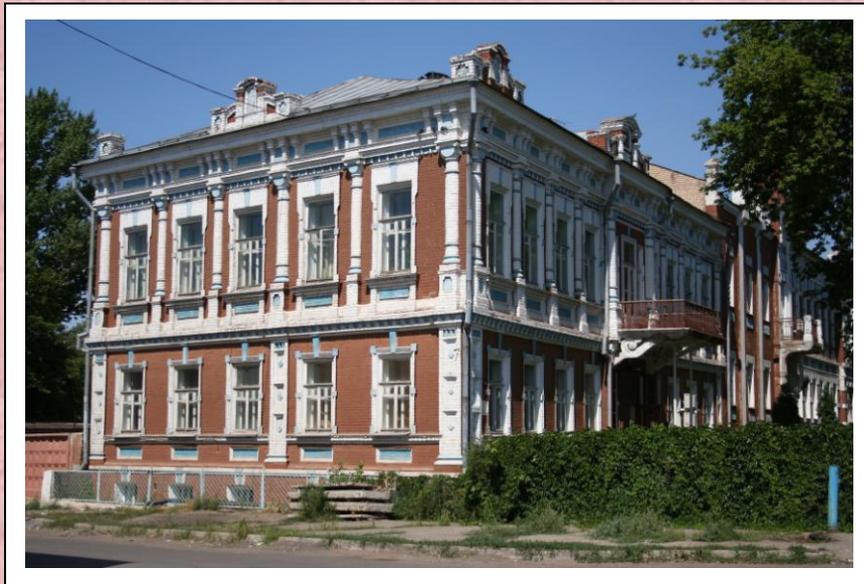


ISSN 2304-9081

Учредители:
Уральское отделение РАН
Оренбургский научный центр УрО РАН

Бюллетень
Оренбургского научного центра
УрО РАН
(электронный журнал)



2013 * № 1

On-line версия журнала на сайте
<http://www.elmag.uran.ru>

© О.А. Капустина, О.Л. Карташова, 2013

УДК 579.61

О.А. Капустина, О.Л. Карташова

ФАКТОРЫ ПАТОГЕННОСТИ ГРИБОВ РОДА CANDIDA И ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ РЕГУЛЯЦИИ ЭФИРНЫМИ МАСЛАМИ

Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, г.Оренбург, Россия

В обзоре представлены данные о факторах патогенности грибов рода *Candida*, рассмотрены механизмы адгезии, синтеза гидролитических энзимов, вызывающих повреждение тканей хозяина, иммуномодуляторные эффекты, повреждающие эффективность систем антимикробной резистентности хозяина, механизмы биопленкообразования. Обсуждаются вопросы регуляции ростовых характеристик грибов рода *Candida sp.* и факторов персистенции эфирными маслами *in vitro* и *in vivo*.

Ключевые слова: *Candida sp.*, факторы патогенности, эфирные масла, антимикотическая активность.

О.А. Kapustina, O.L. Kartashova

PATHOGENIC FACTORS OF CANDIDA SP. AND THEIR REGULATION BY ESSENTIAL OILS

Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis UrB RAS, Orenburg, Russia

The review contains data about pathogenic factors of *Candida sp.*, mechanisms of adhesion, synthesis of hydrolytic enzymes that causes damage to the host tissue, immunomodulatory effects, damaging the viability of antimicrobial resistance of the host mechanisms, and biofilm formation. Questions of regulation of *Candida sp.* growth characteristics and persistent factors by essential oils *in vitro* and *in vivo* are discussed.

Key words: *Candida sp.*, factors of persistence, factors of virulence, essential oils, antimycotic activity.

Род *Candida* включает около 150 видов грибов, которые принадлежат к дейтеромицетам в связи с полным отсутствием половой стадии развития. Некоторые из этих видов (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. kefyr*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. parapsilosis*) относятся к болезнетворным микроорганизмам. Среди них *C. albicans* является самым распространенным представителем рода, изолированным от человека, и известен как комменсал и условно-патогенный микроорганизм [32]. Для возникновения заболеваний, вызванных грибами рода *Candida*, необходимо создание таких условий и обстоятельств, которые приводят к срыву регуляторных процессов, обеспечивающих нормальные формы симбиоза макро- и микроорганизма.

Различают следующие этапы развития «генерализованной» кандидозной инфекции: прикрепление грибов к поверхности слизистой оболочки (адгезия), увеличение численности возбудителя (колонизация), внедрение в эпителий (инвазия), преодоление эпителиального барьера слизистой оболочки, попадание в соединительную ткань, преодоление тканевых клеточных механизмов защиты, проникновение в сосудистое русло с последующей диссеминацией и поражением различных органов [23].

Факторы патогенности *Candida spp.*, возбудителей кандидозов, можно представить в следующем виде: способность к адгезии на тканях хозяина и образованию «биопленок» не только на слизистых оболочках, но и на полимерном покрытии медицинского оборудования; способность к трансформации в псевдомицелий, инвазирующий ткани хозяина; микогенная сенсбилизация за счет алкогольдегидрогеназы и кислого Р₂-протеина; синтез гидролитических энзимов, таких как секретируемые аспартил-протеиназы и фосфолипазы, вызывающих повреждение тканей хозяина; фенотипическая изменчивость, которая может играть роль в процессах адаптации грибов к различным анатомическим нишам хозяина и приобретения резистентности к антифунгальным препаратам; иммуномодуляторные эффекты, снижающие эффективность систем антимикробной резистентности хозяина; токсигенность за счет гемолизина и эндотоксинов; подавление облигатной бактериобиоты слизистых оболочек хозяина и формирование микстинфекции [30].

Грибы рода *Candida* могут проявлять как специфическую, так и неспецифическую адгезию, которая осуществляется за счет гидрофобных свойств клеточной стенки. Неспецифические факторы адгезии на начальном этапе позволяют грибам прикрепиться и выжить на поверхности эпителия, причем гликопротеиновые фибриллы клеточной стенки с гидрофобными центрами обеспечивают адгезию не только к тканям человека, но и ко многим пластикам, используемым в катетерах, трансфузионных системах и эндопротезах. Специфическая адгезия определяется адгезинами (рецепторы адгезии) – участками поверхности грибов, участвующими в прикреплении последних к эпителиоцитам [10]. Некоторые адгезины по своей структуре напоминают рецепторные белки самого организма, что не только увеличивает степень адгезии, но и снижает вероятность иммунного ответа [1].

Описаны регуляторные механизмы адгезии грибов, реагирующие на из-

менения внешних условий, присущие разным формам их существования (дрожжевые клетки, псевдогифы и истинные гифы) и реализующиеся изменением количества адгезинов одного типа и/или сменой одной группы адгезинов на другую, отличную по аффинности к лиганду клеток макроорганизма. Для грибов рода *Candida* характерно также наличие набора адгезинов, участвующих в распознавании отдельных лигандов [32].

Способность к адгезии у представителей различных видов *Candida* значительно различается: наиболее высока эта способность у *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, низко адгезивными видами являются *C. glabrata* и *C. krusei* [28].

Установлено, что степень адгезии коррелирует с патогенностью *Candida* для человека и животных и связан с проявлением диморфизма – максимальный процент герминативных трубок отмечен у штаммов грибов с высоким уровнем адгезии, выделенных из ротовой полости у больных в период обострения хронического заболевания, по сравнению со штаммами грибов с низким уровнем адгезии, выделенными у здоровых пациентов, причем в первом случае - через тридцать минут инкубации, во втором - через 2,5 часа [17].

Адгезивные свойства грибов возрастают при воздействии на организм человека большинства антибиотиков, глюкокортикоидных гормонов, цитостатиков, а также зависят от условий культивирования (качество питательной среды, влажности, рН, температура, степень массивности обсеменения, времени инкубирования и количества пассажей, проведенных после выделения гриба) и от возраста культуры: адгезивной способностью в 1,5-3 раза чаще характеризуются свежесделанные изоляты грибов [35].

Следующая стадия – инвазия грибов *Candida* в эпителий. Возникающие на этом этапе тканевые реакции служат наиболее характерными признаками кандидоза, принципиально отличающими его от носительства грибов. Инвазия *Candida spp.* в тканевые структуры, осуществляемая благодаря механическим и ферментным факторам, сопровождается морфологической трансформацией грибов из дрожжевой в гифальную форму и образованием псевдомицелия, которые ассоциированы с начальными клиническими проявлениями кандидоза. Способность грибов к быстрому образованию нитей псевдомицелия рассматривается как фактор вирулентности, причем эта особенность в наибольшей степени выражена у *C. albicans*. Кроме того гифы в тканях распространяются быстрее, чем дрожжевые формы, что также способствует миграции через повреж-

денные ткани и пенетрации в здоровые.

Вирулентность *Candida spp.* определяется также наличием различных протеиназ и других экскретируемых ферментов (фосфолипаза, гиалуронидаза, гемолитический фактор). Активность протеиназ в отношении белкового покровного эпителия способствует колонизации, а затем и пенетрации гриба через слизистые оболочки и кожу. Описан эффект кавитации, при котором вокруг клетки гриба, прилежащей к эпидермису, образуется полость за счет действия протеиназ [44]. Разрушение протеиназами муцина обеспечивает адгезию клеток *Candida spp.* к эпителию кишечника [34], а активность протеиназ против белков эндотелия сосудов способствует пенетрации при диссеминированном кандидозе [25]. Действие этих литических ферментов направлено, прежде всего, на усиление адгезивной и пенетрационной способности грибов в отношении различных тканей и субстратов организма. Причем протеиназы грибов не только обеспечивают колонизацию возбудителями тканей хозяина, но и их защиту от иммунологических факторов [36]. Наиболее изученной является аспарат-протеиназа, которая у *C. albicans* впервые обнаружена в 1965 году [39]. Установлена неоднородность фермента за счет наличия у него изоформ, показано, что продукция энзима регулируется, по крайней мере, 10 генами, причем активация или угнетение одного или нескольких из них приводит к снижению/повышению вирулентности как одного и того же, так и разных штаммов, относящихся к одному виду гриба. Несмотря на доказанную роль протеиназ в реализации патогенных свойств грибов рода *Candida*, протеолитическая активность, определяемая *in vitro*, не всегда коррелирует с их вирулентностью [45].

В мембранах и клеточной стенке *C. albicans* содержатся фосфолипазы, часть которых секретируется за пределы клетки. Установлено, что внеклеточное выделение ферментов разрушающимися клетками облегчает инвазию организма жизнеспособными клетками гриба, обладающими меньшей фосфолипазной активностью [2].

В настоящее время у грибов рода *Candida* описаны фосфолипаза А, В, С, D, лизофосфолипаза и лизофосфолипаза – трансцилаза. Данные ферменты чаще всего обнаруживаются у *C. albicans* [31], фосфолипазная активность у других видов *Candida* обнаруживается крайне редко. Литические секреторные ферменты (фосфолипазы, протеиназы) не только обеспечивают пенетрацию мицелия в толщу покровного эпителия, но и инактивацию секреторных антител, напри-

мер, в просвете влагалища [40].

Самая высокая активность протеиназ и фосфолипаз, намного превосходящая таковую у других патогенных видов, характерна для *C. albicans* и *C. tropicalis*, что указывает на значение литических ферментов как патогенетически важных факторов при кандидозе [19].

В процессе эволюции у грибов и бактерий сформировались различные механизмы ингибирования факторов естественной защиты макроорганизма, определяемые как антилактоферриновая (АЛФА), антииммуноглобулиновая (АИГА), антилизозимная (АЛА), антикомплементарная (АКА) активность и другие.

Распространенность и выраженность АЛА были изучены у грибов, выделенных при разных инфекционно-воспалительных заболеваниях и из разных биотопов тела человека при патологии. Установлено, что способностью к инактивации лизоцима характеризовались практически все выделенные штаммы грибов рода *Candida* [7, 24], причем достоверно чаще и с более высокими значениями признака АЛА регистрировалась у штаммов, выделенных от носителей при вульвовагинальном кандидозе по сравнению со изолятами от женщин, страдающих кандидозом.

АЛА проявляли 63,3% штаммов грибов рода *Candida*, выделенных из полости рта при аномалии положения зубов. Среди штаммов *C. albicans*, выделенных у лиц с компенсированной формой кариеса, способность инактивировать лизоцим выявляли в 82,4%, с декомпенсированной – в 91,9% случаев [27].

Кроме лизоцима инактивации микроорганизмами подвергаются и компоненты системы комплемент [5]. Антикомплементарная активность (АКА) была обнаружена у всех исследованных культур *C. lusitaniae*, *C. tropicalis*, *C. krusei* и *C. parapsilosis* и 78,3% штаммов *C. albicans*, выделенных из фекалий пациентов при обследовании на дисбиоз кишечника, причем максимальные значения АКА выявлены у культур *C. lusitaniae*, *C. albicans* и *C. krusei* [3].

У ряда изолятов грибов обнаруживаются оба персистентных признака (АЛА и АКА). Грибы рода *Candida*, выделенные из кишечника и со слизистых оболочек женщин, работающих на животноводческом комплексе, характеризовались сочетанной способностью к инактивации лизоцима и комплемента, при этом штаммы грибов рода *Candida*, выделенные в виде ассоциаций с другими микроорганизмами, обладали более высокими значениями АЛА, чем штаммы, изолированные в виде монокультур [22]. При изучении персистентных характеристик культур *C. albicans*, выделенных из влагалища у здоровых женщин и

женщин с клиническими признаками вагинального кандидоза, установлено, что выраженность АЛА была достоверно выше у штаммов, выделенных от здоровых женщин, чем у изолятов от больных ($0,506 \pm 0,026$ против $0,01 \pm 0,002$ мкг/мл), хотя значения АКА не имели достоверных отличий [24].

Установлена связь выраженности персистентных характеристик грибов со степенью дисбиоза кишечника: значения АЛА и АКА у *C.albicans* и других видов грибов при более выраженном дисбиозе (3-4 степени) были достоверно выше, чем при дисбиозе 1-2 степени [20].

У дрожжеподобных грибов рода *Candida*, выделенных из различных биотопов человека, также широко распространена способность к инактивации лактоферрина, при этом наиболее часто и высокие значения АЛФА регистрировали у грибов, изолированных из репродуктивного тракта женщин. Способностью к инактивации лактоферрина характеризовались 76% фекальных изолятов *C. albicans*, выделенных при дисбактериозе кишечника, и 58% вагинальных культур при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях придатков матки [4]. Отмечено, что у грибов рода *Candida* вагинального и цервикального микробиоценозов больных хроническими гнойно-воспалительными заболеваниями придатков матки распространенность и выраженность признака значительно выше, чем у изолятов от здоровых женщин [6].

У грибов рода *Candida*, выделенных из фекалий пациентов при обследовании на дисбиоз кишечника, показана сочетанная способность инактивировать лизоцим, лактоферрин и белки системы комплемента [7]. Для штаммов, изолированных из репродуктивного тракта, кишечника, нижних дыхательных путей и слизистой оболочки ротовой полости, характерно наличие АЛФА и sIgA-протеазной активности, выраженность которых зависит от биотопа [14].

В настоящий момент накоплен большой фактический материал о способности патогенных грибов образовывать биопленки при инфекционных процессах и на различных медицинских изделиях, а также об устойчивости биопленок к противогрибковым лекарственным средствам [8, 15, 37]. В исследованиях *in vitro* установлено, что формирование кандидозной биопленки проходит через три отличные друг от друга фазы роста, в течение которых происходит преобразование отдельных бластоспор в четкие клеточные сообщества с матрицей из полисахарида, заключенные в кожух волокнистой структуры. С помощью флюоресцентной и лазерной микроскопии показано, что гетерогенную архитек-

туру кандидозных биопленок составляют клеточные и внеклеточные элементы [33]. Позднее были описаны фазы формирования кандидозной биопленки: прилипания, межклеточного матричного производства и формирования зрелой биопленки, состоящей из мицелия и единичных клеток [43].

Способность *C. albicans* образовывать биопленки клинически значима, поскольку данное свойство является вероятной причиной персистирующей кандидемии [24] в результате повышенной устойчивости к традиционным противогрибковым препаратам [42].

Иначе говоря, грибы рода *Candida*, особенно *C. albicans*, характеризуются широким спектром факторов вирулентности и персистенции, с помощью которых они способны выживать в условиях постоянного воздействия факторов врожденного и адаптивного иммунитета и вызывать развитие ряда заболеваний.

В современной медицинской практике для лечения микозов, вызванных грибами рода *Candida*, используются антимикотические препараты разного химического состава. Однако нередко их применение вызывает развитие побочных эффектов. Альтернативой могли бы стать природные фунгицидные вещества, в частности эфирные масла растений.

Проведенными на протяжении ряда лет исследованиями установлено антимикотическое действие эфирных масел в отношении грибов рода *Candida* [38, 41]. Так, выявлено ингибирующее влияние гвоздичного масла на рост *C. albicans* [26]. Установлено фунгицидное действие на рост дрожжеподобных грибов рода *Candida* концентратов эфирных масел лимона, тимьяна блошиного – гераниола и тимола [29]. Эфирные масла розы, полыни болхан, полыни сантонинной ингибировали рост дрожжеподобных грибов в концентрациях от 0,6 до 0,25%, но наибольшую активность проявляли эфирные масла мяты Ройля и чабера горного [12]. Высокую противогрибковую активность проявляло эфирное масло лофанта анисового [9], эфирные масла нероли, ладана, гвоздики, мелиссы, иланг-иланга, розового дерева [21]. Фунгистатическое действие оказывали эфирные масла лаванды, эвкалипта, герани и сосны [5], эфирные масла полыни *Artemisia obtusiloba* Ledeb., *Artemisia glauca* Pall. ex Willd., *Artemisia scoparia* Waldst. et Kit. [16].

Экспериментальными исследованиями установлено, что наряду с подавлением роста эфирные масла обладают способностью к инактивации факторов персистенции грибов рода *Candida*. Установлено однонаправлено подавляющее

действие на способность *C. albicans* к формированию биопленок под влиянием эфирных масел полыни, отличающихся разной видовой принадлежностью растений, географическими координатами их сбора и экологической приуроченностью [16]. Полученные данные представляют интерес в связи с многочисленными сведениями о формировании биопленок *Candida spp.*, что обеспечивает им устойчивость к различным противогрибковым препаратам.

В условиях *in vivo* при местном лечении венозных трофических язв нижних конечностей эфирным маслом эвкалипта установлено подавление способности *C. albicans* к инаktivации лизоцима, карнозина и комплемента [11]. Показана эффективность применения эфирных масел котовника *N. Buschii*, *N. Grossheimii*, *N. Velutina*, в том числе в композиции с маслами официальных лекарственных растений (мяты, душицы), при терапии бронхо-легочных заболеваний, вызванных *C. albicans* [18], и эфирного масла чайного дерева – в комплексном лечении урогенитального кандидоза и бактериального вагиноза у женщин [13].

Таким образом, большой фактический материал указывает на то, что различные по составу эфирные масла в разной степени проявляют антимикотическую активность, однако данные о способности модифицировать патогенный и персистентный потенциал *Candida sp.* скудны и недостаточны. Дальнейшее изучение влияния эфирных масел на биологические свойства *Candida spp.* позволит расширить спектр этого класса природных соединений, что может быть перспективно при создании новых антимикотических препаратов.

(Работа выполнена при поддержке программы фундаментальных исследований УрО РАН, проект № 12-С-4-1022 «Регуляция биологических свойств микроорганизмов растительными экстрактами как основа разработки антибактериальных средств»)

Литература.

1. 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. Т.8. №1. С.87-95.
2. Безрученко И.А. Патогенные дрожжеподобные грибы. Унифицированные методы лабораторной диагностики кандидозов. 2001. №6. С.65-67.
3. Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий. М.: Медицина: Екатеринбург: УрО РАН, 1999. 366 с.
4. Бухарин О.В. и др. Антилактоферриновая активность микроорганизмов. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2005. №6. С.7-10.
5. Быкова Л.П., Седельникова О.А., Корначева Ю.В. и др. Противогрибковая активность

- некоторых эфирных масел. Проблемы медицинской микологии. 2011. Т.13. №2. С.66-67.
6. Вальшева И.В. Антилактоферриновая активность микроорганизмов: Автореф. дисс. ...канд. биол. наук. Оренбург, 2005. 24 с.
 7. Вальшев А.В., Перунова Н.Б., Вальшева И.В. и др. Факторы персистенции дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Успехи медицинской микологии: материалы первого все-российского конгресса по медицинской микологии. М., 2003. Т.1. С.53.
 8. Вальшев А.В., Вальшева И.В., Гейде И.В. Образование биопленок фекальными штаммами энтеробактерий и дрожжевых грибов рода *Candida*. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2009. №4. С.44 – 46.
 9. Великородов А.В., Ковалев В.Б., Тырков А.Г. и др. Изучение химического состава и противогрибковой активности эфирного масла *LOPHANTUS ANISATUM BENTH*. Химия растительного сырья. 2010. №2. С. 143–146.
 10. Волосевич Л.И., Шеремет З.А. Значение дрожжеподобных грибов рода *Candida* в клинике кандидоза слизистой оболочки полости рта. Врачебное дело. 1989. №10. С.114—116.
 11. Гандыбин Е.А., Карташова О.Л., Абрамзон О.М. и др. Микробиологические подходы к местному лечению венозно-трофических язв нижних конечностей. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2008. №4. С. 47-50.
 12. Ермакова Т.С., Титов Л.П. Антимикотическое действие эфирных масел на дрожжеподобные и плесневые грибы. Успехи медицинской микологии. М., 2003. С. 95–96.
 13. Игнатовский А.В., Соколовский. Новые возможности в терапии патологии вульвы и влагалища. Журнал акушерства и женских болезней. 2009. Т. LVIII. №1. С. 56-59.
 14. Капустина О.А., Карташова О.Л., Чайникова И.Н. и др. Факторы персистенции грибов рода *Candida*, выделенных из разных биотопов. Проблемы медицинской микологии. 2010. Т.12. №2. С. 92.
 15. Капустина О.А., Карташова О.Л., Потехина Л.П. и др. Биопленкообразование *Candida sp.*, выделенных из разных биотопов тела человека. Проблемы медицинской микологии. 2011. Т.13. №2. С.81-82
 16. Карташова О.Л., Ткачев А.В., Уткина Т.М. и др. Влияние эфирных масел полыни на рост микроорганизмов и образование ими биопленок. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (Электронный журнал). 2012. №3.
 17. Лисовская С.А., Глушко Н.И., Халдеева Е.В. Влияние условий культивирования на адгезивную способность *Candida albicans*. Успехи медицинской микологии. 2007. Т. 9. С. 6-8.
 18. Мамедова З.А. Предварительные опыты по выявлению действия эфирных масел котовника при бронхолегочных заболеваниях. Медицинские науки. 2011. №5. С. 10-13.
 19. Маянский А.Н., Заславская М.И., Салина Е.В. Введение в медицинскую микологию. Нижний Новгород: Изд-во НГМА., 2000. С.32-33.
 20. Перунова Н.Б. Характеристика биологических свойств микроорганизмов в бактериально-грибковых ассоциациях кишечника: Автореф. дис.... канд. мед. наук. Оренбург, 2003. 25 с.
 21. Перунова Н.Б. Модифицирующее влияние эфирных масел растений на биологические свойства *Candida albicans*. Проблемы медицинской микологии. Т.8. №2. 2006 г. С. 75.
 22. Рафикова Л.М. Особенности формирования микробиоценоза организма женщин-работниц в условиях техногенного воздействия факторов современного животноводческого комплекса: Автореф. дис.... канд. биол. наук. Москва, 2009. 24с.
 23. Рахматуллина М.Р., Просовецкая А.Л. Современные представления об этиологии и патогенезе кандидозного вульвовагинита. Вестник дерматологии и венерологии. 2007. №5. С.29-32.
 24. Свиридов М.А., Долгушин И.И., Карташова О.Л. Оценка персистентных характеристик *Candida albicans*. Медицинская наука и образование Урала. 2008. №4. С. 104-106.
 25. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение. М.: Триада-Х, 2001. 345 с.

26. Халдун А.О. Антибактериальное действие эфирных масел некоторых растений. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2006. № 3. С.92-93
27. Четвертнова Г.А., Куркина О.Н. Факторы, способствующие персистенции микрофлоры в полости рта при аномалии положения зубов. Актуальные вопросы экспериментальной, клинической и профилактической стоматологии. 2006. Т.63. Вып.1. С.110-112.
28. Шабашова Н.В. Новый взгляд на иммуногенез хронического кандидоза. Проблемы медицинской микологии. 1999. Т.1. №1. С.18-23.
29. Шакалите Ю., Пашкявичюс А., Ложене К. Действие натуральных фунгицидных средств на рост видов дрожжеподобных грибов *Candida*. Материалы второго съезда микологов России. Современная микология в России. Том 2. М.: Национальная академия микологии, 2008. С.305-306.
30. Шевяков М.А. Кандидоз слизистых оболочек пищеварительного тракта. Проблемы медицинской микологии. 2000. Т.2. С.6-10.
31. Barrett-Bee K.A. et al. Comparison of phospholipase activity, cellular adherence and pathogenicity of yeasts. Gen Microbiol. 1985. Vol.131. №5. P.17-21.
32. Cannon R.D., Chaffin W.L. Oral colonization by *Candida albicans*. Crit Rev Oral Biol 1999; 10 (3): 359-383.
33. Chandra J., Kuhn D., Mukherjee P. et al. Biofilm formation by the fungal pathogen *Candida albicans*: development, architecture, and drug resistance. // J Bacteriol. 2001;183(18):5385-94.
34. Colina A.R., Aumont F., Deslauriers et al. Evidence for degradation of gastrointestinal mucin by *Candida albicans* secretory aspartyl proteinase // Infect. Immun. 1996. Vol. 64. №11. P.4514-4519.
35. Danna P.L. Role of *Candida* in pathogenesis of antibiotic-associated diarrhoea in elderly patients. Lancet. 1991. Vol. 337. P. 511-514.
36. DeBernardis F. Protective role of antimannan and anti-aspartyl proteinase antibodies in an experimental model of *Candida albicans* vaginitis in rats. Infect Immun. 1997. Vol.65. №8. P. 399-405.
37. Dominic, R. M., Shenoy, S. & Baliga, S. *Candida* biofilms in medical devices: evolving trends. Kathmandu Univ Med J (KUMJ), №5. P. 431-436.
38. Hammer K.A., Carbon C.F., Riley T.V. Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts. J Appl Microbiol. 1999. N. 86. P.985-90.
39. Hoegli L., Ollert M., Korting H.C. The role of *Candida albicans* secreted aspartic proteinase in the development of candidoses. J. Mol. Med. 1996. Vol.74. № 3. P.135-142.
40. Horowitz B.J. Mycotic vulvovaginitis: a broad overview. Am. J. Obstet. Gynecol. 2003. Vol.132. №4. P.88-92.
41. Kalemba D., Kunicka A. Antibacterial and antifungal properties of essential oils. Curr Med Chem. 2003. N.10. P. 813-829.
42. Mukherjee P., Chandra J. *Candida* biofilm resistance. Drug Resist Updat 2004. N. 7. P. 301-309.
43. Nett J., Andes D. *Candida albicans* biofilm development, modeling a host-pathogen interaction. // Curr Opin Microbiol. 2006. N.9. P. 340-345.
44. Ray T.L., Payne C.D. Scanning electron microscopy of epidermal adherence and cavitation in murine candidiasis: a role for *Candida* acid proteinase. Infect. Immun. 1988. Vol. 56. №8. P.1942-1949.
45. Schaller M. et al. Differential expression of secreted aspartyl proteinases in a model of human oral candidosis and in patient samples from the oral cavity. Mol. Microbiol. 1998. Vol.29. №2. P.605 - 615.

Поступила 27.03.2013

(Контактная информация: Карташова Ольга Львовна – д.б.н., заведующая лабораторией Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН; 460014, г. Оренбург, ул. Пионерская, 11, тел. 8 (3532) 774463, e-mail: labpersist@mail.ru).