов А.Р.— 58
Аксенов И.В.— 305
Александрова Н.А.— 212
Алимова Д.Д.— 172
Алимухамедова Ю.А.— 34
Алишева М.Т.— 156
Антропова А.Б.— 321, 329
Аншина В.А.— 71
Арзуманян В.Г.— 44
Аристова Д.О.— 4
Архипов И.А.— 279
Асланлы А.Г.— 214
Афиногенова А.Г.— 267
Ахапкина И.Г.— 314, 329
Ахметшин Б.С.— 257
Ахтямов А.Ф.— 4

Б
Бадалян С.М.— 237
Базаев В.Т.—61
Базикян Э.А.—270
Байракова А.Л.—14
Барышникова Н.В.—6
Безбог В.О.—64, 66
Белахов В.В.—226
Бембеева Б.О.—25
Бильдюк Е.В.—323
Бирин М.С.—124
Биткина О.А.—20
Ботова У.А.—23
Буркин А.А.—281
Бурова С.А.—175

В
Васильева Е.Г.—117
Вафин Ф.Р.—309
Вебер Е.Е.—276
Волкинд А.К.—31
Волкова С.В.—141
Воробьева Н.В.—54
Воронцова Ю.М.—93

Г
Габасова М.К.—70, 103, 115, 132
Гаджиева С.В.— 158
Гамаев Х.Л.—206
Гарибян Н.Г.—237
Гармаев Д.А.—179
Герасимова А.А.—235
Главатских В.В.—240
Гокоева В.А.—59, 73
Гонтарева Н.В.—10, 161
Грамматикова Н.Э.— 274
Григорьев П.А.— 134
Григорян К.М.— 291
Гришаева К.А.—137
Гроза Н.В.—269
ГузенокК.Ю. —124
Гурбанова С.Ф.—158, 164
Гурбо Т.О.—48

Д
Дергилев М.Н.—167
Джавадов Д.А.—188, 191
Джусупгалиева М.Х.—70, 103, 115, 132

Дзантиев Б.Б.—304
Дмитриева В.В.—188, 191
Домнин М.В.—214
Дунайцев И.А.—230

Е
Елистратова И.В.—317
Еремин С.А.—288, 296
Ефанова Е.Н.—71
Ефимова О.Г.—17, 248
Ефременко Е.Н.—214, 253

Ж
Жаркова О.А.—276
Желтикова Т.М.—329
Жердев А.В.—304
Жеребятьева О.О.—223
Жиглецова С.К.—230
Жумабекова А.Ж.—132

З
Заборова В.А.—109
Завриев С.К.—279
Загайнова А.В.—219
Заславская М.И.—20
Захарова А.В.—25
Звягинцева К.Б.—121
Зубков В.В.—25

И
Ибрагимхалилова Э.Д.—84
Иванова А.Е.—321
Иванова Л.В.—141
Иванова У.В.—285, 298
Иванова Ю.А.—64, 66
Игнатова Н.И.—124
Илесова Н.Н.—34
Ипполитов Е.В.—137
Исаева Е.Л.—25
Ишков Ю.Н. —276

К
Кабазиева Г.Ш.—70
Кабикова О.Ф.—179
Кадомцева А.В.—212
Калебина Т.С.—4
Калмантаев Т.А.—230
Каменева О.А.—134
Кандалова О.В.—317
Капустина В.В.—75
Каражас Н.В.—179
Карпова О.А.—80
Касенова О.В.—70
Касихина Е.И.—70, 103, 115, 132
Кистенева Л.Б.—179
Киселева И.А.—248
Клыкова М.В.—230
Ключникова Д.Е.—90
Кобаидзе Л.М.—61
Козель Ю.Ю.—188, 191
Козлова Н.С.—167
Козюк О.В.—188, 191
Колбина М.С.—93
Колодязная В.А.—226
Колоколова М.К.—296, 321
Кольцова И.В.—179
Комарова А.Н.—80
Кононенко Г.П.—281
Корниенко М.Н.—179
Корсун Е.В.—248
Корюкина Е.Б.—95
Косякова К.Г.—133
Кравченко Е.С.—219
Красильникова Е.Н.—186
Краснопольская Л.М.—219, 240
Крог-Йенсен О.А.—25
Крупник А.Б.—75
Кулько А.Б.—182
Курбанова Д.И.—186
Курбатова И.В.—219, 240
Куфтырев Д.М.—134
Куцевалова О.Ю.—188, 191

Л
Лавренов С.Н.—219, 250, 274
Лалиева З.Э.—137
Лахтин В.М.—14, 27, 248
Лахтин М.В.—14, 27, 248
Лебедин Ю.С.—324
Левшин И.Б.—274
Леина Л.М.—101
Ленюшкина А.А.—25
Леонтьева М.И.—219
Лесогорова Е.В.—186
Липницкий А.В.—202
Лисовская С.А.—13, 117, 323
Логинова О.П.—97
Логинова Т.Г.—120
Лягин И.В.—253

М
Майорова Е.Н.—309
Макаева В.И.—309
Максимов И.С.—23
Максимова М.А.—250, 265, 274
Малиновская Е.Ю.—131
Малыгина В.Ю.—256
Мамина О.Н.—75
Манина И.В.—325
Манько К.С.—93
Марковская А.А.—7, 146
Мартынова А.В.—206
Мартынова Е.В.—256
Массалимов Б.И.—257
Массалимов И.А.—257
Махрова Т.В.—20
Медведева Т.В.—101
Межейникова М.О.—195
Миронов А. Ю.—148, 153
Миронова А. В.—148, 153
Мирсаидова М.А.—156
Михайлова Е.А.—223
Мишин В.Ю.—198
Мишина А.В.—198
Мишина Н.Н.—312
Морозова Е.В.—17
Музыченко А.П.—121
Мукминова М.М.—13, 323
Мурадова С.А.—158
Муругова А.А.—202
Мустафакулов Ш.С.—257
Мустафина О.К.—305
Мухаметова Л.И.—291, 296
Мухарлямова А.З.—312
Мясникова Ю.Ю.—172

Н
Нелипа М.В.—109
Нигматуллина А.Р.—134
Никитина И.В.—25
Никитина М.Б.—10, 161
Николенко М.В.—6, 52
Нурова Г.У.—156

О
Овсепян В.В.—294
Овчинникова Т.В.—253
Оганесян Э.Г.—101
Олсуфьева Е.Н.—261
Орлова О.Г.—31
Оспанова С.А.—70, 103
Отпущенникова О.А.—261

П
Павлихин О.Г.—186
Панов А.А.—265, 274
Перевозчикова В.И.—141
Першина К.С.—20
Петрачкова Е.А.—267
Петрова А.П.—276
Петунова Я.Г.—101
Пистер Л.С.—269
Платонова Д.В.—331
Подпорин М.С.—270
Половец Н.В.—202

Порсохонова Д.Ф.—34, 47
Постникова О.Н.—256
Припутневич Т.В.—25
Прокопьев В.В.—40
Пульнова Н.Л.—179

Р
Рахматов А.Б.—58, 116
Рен С.—253
Романенко С.Г.—186
Росстальная М.Л.—37
Рудь Р.С.—93
Рыбалкина Т.Н.—179
Рыбальченко О.В.— 75

С
Савельева П.Д.—93
Сагдеева З.Х.—309
Садыкова Ф.Г.—323
Самусенков В.О.—137
Саргсян М.П.—291
Саркисян А.М.—270
Сатаева Т.П.—256
Седова И.Б.—285, 298
Сеидова Г.М.—164
Селиверстов А.Н.—20
Семенов Э.И.—312
Сергеев А.Ю.—104
Сергеев И.А.—109
Сергеева М.А.—44
Сивкова Д.С.—6
Сидоренко В.А.—206
Симонов А.Ю.—274
Склярова В. А.—112
Скрипченко К.А.—
Слукин П.В.—230
Смотрина Ю.В.—300
Соловьева С.В.—52
Солнцев В.В.—84
Сотников Д.В.—304
Спиридонова А.Л.—285, 298
Стрелецкий А.В.—240
Сумпатова А.А.—212
Суханбердиева З.М.—115, 132

Т
Таганов А.В.—175
Теличко И.Н.—64, 66
Терехова А.А.—13
Тетерина Е.А.—6
Тонконогова Н.В.—70, 103, 115, 132
Тренин А.С.—250, 264, 274
Трушина Э.Н.—305
Трушников Д.Ю. —52
Турчанинов Д.В.—127
Тутельян В.А.—285, 298

У
Утаев А.Д.—116

Ф
Файзуллина Е.В.—131
Фатеева С.И.—235
Филимонова С.М.—288
Финкина Е.И.—235
Фролова И.О.—95
Фурсова Н.К.—230

Х
Хайдарова Г.Г.—87
Хайрутдинова Р.Р.—323
Халдеева Е.В.—87, 117, 244
Хисматулина И.М.—13, 323
Хоси. С.—206

Ц
Царев В.Н.—270
Царева Т.В.—137

Ч
Чалый З.А.—285, 298
Чащин А.Ю.—120
Черепахина Н.Е.—10, 161
Черновецкий М.А.—40, 121, 210
Чесноков В.А.—12, 127, 128
Чеснокова М.Г.—12, 127, 128
Чилина Г.А.—101
Чиркова В.Н.—10, 161
Чунихин А.А.—270

Ш
Шабалин В.Н.—47
Шабанова Н.Е.—25
Шадрин Г.Б.—186
Шатохина И.С.—47
Шатохина С.Н.—47
Шевелева С.А.—300
Шевченко Н.И.—97
Шегурова А.Ф.—219, 240
Шихалиев Ф.М.—158
Шмыгарева А.А.—223
Шпакова Н.А.—120
Шутова А.С.—321

Щ
Щекотихин А.Е.—261

Ю
Юсупова Ю.Ш.—207
Юцковский А.Д.—328

Я
Якубович А.И.—34, 37, 120

ОГЛАВЛЕНИЕ

Глава 1.
БИОЛОГИЯ БОЛЕЗНЕТВОРНЫХ ГРИБОВ И НОВЫЕ ДАННЫЕ ПО ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗУ МИКОЗОВ

БЕЛОК С АМИЛОИДНЫМИ СВОЙСТВАМИ Bgl2p ИЗ КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ ДРОЖЖЕЙ SACCHAROMYCES CEREVISIAE: ВЫДЕЛЕНИЕ, ХАРАКТЕРИСТИКА, СОДЕРЖАНИЕ В ПРОДУКТАХ ПИТАНИЯ
Ахтямов А.Ф., Аристова Д.О., Калебина Т.С. 4
ПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ИЗОЛЯТОВ, МИКРОСИМБИОЦЕНОЗА ЖЕНСКОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ТРАКТА ПРИ ЭУБИОЗЕ И КАНДИДОЗНОМ ДИСБИОЗЕ
Барышникова Н.В., Николенко М.В., Сивкова Д.С., Тетерина Е.А.....6
ВЛИЯНИЕ KLEBSIELLA PNEUMONIAE НА РАЗМНОЖЕНИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКУЮ ТРАНСФОРМАЦИЮ CANDIDA ALBICANS
Биканова М.Г., Марковская А.А.....7
ГРИБЫ НА МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЯХ: МАСКАХ МЕДИЦИНСКИХ
Черепахина Н.Е., Никитина М.Б., Чиркова В.Н., Гонтарева Н.В.....10
МИКОТИЧЕСКАЯ КОЛОНИЗАЦИЯ ПРОТЕЗНОЙ БАЗИСНОЙ ПОВЕРХНОСТИ В КОНТЕКСТЕ С АНАЛИЗОМ ВЫЯВЛЕННЫХ МИКРОБНЫХ АССОЦИАНТОВ
Чеснокова М.Г., Чесноков В.А., Миронов А.Ю.....12
ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОБНОГО ПЕЙЗАЖА ПРИ СЕБОРЕЙНОМ ДЕРМАТИТЕ ЛИЦА
Хисматулина И.М., Лисовская С.А., Мукминова М.М., Терехова А.А.....13
ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩИЕ С ГЛИКОКОНЪЮГАТАМИ БЕЛКИ И ЦИТОЛИЗИНЫ ПРОБИОТИКОВ ПРОТИВОДЕЙСТВУЮТ ОППОРТУНИСТИЧЕСКИМ МИКРОБИОЦЕНОЗАМ ОТКРЫТЫХ ПОЛОСТЕЙ ОРГАНИЗМА
Лахтин В.М., Лахтин М.В., Байракова А.Л. 14
АНТИМИКРОБНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОБИОТИКОВ, ФАГОБИОТИКОВ, ИХ МЕТАБОЛИТОВ В СВЯЗИ С КОМБИНИРОВАНИЕМ ЭТИХ ФАКТОРОВ (ОБЗОР)
Лахтин В.М., Лахтин М.В., Морозова Е.В., Ефимова О.Г. 17
БАКТЕРИАЛЬНО-ГРИБКОВЫЕ АССОЦИАЦИИ У БОЛЬНЫХ РОЗАЦЕА
Махрова Т.В., Заславская М.И., Першина К.С., Биткина О.А., Селиверстов А.Н.....20
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПСОРИАТИЧЕСКОЙ ОНИХОДИСТРОФИИ СТОП У БОЛЬНЫХ ВУЛЬГАРНЫМ ПСОРИАЗОМ
Максимов И.С., Ботова У.А.....23

ДРОЖЖЕВЫЕ ГРИБЫ И ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ СИСТЕМНЫХ МИКОЗОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТДЕЛЕНИЙ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ
Никитина И.В., Крог-Йенсен О.А., Ленюшкина А.А., Исаева Е.Л., Шабанова Н.Е., Захарова А.В., Бембеева Б.О., Зубков В.В., Припутневич Т.В.....25
ВЛИЯНИЕ ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ CANDIDA ALBICANS: МОРФОЛОГИЯ, БИОПЛЕНКООБРАЗОВАНИЕ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИМИКОТИКАМ
Орлова О.Г., Волкинд А.К.....31
ХАРАКТЕРИСТИКА МИКОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ПРИ СКЛЕРОАТРОФИЧЕСКОМ ЛИХЕНЕ ВУЛЬВЫ
Порсохонова Д.Ф., Илесова Н.Н., Алимухамедова Ю.А., Якубович А.И.....34
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ПРИСУТСТВИЯ ОНКОГЕННЫХ ТИПОВ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА У БЕРЕМЕННЫХ С ОСТРОКОНЕЧНЫМИ КОНДИЛОМАМИ И КАНДИДОЗОМ
Порсохонова Д.Ф. Росстальная М.Л., Якубович А.И. 37
ОЦЕНКА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ЖЕЛЧИ КИШЕЧНЫХ ИЗОЛЯТОВ ДРОЖЖЕЙ РОДА PICHIA В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КИСЛОРОДНОГО РЕЖИМА И ТЕМПЕРАТУРЫ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ
Прокопьев В.В.....40
СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ БИОРАЗНООБРАЗИЯ ДРОЖЖЕВОЙ МИКРОБИОТЫ ЧЕЛОВЕКА
Сергеева М.А., Арзуманян В.Г.....44
БИОМИНЕРАЛИЗАЦИЯ КАК ОСНОВА ПЕРЕВОДА ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ В ЛАТЕНТНУЮ ФОРМУ
Шатохина С.Н., Шатохина И.С., Шабалин В.Н.....47
ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ПРОТИВОГРИБКОВЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ ШТАММОВ ДРОЖЖЕВЫХ МИКРОМИЦЕТ, ВЫДЕЛЕННЫХ У ДЕТЕЙ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ
Черновецкий М.А., Гурбо Т.О, Агеев Н.В.....48
ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К АНАЛИЗУ БИОПЛЕНКООБРАЗУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ CANDIDA SPP.: ОТ КОММЕНСАЛИЗМА К ИНФЕКЦИИ
Трушников Д.Ю. Николенко М.В., Соловьева С.В.....52
НЕЙТРОФИЛЬНЫЕ ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ЛОВУШКИ ПРИ МИКОЗАХ
Воробьева Н.В.....54

Глава 2.
ДЕРМАТОФИТИИ И ОНИХОМИКОЗЫ. СОЦИАЛЬНО-ЗНАЧИМЫЕ ПОВЕРХНОСТНЫЕ МИКОЗЫ

КЛИНИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ ПЦР-ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ ДЕРМАТОМИКОЗАХ
Рахматов А.Б., Акромов А.Р. 58
МИКСТ-ИНФЕКЦИЯ В СТРУКТУРЕ РЕЗИСТЕНТНЫХ ОНИХОДИСТРОФИЙ. КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ
И ОБОСНОВАНИЕ РАСШИРЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ
Азам В.В., Гокоева В.А. 59
ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С ОНИХОМИКОЗОМ
Базаев В.Т., Кобаидзе Л.М. 61
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ ОНИХОМИКОЗОВ
В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ
Безбог В.О., Иванова Ю.А., Теличко И.Н. 64
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ В ВЕРИФИКАЦИИ ОНИХОМИКОЗОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)
Безбог В.О., Иванова Ю.А., Теличко И.Н. 66
ЭПИДСИТУАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ МИКРОСПОРИЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН В 2025 ГОДУ
Джусупгалиева М.Х., Оспанова С.А., Тонконогова Н.В., Габасова М.К.,
Касенова О.В., Кабазиева Г.Ш. 70
ПРАКТИКА НАЗНАЧЕНИЯ ТОПИЧЕСКИХ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ: ДАННЫЕ ОПРОСА СПЕЦИАЛИСТОВ
Ефанова Е.Н., Аншина В.А. 71
ДЕРМАТОСКОПИЯ В ДИАГНОСТИКЕ MIX-ИНФЕКЦИИ
(T. RUBRUM + S. AUREUS / P. AERUGINOSA) ПРИ ОНИХОМИКОЗЕ: ВИЗУАЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ ДЛЯ ВЫБОРА ТАКТИКИ НА ПЕРВОМ ПРИЕМЕ
Гокоева В.А., Азам В.В. 73
ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ДЕРМАТОМИКОЗОВ В Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ ЗА 2024-2025 ГГ
Капустина В.В., Крупник А.Б., Рыбальченко О.В., Мамина О.Н. 75
РЕЗИСТЕНТНЫЙ К ТЕРАПИИ МИКОЗ ГЛАДКОЙ КОЖИ: ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ СРЕДЫ И ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ
Карпова О.А., Комарова А.Н. 80
ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ КЕРИОНА ЦЕЛЬСА У ДЕТЕЙ
Касихина Е.И., В.В. Солнцев В.В., Ибрагимхалилова Э.Д. 84
ОЦЕНКА ВИДОВОЙ СТРУКТУРЫ ДРОЖЖЕПОДОБНЫХ ГРИБОВ
ПРИ ОНИХОМИКОЗАХ КИСТЕЙ И СТОП
Хайдарова Г.Г., Халдеева Е.В. [1], ЛисовскаяС.А. 87

ПСЕВДОПОРФИРИЯ, ИНДУЦИРОВАННАЯ ВОРИКОНАЗОЛОМ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ
Ключникова Д.Е. 90
ОСОБЕННОСТИ МИКОЗОВ КОЖИ НА БЛИЖНЕМ ВОСТОКЕ
Колбина М.С., Манько К.С., Рудь Р.С.[1], Савельева П.Д., Воронцова Ю.М. 93
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ TRICHOPHYTON GYPSEUM У ПАЦИЕНТКИ С ТРИХОФИТИЕЙ ГЛАДКОЙ КОЖИ
Корюкина Е.Б., Фролова И.О. 95
ХАРАКТЕРИСТИКА ВИДОВОГО РАЗНООБРАЗИЯ И РЕЗИСТЕНТНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ОНИХОМИКОЗОВ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
Логинова О.П., Шевченко Н.И. 97
К ВОПРОСУ О СЛОЖНОСТЯХ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПОВЕРХНОСТНЫХ МИКОЗОВ
Медведева Т.В., Чилина Г.А., Леина Л.М., Петунова Я.Г., Оганесян Э.Г. 101
ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ МИКОЗАМИ СТОП, ОНИХОМИКОЗАМИ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН ЗА 10-ЛЕТНИЙ ПЕРИОД (2016-2025 ГГ.)
Оспанова С.А., Тонконогова Н.В., Касенова О.В., Габасова М.К., Кабазиева Г.Ш., Джусупгалиева М.Х. 103
ТОПОГРАФИЧЕСКИЕ КЛАССИФИКАЦИИ ДЕРМАТОФИТИИ: КОНЕЦ ЭПОХИ?
Сергеев А.Ю. 104
ДЕРМАТОМИКОЗЫ И СПОРТ: ТОПОГРАФИЧЕСКИЕ НЮАНСЫ ЭПИДЕМ ИОЛОГИИ
Сергеев И.А., Заборова В.А., Нелипа М.В. 109
УСПЕШНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОНИХОМИКОЗА СИСТЕМНЫМ ТЕРБИНАФИНОМ У ПАЦИЕНТКИ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ, АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ, ИНСУЛЬТОМ В АНАМНЕЗЕ И ГЕМИПАРЕЗОМ
Склярова В. А. 112
ЭПИДСИТУАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТРИХОФИТИЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН В 2025 ГОДУ
Тонконогова Н.В., Касенова О.В., Габасова М.К., Суханбердиева З.М., Кабазиева Г.Ш., Джусупгалиева М.Х. 115
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛАЗЕРОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ОНИХОМИКОЗАМИ
Рахматов А.Б., Утаев А.Д. 116
ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ГРИБОВ РОДА RHODOTORULA ПРИ ОНИХОМИКОЗАХ
Васильева Е.Г., Халдеева Е.В., Лисовская С.А. 117
ОЦЕНКА СПЕКТРА ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ДЕРМАТОМИКОЗОВ В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ
Якубович А.И., Шпакова Н.А. Логинова Т.Г. , Чащин А.Ю. 120
ПРИМЕНЕНИЕ MALDI-TOF MACC-СПЕКТРОМЕТРИИ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ДЕРМАТОФИТИЙ
Звягинцева К.Б., Музыченко А.П., Черновецкий М.А. 121

Глава 3.
ПРОБЛЕМЫ КАНДИДОЗА В ОБЩЕМЕДИЦИНСКОЙ И СПЕЦИАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ВЕРАПАМИЛА ПРИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ИНАКТИВАЦИИ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫХ ВИДОВ CANDIDA И EX-CANDIDA
Бирин М.С., ГузенокК.Ю. Игнатова Н.И. 124
ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ БАЙЕСОВСКИХ СТАТИСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ
Чесноков В.А., Чеснокова М.Г., Турчанинов Д.В., Миронов А.Ю. 127
ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ЛАЗЕРНОЙ МОДУЛЯЦИОННОЙ ИНТЕРФЕРЕНЦИОННОЙ МИКРОСКОПИИ ПРИ АНАЛИЗЕ БИОПЛЕНКИ ГРИБОВ CANDIDA БАЗИСНОЙ ПЛАСТМАССЫ
Чеснокова М.Г., Чесноков В.А., Миронов А.Ю. 128
КАНДИДОЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИНСУЛЬТОМ НА ЭТАПЕ РАННЕЙ РЕАБИЛИТАЦИИ: ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ
Файзуллина Е.В., Малиновская Е.Ю. 131
ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ УРОГЕНИТАЛЬНЫМ КАНДИДОЗОМ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН ЗА 10-ЛЕТНИЙ ПЕРИОД (2016-2025 ГГ.)
Габасова М.К., Суханбердиева З.М., Тонконогова Н.В., Касенова О.В., Жумабекова А.Ж., Джусупгалиева М.Х. 132
ВИДОВОЕ РАЗНООБРАЗИЕ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИМИКОТИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТАМ КЛИНИЧЕСКИХ ИЗОЛЯТОВ CANDIDA SPP.
Григорьев П.А., Нигматуллина А.Р., Каменева О.А., Куфтырев Д.М., Косякова К.Г. 134
МИКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОБИОТЫ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА И ДЕСНЫ В ПРОЦЕССЕ ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
Гришаева К.А., Самусенков В.О., Лалиева З.Э., Царева Т.В., Ипполитов Е.В.....137
CANDIDOZYMA AURIS. АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К АНТИФУНГАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ
Иванова Л.В., Волкова С.В., Перевозчикова В.И. 141
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ПРОТИВОГРИБКОВЫМ ПРЕПАРАТАМ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ КАНДИДАМИКОЗОВ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ
Марковская А.А. 146
ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА В ЭВОЛЮЦИИ ПОДХОДОВ К ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ КАНДИДЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЙ ВЫСОКОГО РИСКА
Миронов А. Ю., Миронова А. В. 148
КАНДИДЕМИЯ У ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЙ ВЫСОКОГО РИСКА
Миронов А. Ю., Миронова А. В.....153
РОЛЬ ВАГИНАЛЬНОГО ДИСБИОЗА В РАЗВИТИИ УРОГЕНИТАЛЬНОГО КАНДИДОЗА

Мирсаидова М.А. Нурова Г.У. , Алишева М.Т. 156
МОНИТОРИНГ ПРОТИВОГРИБКОВОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ИЗОЛЯТОВ CANDIDA ALBICANS
Мурадова С.А., Гурбанова С.Ф., Шихалиев Ф.М., Гаджиева С.В. 158
РЕЗУЛЬТАТЫ СЛИЧИТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ХРОМОГЕННОЙ ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ ДЛЯ ИН-ВИТРО ДИАГНОСТИКИ КАНДИДОЗОВ
Никитина М.Б., Черепахина Н.Е., Чиркова В.Н., Гонтарева Н.В. 161
ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ ВАГИНАЛЬНОМ КАНДИДОЗЕ
Сеидова Г.М., Гурбанова С.Ф.....164
ПЯТИЛЕТНЯЯ ДИНАМИКА УСТОЙЧИВОСТИ ГРИБОВ РОДА CANDIDA, ВЫДЕЛЕННЫХ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ,
КН., Дергилев М.Н., Козлова Н.С.....167

Глава 4.
МИКОЗЫ В СПЕЦИАЛЬНОЙ КЛИНИКЕ. ИНВАЗИВНЫЕ И ОСОБО ОПАСНЫЕ ИНФЕКЦИИ ЧЕЛОВЕКА
МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ СПЕЦИФИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ИНФИЛЬТРАТА И МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПРИ МИКОТИЧЕСКОМ ПОЛИПОЗНОМ РИНОСИНУСИТЕ
Мясникова Ю.Ю., Алимова Д.Д. 172
МУКОРМИКОЗ КОЖИ (СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА)
Бурова С.А. , Таганов А.В. 175
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПНЕВМОЦИСТНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПНЕВМОНИЕЙ, РОЛЬ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА И ГЕРПЕСВИРУСНОЙ КОИНФЕКЦИИ
Гармаев Д.А., Рыбалкина Т.Н., Аветисян Л.Р., Корниенко М.Н., Кабикова О.Ф., Пульнова Н.Л., Каражас Н.В., Кольцова И.В., Кистенева Л.Б. 179
ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА КРИПТОКОККОЗА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ
Кулько А.Б.....182
СЛОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ ГРИБКОВОГО ЛАРИНГИТА
Курбанова Д.И., Романенко С.Г., Шадрин Г.Б., Павлихин О.Г., Лесогорова Е.В., Красильникова Е.Н. 186
ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ БАКТЕРИАЛЬНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ, ЭТИОЛОГИИ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ И ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИМИКОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ
Куцевалова О.Ю., Козель Ю.Ю., Джавадов Д.А., Дмитриева В.В., Козюк О.В. 188
ДИССЕМИНИРОВАННЫЙ ФУЗАРИОЗ У РЕБЕНКА С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ
Куцевалова О.Ю., Козель Ю.Ю., Джавадов Д.А., Дмитриева В.В., Козюк О.В.....191

ПРОДУКТИВНАЯ МОДЕЛЬ ПАТОГЕНЕЗА БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ НА ФОНЕ МИКОЗА ГЛОТКИ
Межейникова М.О. 195
КОМОРБИДНОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ, КАНДИДОЗНОЙ И ПНЕВМОЦИСТНОЙ ПНЕВМОНИИ НА ПОЗДНИХ СТАДИЯХ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ С ИММУНОДЕФИЦИТОМ
Мишин В.Ю., Мишина А.В. 198
ЗНАЧЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ТАКСОНОМИИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ОСОБО ОПАСНЫХ МИКОЗОВ
Половец Н.В., Липницкий А.В., Муругова А.А. 202
ИНВАЗИВНЫЙ КАНДИДОЗ В ОТДЕЛЕНИЯХ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ФАКТОРЫ РИСКА И ИСХОДЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)
Сидоренко В.А., Мартынова А.В., Хоси. С., Гамаев Х.Л. 206
ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОТОМИКОЗА
Юсупова Ю.Ш. 207

Глава 5.
НОВЫЕ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ АНТИМИКОТИКИ И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ МИКОЗОВ

ОЦЕНКА ФУНГИЦИДНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА «МУКОСАНИН» НА БИОПЛЕНОЧНЫЕ ФОРМЫ ДРОЖЖЕВЫХ МИКРОМИЦЕТ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА У ДЕТЕЙ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.
Агеев Н.В., Черновецкий М.А. 210
ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИФУНГАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ БИС(L-ГИСТИДИНАТА) ГЕРМАНИЯ (IV) ДИГИДРОКСИДА В ОТНОШЕНИИ ГРИБОВ РОДА CANDIDA
Александрова Н.А., Сумпатова А.А., Кадомцева А.В. 212
КОМБИНИРОВАНИЕ ФЕРМЕНТОВ, ГИДРОЛИЗУЮЩИХ КОМПОНЕНТЫ КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ ГРИБОВ, С АНТИМИКРОБНЫМИ ПЕПТИДАМИ ДЛЯ УСИЛЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИХ ПРОТИВОГРИБКОВОГО ДЕЙСТВИЯ
Асланлы А.Г., Домнин М.В., Ефременко Е.Н. 214
АНТИФУНГАЛЬНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ШТАММОВ LENTINULA EDODES И PLEUROTUS OSTREATUS В ОТНОШЕНИИ ШИРОКОГО СПЕКТРА ГРИБНЫХ ПАТОГЕНОВ, ВКЛЮЧАЯ ПРИОРИТЕТНЫЕ ВИДЫ ИЗ ПЕРЕЧНЯ ВОЗ
Автономова А.В., Загайнова А.В., Курбатова И.В., Шегурова А.Ф. Кравченко Е.С., Леонтьева М.И., Симонов А.Ю, Лавренов С.Н., Краснопольская Л.М. 219

ФУНГИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ HYPERICUM PERFORATUM И FRANGULA ALNUS MILL.
Азнабаева Л.М., Михайлова Е.А., Жеребятьева О.О., Шмыгарева А.А., Миронов А.Ю. 223
ФОСФОРИЛИРОВАННЫЕ АЛЬДОКЕТЕНИМИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ТЕТРАЕНОВОГО МАКРОЛИДНОГО АНТИБИОТИКА ПИМАРИЦИНА: ПОЛУЧЕНИЕ, ПРОТИВОГРИБКОВАЯ АКТИВНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ
Белахов В.В., Колодязная В.А. 226
НОВЫЕ ПРОБИОТИЧЕСКИЕ БАЦИЛЛЯРНЫЕ ШТАММЫ, АКТИВНЫЕ ПРОТИВ АНТИМИКОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫХ ГРИБОВ РОДА CANDIDA
Дунайцев И.А., Жиглецова С.К., Клыкова М.В., Калмантаев Т.А., Слукин П.В., Фурсова Н.К. 230
ПОЛУЧЕНИЕ МУТАНТНЫХ АНАЛОГОВ ГЕВЕИН-ПОДОБНОГО ПЕПТИДА, ОБЛАДАЮЩЕГО ВЫРАЖЕННОЙ ПРОТИВОГРИБКОВОЙ АКТИВНОСТЬЮ
Герасимова А.А., Фатеева С.И., Овчинникова Т.В., Финкина Е.И. 235
ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИФУНГАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МИЦЕЛИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОЛИПОРОВЫХ ГРИБОВ DAEDALEA QUERCINA И PIPTOPORUS BETULINUS
Гарибян Н.Г., Бадалян С.М. 237
АНТИФУНГАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ПОГРУЖЕННОЙ КУЛЬТУРЫ PLEUROTUS CITRINOPILEATUS
Главатских В.В. , Автономова А.В. , Стрелецкий А.В., Курбатова И.В. , Шегурова А.Ф., Краснопольская Л.М. 240
АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИХ СРЕДСТВ В ОТНОШЕНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ TRICHOPHYTON RUBRUM
Халдеева Е.В. 244
ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА АНТИМИКРОБНОГО, В ТОМ ЧИСЛЕ ПРОТИВОГРИБКОВОГО, ПОТЕНЦИАЛА СОВМЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИКОВ И ФАГОБИОТИКОВ
Лахтин В.М., Лахтин М.В. Киселева И.А., Ефимова О.Г., Корсун Е.В. 248
НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ТРИИНДОЛИЛМЕТИЛИЯ И ИЗУЧЕНИЕ ИХ АНТИФУНГАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ
Лавренов С.Н., Максимова М.А., Тренин А.С. 250
КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ РАЗВИТИЯ
Лягин И.В., Ефременко Е.Н., Рен С. 253
ДЕЙСТВИЕ РАСТИТЕЛЬНОГО СИРОПА ОТ КАШЛЯ НА РОСТ ГРИБОВ РОДА CANDIDA
Малыгина В.Ю., Постникова О.Н., Сатаева Т.П., Скрипченко К.А, Мартынова Е.В. 256

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ФУНГИЦИДЫ НА ОСНОВЕ ПЕРОКСИДА КАЛЬЦИЯ
Массалимов И.А., Мустафакулов Ш.С., Массалимов Б.И., Ахметшин Б.С. 257
ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ НОВЫХ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ СРЕДСТВ НА ПРИМЕРЕ ПОЛИЕНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ
Олсуфьева Е.Н., Отпущенникова О.А., Щекотихин А.Е. 261
АНТИФУНГАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ГИДРОКСИ-, ХЛОР- И ТИОЗАМЕЩЕННЫХ МАЛЕИМИДОВ
Панов А.А., Максимова М.А., Тренин А.С. 265
ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ АНТИМИКОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ГИФООБРАЗОВАНИЕ И БИОПЛЕНКООБРАЗОВАНИЕ CANDIDA ALBICANS
Петрачкова Е.А., Афиногенова А.Г. 267
НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПРОПОФОЛА И ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИХ КИСЛОТ С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ АНТИГРИБКОВОЙ АКТИВНОСТЬЮ
Пистер Л.С., Гроза Н.В. 269
ОЦЕНКА ПРОТИВОГРИБКОВОЙ АКТИВНОСТИ НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫХ МЕТАЛЛОВ НА МОДЕЛИ НЕПРЕРЫВНОЙ КУЛЬТУРЫ CANDIDA ALBICANS С ДОБАВЛЕНИЕМ ДИОКСИДА ЦЕРИЯ
Саркисян А.М., Подпорин М.С., Чунихин А.А., Базикян Э.А., Царев В.Н. 270
НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 2,4-ДИФТОРФЕНИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛА, СОДЕРЖАЩИЕ ОКСАТИАНОВЫЙ И ОКСАЗОЛИДОНОВЫЙ ЦИКЛ
Симонов А.Ю., Лавренов С.Н., Панов А.А., Грамматикова Н.Э., Максимова М.А., Левшин И.Б., Тренин А.С. 274
АНТИМИКРОБНЫЕ ПОЛИМЕРНЫЕ ПОКРЫТИЯ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ, ОБЛАДАЮЩИЕ ФУНГИЦИДНЫМ ДЕЙСТВИЕМ
Жаркова О.А., Петрова А.П., Вебер Е.Е., Ишков Ю.Н. 276

Глава 6.
МИКОТОКСИНЫ И ПРОБЛЕМЫ МИКОТОКСИКОЛОГИИ

ГЕНЫ TRI9 И TRI14: СТРУКТУРНЫЙ И ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ, ПРЕДПОЛОЖИТЕЛЬНАЯ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГРИБОВ РОДА FUSARIUM
Архипов И.А., Стахеев А.А., Завриев С.К. 279
ИММУНОФЕРМЕНТНЫЙ АНАЛИЗ МИКОТОКСИНОВ В ХВОЕ ЕЛИ И СОСНЫ
Буркин А.А., Кононенко Г.П. 281
ИССЛЕДОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ МИКОТОКСИНОВ – ТОКСИЧНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ПЛЕСНЕВЫХ ГРИБОВ В ПИВЕ ПРОМЫШЛЕННОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ
Чалый З.А., Седова И.Б., Спиридонова А.Л., Иванова У.В., Тутельян В.А. 285
ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗЫВАНИЯ ЗЕАРАЛЕНОНА И КВЕРЦЕТИНА С a-АМИЛАЗОЙ МЕТОДОМ ПОЛЯРИЗАЦИОННО-ФЛУОРЕСЦЕНТНОГО АНАЛИЗА
Филимонова С.М., Мухаметова Л.И., Еремин С.А. 288

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА КОНТАМИНАЦИЮ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЧАЕВ ТЕМНООКРАШЕННЫМИ ГИФОМИЦЕТАМИ
Григорян К.М., Овсепян В.В., Саргсян М.П. 291
ВОЗМОЖНОСТЬ ВЫЯВЛЕНИЯ ОХРАТОКСИНА А В СОКАХ МЕТОДОМ ПОЛЯРИЗАЦИИ ФЛУОРЕСЦЕНЦИИ
Мухаметова Л.И., Колоколова М.К., Еремин С.А. 296
ИЗУЧЕНИЕ ЗАГРЯЗНЕНИЯ КВАСА МИКОТОКСИНАМИ
Седова И.Б., Чалый З.А., Спиридонова А.Л., Иванова У.В., Тутельян В.А. 298
МИКРОМИЦЕТЫ В ПИЩЕВОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ: БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ И ГИГИЕНИЧЕСКИЕ РИСКИ
Смотрина Ю.В., Шевелева С.А. 300
ГОМОГЕННЫЙ АНАЛИЗ АФЛАТОКСИНА В1 НА ОСНОВЕ МОДУЛЯЦИИ ФЛУОРЕСЦЕНЦИИ ПРОИЗВОДНОГО АФЛАТОКСИНА С ФЛУОРЕСЦЕИНОМ ПРИ СВЯЗЫВАНИИ С АНТИТЕЛАМИ
Сотников Д.В., Агапов А.С., Жердев А.В., Дзантиев Б.Б. 304
ВЛИЯНИЕ АЛЬТЕРНАРИАТОКСИНОВ НА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ И КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНИТЕТ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ IN VIVO
Трушина Э.Н., Мустафина О.К., Аксенов И.В. 305
ЭМБРИОНАЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ КОНЪЮГАТОВ ЗЕАРАЛЕНОНА
Вафин Ф.Р., Семенов Э.И., Мишина Н.Н., Мухарлямова А.З., Сагдеева З.Х., Майорова Е.Н., Макаева В.И. 309

Глава 7.
АЛЛЕРГИЯ И ИММУНОПАТОЛОГИЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ГРИБАМИ

АНАЛИЗ СПЕКТРА IgE-АНТИТЕЛ ПРОТИВ ДРОЖЖЕВЫХ ГРИБОВ MALASSEZIA SYMPODIALIS В СЫВОРОТКАХ КРОВИ АТОПИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК КЛЮЧЕВЫХ АЛЛЕРГЕННЫХ МОЛЕКУЛ
Ахапкина И.Г. 314
РОЛЬ КОНТАМИНАЦИИ КОЖИ ГРИБАМИ РОДА CANDIDA SPP. В ОБОСТРЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ВЗРОСЛЫХ
Кандалова О.В., Елистратова И.В. 317
ПОИСК НОВЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ АНТИГЕНОВ ASPERGILLUS FUMIGATUS
Лебедин Ю.С., Антропова А.Б., Колоколова М.К. Шутова А.С., Иванова А.Е. 321
СИНЕРГИЗМ СПАРЕННЫХ БАКТЕРИАЛЬНО-ГРИБКОВЫХ СИМБИОТИЧЕСКИХ КОМПАРТМЕНТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА
Лисовская С.А., Хисматулина И.М., Мукминова М.М., Бильдюк Е.В., Садыкова Ф.Г., Хайрутдинова Р.Р. 323
ДИАГНОСТИКА ГРИБКОВОЙ АЛЛЕРГИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ
Манина И.В. 325

МИКОЛОГИЧЕСКАЯ СЕКРЕЦИЯ И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ КОСМЕТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕДУР: КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ
Платонова Д.В., Юцковский А.Д. 328
СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ МИКОГЕННОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ
Желтикова Т.М., Ахапкина И.Г., Антропова А.Б. 329

Научное издание

Успехи медицинской микологии

Том XXVIII

Издано Национальной Академией Микологии

Подготовка макета Д.И.Бабич

Подписано в печать 04.05.2026 г.
Формат 60x90/16
Гарнитура «Minion Cyrillic»
Тираж 200 экз.