

1
НОМЕР

БОИЦ

ISSN 2304-9081

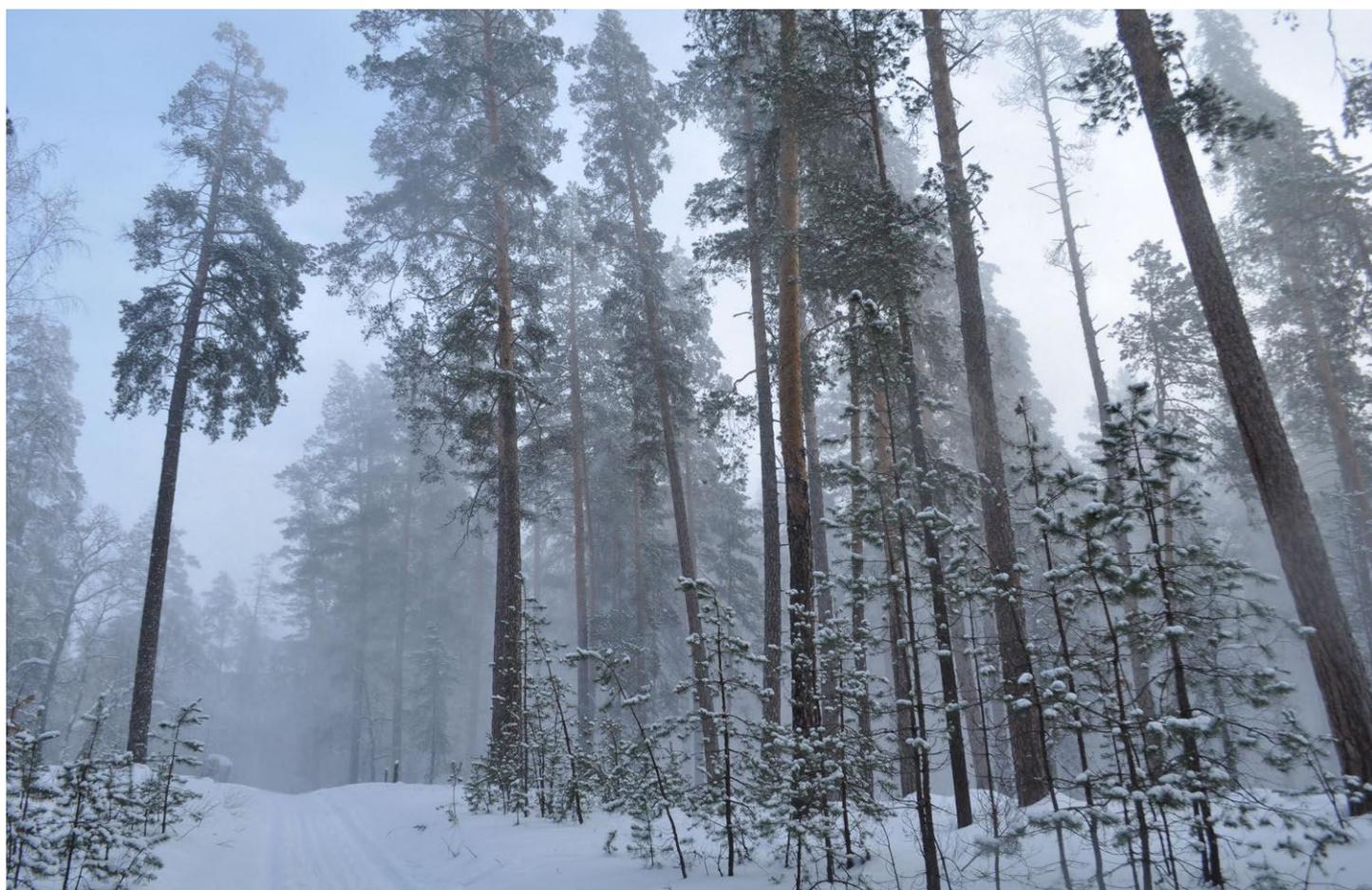
ЭЛЕКТРОННЫЙ ЖУРНАЛ

On-line версия журнала на сайте

<http://www.elmag.uran.ru>

БЮЛЛЕТЕНЬ

ОРЕНБУРГСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА УРО РАН



2017

УЧРЕДИТЕЛИ

УРАЛЬСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ РАН

ОРЕНБУРГСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР УРО РАН

© О.А. Пашина, О.Л. Карташова, 2017

УДК 579.61

О.А. Пашина, О.Л. Карташова

СЕКРЕТИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ ПЕРСИСТЕНЦИИ КАК ОСНОВА ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ ГРИБОВ РОДА *CANDIDA* (ОБЗОР)

Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, Оренбург, Россия

В обзоре представлены данные о распространенности и выраженности факторов персистенции грибов рода *Candida*, выделенных при разных формах инфекционно-воспалительных заболеваний из разных биотопов тела человека и дисбиозе кишечника, а так же от здоровых лиц. Обсуждаются вопросы использования факторов персистенции *C. albicans* для дифференциации патогенных вариантов от представителей нормальной микрофлоры, а так же возможность применения при прогнозировании течения инфекционно-воспалительных заболеваний.

Ключевые слова: *Candida sp.*, факторы персистенции, дифференциация.

O.A. Pashinina, O.L. Kartashova

SECRETED FACTORS OF PERCISTENCE AS THE BASIS DIFFERENTIATION OF *CANDIDA SP.* (REVIEW)

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

The review presents data on the prevalence and severity of the persistence factors of *Candida sp.*, isolated from different forms of infectious and inflammatory diseases from different biotopes of the human body and intestinal dysbiosis, as well as from healthy individuals. Questions about use persistence factors of *C. albicans* for the differentiation of pathogenic variants from representatives of normal microflora, and also the possibility of using in forecasting the progress of infectious inflammatory diseases are discussed.

Key worlds: *Candida sp.*, factors of persistence, differentiation.

Всех представителей дрожжеподобных грибов рода *Candida* относят к условно-патогенным [1]. Они входят в состав нормальной микрофлоры рта, влагалища и толстой кишки большинства здоровых людей, но иногда могут вызывать развитие заболеваний – кандидозы [2, 3].

Грибы рода *Candida* в биотопах тела человека выживают в условиях постоянного воздействия факторов врожденного и адаптивного иммунитета, используя механизмы супрессии/нейтрализации компонентов антимикробной защиты макроорганизма. *Candida* имеют особую способность к длительной внутриклеточной персистенции и даже размножению внутри фагосом нейтрофилов и макрофагов, что лежит в основе склонности к хронизации и рецидивирующему течению инфекционного процесса. Помимо этого, наблю-

даются и другие нарушения в системе клеточного иммунитета, которые проявляются в виде приобретенной неполноценности антигенсвязывающей функции Т-лимфоцитов, что в определенной степени способствует бесконтрольной пролиферации и размножению дрожжеподобных грибов [4-7].

Известно также, что грибы рода *Candida* обладают многоступенчатой стратегией ускользания от иммунной защиты хозяина, во многом обеспечиваемой секрецией различного вида протеаз, способных инактивировать эффекторы врожденного (С3b, С4b, С5 - компоненты системы комплемента) и адаптивного (IgG) иммунитета [8], что существенно снижает уровень антимикробной защиты макроорганизма. Для защиты от фагоцитов и поддержания целостности генома грибы рода *Candida* имеют совершенную систему утилизации активных форм кислорода и эксцизионную репарацию нуклеотидов [9].

В процессе эволюции у грибов и бактерий сформировались различные механизмы ингибирования факторов естественной защиты макроорганизма, определяемые как антилактоферриновая (АЛФА), антииммуноглобулиновая (АИГА), антилизоцимная (АЛИА), антикомплементарная (АКА) активности и др.

Так, у грибов, выделенных при дисбиозе кишечника, вагинальном кандидозе и хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях придатков матки, выявлены антилизоцимная, антикомплементарная, антилактоферриновая активности, а у грибов, колонизирующих полость рта, – «антиинтерфероновая» активность.

Распространенность и выраженность АЛИА были изучены у грибов, выделенных при разных заболеваниях и из разных биотопов тела человека. Установлено, что способностью к инактивации лизоцима характеризовались практически все выделенные штаммы грибов рода *Candida*, однако достоверно чаще и с более высокими значениями признака АЛИА регистрировалась у штаммов, выделенных от носителей при вульвовагинальном кандидозе по сравнению со штаммами, выделенными от женщин больных кандидозом [10].

Антилизоцимную активность проявляли 63,3% штаммов грибов рода *Candida*, изолированных из полости рта при аномалии положения зубов [11]. Среди штаммов *C. albicans*, выделенных у лиц с компенсированной формой кариеса способность инактивировать лизоцим выявляли в 82,4% случаях, с декомпенсированной – в 91,9% [12].

Кроме лизоцима деградации микроорганизмами подвергается и компле-

мент [13]. Атикомплементарная активность была обнаружена у всех исследованных культур *C. lusitaniae*, *C. tropicalis*, *C. krusei* и *C. parapsilosis* и 78,3% изолятов *C. albicans*, выделенных из фекалий пациентов при обследовании на дисбиоз кишечника, причем, максимальные значения АКА зарегистрированы у культур *C. lusitaniae*, *C. albicans* и *C. krusei* [14].

У ряда изолятов грибов обнаруживаются оба персистентных признака (АЛА, 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*, обнаруженные в ассоциациях с другими возбудителями, обладали более высокими значениями АЛА, чем штаммы, изолированные в виде монокультур [15].

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) оказались достоверно выше, чем при дисбиозе 1-2 степени [17].

Наряду с описанными выше факторами персистенции у 76% культур *C. albicans*, выделенных при дисбиозе кишечника, регистрировали антилактоферриновую активность, а у вагинальных культур при хронических гнойно-воспалительных заболеваниях придатков матки в 58% случаев [16]. Показано, что АЛфА является широко распространенным признаком дрожжеподобных грибов рода *Candida*, выделенных из различных биотопов человека. Наиболее часто и высокие значения АЛфА регистрировали у грибов, изолированных из репродуктивного тракта женщин [18]. Не исключено, что высокая встречаемость АЛфА у микрофлоры репродуктивного тракта определяется высоким уровнем лактоферрина в нем [19]. Эти данные подтверждают принцип экологической детерминированности факторов персистенции микроорганизмов [29].

У грибов рода *Candida*, выделенных из фекалий пациентов при обследовании на дисбиоз кишечника, показана сочетанная способность инактивировать лизоцим, лактоферрин и белки системы комплемента [20].

Для многих представителей микрофлоры, колонизирующих слизистые открытые полости организма человека, характерна способность секретировать протеолитические ферменты, расщепляющие sIgA и IgA [21, 22, 23].

Исследование sIgA-протеазной активности у грибов рода *Candida*, вы-

деленных при инфекционно-воспалительных заболеваниях ротовой полости, репродуктивного и респираторного трактов, а также при дисбиозе кишечника, показало наличие данного признака у всех изученных штаммов, что расширяет представления о механизмах выживания условно-патогенных микроорганизмов на слизистых оболочках, поскольку секреторный IgA является основным протективным иммуноглобулином местной иммунной защиты [24, 25]. Высокий уровень sIgA-протеазной активности у грибов, выделенных из респираторного тракта [26], может быть связан с их выживанием в условиях высокой концентрации секреторного IgA в данном биотопе [27].

На фенотипическом уровне и с использованием методов молекулярно-генетического типирования описан и проанализирован широкий спектр биологических свойств грибов рода *Candida spp.*, включающий факторы патогенности, факторы персистенции, способность к образованию биопленок и антибиотикорезистентность. На основе полученных данных охарактеризованы биофилы грибов рода *Candida*, выделенных из разных биотопов при инфекционно-воспалительных заболеваниях и дисбиозе кишечника. Показано, что экспрессия персистентных свойств у грибов рода *Candida*, выделенных из разных биотопов тела человека, экологически детерминирована и проявляется в соответствии с уровнем факторов естественной резистентности в биотопе. Установленные различия биофилей грибов рода *Candida* в зависимости от занимаемого биотопа позволяют дифференцировать микроорганизмы по распространенности и уровню выраженности признаков. Следует отметить, что все штаммы, выделенные при патологических состояниях, обладали набором факторов персистенции и патогенности, включающим два-три признака [28]. Полученные результаты подтверждаются исследованиями, посвященными характеристике биофилей нозовариантов эшерихий, выделенных при дисбиозе кишечника, кишечном эшерихиозе, хроническом пиелонефрите, в которых показана возможность дифференциации этих бактерий по уровню выраженности признаков. Кроме того в этой работе установлено, что все кишечные палочки, выделенные при различных патологических состояниях, обладали комплексом факторов персистенции [29].

Инфекционные заболевания являются результатом сложного взаимодействия между патогеном и хозяином. В последние годы наблюдается изменение характера течения инфекций в сторону увеличения доли их затяжных и

хронических форм, при этом нередко этиологическим фактором являются условно-патогенные микроорганизмы, включая грибы рода *Candida*. И если основной стратегией патогенных микроорганизмов при хронической инфекции является адаптация, направленная на длительное выживание, которое возможно только при реализации эффективных механизмов защиты и нападения, то при острой – размножение и распространение [30].

Так, у грибов рода *Candida*, выделенных при гонококковой инфекции у мужчин, изучена способность инактивировать лизоцим и комплемент, и установлено, что присутствие грибов с высокими персистентными характеристиками способствует длительному течению инфекционного процесса и может быть показателем хронизации процесса [31].

Оценивая вклад sIgA-протеазной активности микроорганизмов в развитие инфекционного процесса, следует отметить, что ранее превалировало мнение об участии sIgA-протеаз в развитии начальных этапов инфекции. Вместе с тем, в настоящее время показано, что sIgA-протеазы являются индуктором провоспалительных цитокинов, активируя транскрипционные факторы, и потенцируют развитие хронической патологии человека [21].

Полученные результаты о высоком уровне sIgA-протеазной активности у штаммов, выделенных при хронической инфекции, свидетельствуют, что sIgA-протеазы грибов рода *Candida* способны поддерживать воспалительный процесс и участвовать в его хронизации [26].

Способность грибов рода *Candida* инактивировать лактоферрин, вероятно, также связана с продукцией протеаз. Учитывая, что уровень лактоферрина в некоторых биологических секретах имеет высокие значения не только при острой, но и при хронической инфекции, рассматриваемый признак – АЛФА грибов рода *Candida*, наряду с sIgA-протеазной активностью, можно расценивать как маркер выживания в условиях длительного взаимодействия с эффекторами местного иммунитета хозяина.

При изучении биологических свойств у изолятов *C. albicans* при разных формах течения инфекционно-воспалительного процесса установлено, что грибы, выделенные при остром течении заболевания, характеризовались более высокими значениями фосфолипазной и антиоксидантной активностей, а штаммы, изолированных при хроническом течении процесса, обладали комплексом факторов персистенции с высоким уровнем выраженности при-

знаков [32]. Полученные результаты подтверждают данные о диагностической значимости персистентных характеристик бактерий при хронических воспалительных процессах [33].

Candida sp., выделенные от пациентов, часто являются вторичными инфекционными агентами, отягощающими течение заболевания на фоне первичного патологического процесса. Они проявляют свою патогенность в случае достижения численности популяцией определенного порогового значения, при котором срабатывает «чувство кворума», запуская экспрессию специфических генов, обеспечивающих реализацию патогенного и персистентного потенциала *Candida sp.* В связи с двойственной природой *Candida sp.* возникает необходимость дифференциации патогенных штаммов *C. albicans* от штаммов, входящих в состав нормобиоты.

Проведенными молекулярно-генетическими исследованиями изолятов *C. albicans* установлено наличие генов секретируемых аспартат протеиназ (SAP1-4, SAP 6-7, SAP 9-10) у грибов, выделенных как у здоровых лиц, так и при инфекционно-воспалительных заболеваниях и дисбиозе, которые вероятно могут принимать участие в реализации персистентного потенциала [28, 34].

При изучении биологических свойств у *C. albicans* различной локализации, выделенных у здоровых людей и лиц с инфекционно-воспалительной патологией были определены биопрофили, характеризующие патогенные и непатогенные изоляты. Штаммы *C. albicans*, выделенные при патологии, обладали набором факторов персистенции (АЛА, АЛФА, sIgA-протеазная активность) с высоким уровнем выраженности, тогда как штаммы, выделенные от здоровых лиц, значительно реже характеризовались способностью к инактивации факторов естественной резистентности организма, а выраженность признаков была значительно ниже [35]. Полученные результаты могут быть использованы для дифференциации патогенных вариантов *C. albicans* от штаммов, входящих в состав нормобиоты.

Ранее рядом исследователей установлена возможность использования персистентных свойств бактерий для дифференциации нормальной микрофлоры от возбудителей инфекционно-воспалительного процесса. Были выявлены различия в частоте распространения и уровне выраженности антилактоферриновой и sIgA-протеазной активности у изолятов *S. aureus*, выделенных от транзиторных и резидентных бактерионосителей. Более высокие зна-

чения данных свойств, а также комбинация обоих признаков были характерны для штаммов золотистых стафилококков, выделенных со слизистой оболочки носа резидентных бактерионосителей [36]. На этой основе разработан способ дифференциации нормальной микрофлоры и возбудителей инфекционно-воспалительной патологии репродуктивного тракта по способности микроорганизмов к инаktivации антимикробного белка тромбоцитов. К нормальной микрофлоре урогенитального тракта человека относят микроорганизмы, не обладающие способностью к инаktivации антимикробного белка тромбоцитов, или обладающие способностью к инаktivации антимикробного белка тромбоцитов на уровне 20% и менее [37].

В настоящий момент известно несколько способов дифференциации *C. albicans* на представителей нормальной микрофлоры и этиологических агентов, способных вызывать развитие патологических процессов: у выделенных из вагинального биотопа женщин штаммов по определению размера клеток, отношения к температуре, по сравнительной оценке уровня фосфолипазной активности [38], по особенностям морфологической трансформации, продукции фосфолипаз и протеаз, способности к пленкообразованию [39], по частоте встречаемости и уровню АЛФА [40], у *C. albicans* различной локализации (ротовая полость, кожные покровы и слизистые влагалища) по уровню адгезии [41].

Однако указанные способы дифференциации не всегда объективны и обладают достаточно высокой чувствительностью. Например, высокий уровень адгезии регистрируется у штаммов – представителей нормальной микрофлоры, что может затруднить дифференциацию грибов *C. albicans*. Лактоферрин продуцируется нейтрофилами и моноцитами и его количество многократно увеличивается при заболевании [42], что может существенно влиять на выраженность генов (повышая или снижая их экспрессию), ответственных за фенотипические проявления данного свойства у штаммов *C. albicans*, колонизирующих вагинальный биотоп.

В результате многолетних исследований выявлена совокупность информативных параметров о распространенности и выраженности факторов персистенции у грибов рода *Candida*, которая была использована для разработки способов дифференциации патогенных вариантов *C. albicans* различной локализации от представителей нормальной микрофлоры.

Кроме того разработана программа для ЭВМ по дифференциации штаммов *C. albicans*, выделенных из разных биотопов тела человека (ротовая полость, кишечник, репродуктивный тракт), на штаммы, способные вызвать развитие заболевания, и представителей нормальной микробиоты, в основе которой лежит алгоритм, позволяющий дифференцировать выделенный из разных биотопов тела человека штамм по факторам персистенции (sIgA-протеазная активность, антилизосимная активность, антилактоферриновая активность), и сделать заключение о его патогенности. В том случае, если расчетное значение функции $>$ или равно 0,5, то изучаемый штамм способен вызвать развитие заболевания, а если значение функции $<0,5$, то штамм является представителем нормальной микробиоты тела человека [43].

Для дифференциации *C. albicans*, относящихся к нормальной микрофлоре вагинального биотопа, от патогенных штаммов, способных вызывать развитие инфекционно-воспалительных заболеваний, предложен способ по определению антииммуноглобулиновой активности в отношении секреторного иммуноглобулина А. К нормальной вагинальной микрофлоре относят штаммы *C. albicans*, не обладающие способностью к инаktivации секреторного иммуноглобулина А (sIgA-протеазной активностью) и штаммы *C. albicans*, обладающие sIgA-протеазной активностью при уровне выраженности данного признака равном или меньше 0,3 мкг/мл [44].

Таким образом, грибы рода *Candida*, особенно *C. albicans*, характеризуются широким спектром секретируемых факторов персистенции, с помощью которых они способны выживать в условиях постоянного воздействия факторов врожденного и адаптивного иммунитета и вызывать развитие ряда заболеваний. Распространенность и выраженность АЛА, АЛфА и sIgA-протеазной активностей *C. albicans*, являясь информативными параметрами, используются для дифференциации патогенных вариантов различной локализации от представителей нормальной микрофлоры и могут быть применены при разработке способов прогнозирования течения инфекционно-воспалительных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Онищенко Г.Г. Санитарно-эпидемиологические правила СП 1.3.2322-08. Постановление главного государственного санитарного врача Российской Федерации, 2008. 51 с.
2. Мамедова Л.Р., Караев З.О. Этиологическая характеристика нозокомиальных инфекций мочевыводящих путей. Проблемы медицинской микологии. 2010. 12 (3): 13-14.
3. Кузьмина Д.А., Новикова В.П., Шабашова Н.В. и др. *Candida spp.* и микробиоценоз

- полости рта у детей с декомпенсированной формой кариеса. Проблемы медицинской микологии. 2011. 13 (1): 23-27.
4. Прилепская В.Н. Вагинальный кандидоз. М., 1997. 43 с.
 5. Джордж Я., Шейнфельд И. Грибок и аутоиммунные заболевания. Международный медицинский журнал. 1998. 11-12: 971-972.
 6. Роджерс К.А., Бердалл А.Д. Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз и причины его возникновения. Инфекции, передающиеся половым путем. 2000. 3: 22-27.
 7. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Кандидозный вульвовагинит: взгляд на проблему. Гинекология. 2005. 7 (1): 29-33.
 8. Behnsen J., Lessing F., Schindler S. Secreted *Aspergillus fumigatus* protease Alp1 degrades human complement proteins C3, C4 and C5. *Infect. Immun.* 2010. 78: 3585-3594.
 9. Ки Мун Сёнг, Се Хюн Ли, Хагдонг Ким и др. Экспрессия, очистка и характеристика гипотетического Rad3 *Candida albicans*, продукта orf19. Биохимия. 2011. 76(6): 816-828.
 10. Свиридов М.А., Долгушин И.И., Карташова О.Л. Оценка персистентных характеристик *Candida albicans*. Медицинская наука и образование Урала. 2008. 4: 104-106.
 11. 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. 63 (1): 110-112.
 12. Кузьмина Д.А., Новикова В.П., Шабашова Н.В. и др. *Candida spp.* и микробиоценоз полости рта у детей с декомпенсированной формой кариеса. Проблемы медицинской микологии. 2011. 13 (1): 23-27.
 13. Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий. М.: Медицина: Екатеринбург: УрО РАН, 1999. 366 с.
 14. Вальшев А.В., Перунова Н.Б., Вальшева И.В. и др. Факторы персистенции дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Успехи медицинской микологии: материалы первого всероссийского конгресса по медицинской микологии. М., 2003. 1: 53.
 15. 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.
 16. Бухарин О.В., Карташова О.Л., Киргизова С.Б. и др. Антилактоферриновая активность микроорганизмов. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2005. 6: 7-10.
 17. Перунова Н.Б. Характеристика биологических свойств микроорганизмов в бактериально-грибковых ассоциациях кишечника: Автореф. дис.... канд. мед. наук. Оренбург, 2003. 25с.
 18. Вальшева И.В. Антилактоферриновая активность микроорганизмов: Автореф. дисс....канд. биол. наук. Оренбург, 2005. 24с.
 19. Герман Г.П., Лаврова Н.В., Шерер Л.А. Иммунохимическое определение лактоферрина человека. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1983. 9: 17-20.
 20. Вальшев А.В., Перунова Н.Б., Вальшева И.В. и др. Факторы персистенции дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Успехи медицинской микологии: материалы первого всероссийского конгресса по медицинской микологии. М., 2003. 1: 53.
 21. Кострюкова Н.Н., Бехало В.А. Молекулярно-биологические основы патогенности гонококков и особенности иммунного ответа. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2006. 1: 105-112.
 22. Ивахнюк Т.В., Каплин Н.Н. Иммунобиологические особенности *Candida*-носительства у новорожденных детей. Проблемы медицинской микологии. 2010. 12 (3): 16-18.
 23. Rao M.V., Tanskale A.M., Ghatge M.S. et al. Molecular and biotechnological aspects of microbial proteases. *Mikrobiol. Mol. Biol. Rev.* 1998. 62: 597-635.
 24. Капустина О.А., Карташова О.Л., Чайникова И.Н., Пашинин Н.С. Факторы персистенции грибов рода *Candida*, выделенных из разных биотопов. Проблемы медицинской микологии. 2010. 12 (2): 92.
 25. Капустина О.А., Чайникова И.Н., Карташова О.Л. Устойчивость грибов рода *Candida*

- к факторам естественного иммунитета человека в условиях микрoэкологических нарушений. Гигиена и санитария. 2012. 3: 27-29.
26. Капустина О.А., Чайникова И.Н., Карташова О.Л. Видовая характеристика и факторы персистенции грибов рода *Candida*, выделенных из разных биотопов при инфекционно-воспалительных заболеваниях и дисбиозе кишечника. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2012. 4: 37-41.
 27. Тотолян А.А. Современные подходы к диагностике иммунопатологических состояний. Медицинская иммунология. 1999. 1: 75-108.
 28. Капустина О.А. Характеристика грибов рода *Candida* как ассоциантов в микробиоценозах тела человека: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. Оренбург, 2013. 22 с.
 29. Гриценко В.А., Ляшенко И.Э. Сравнительная оценка персистентных характеристик эшерихий, выделенных из различных экониш. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1994. 4 (Приложение): 87-91.
 30. Бухарин О.В., Вальшев А.В., Гильмутдиова Ф.Г. и др. Экология микроорганизмов человека. Екатеринбург: УрО РАН, 2006. 480 с.
 31. Штиль О.О. Клинико-иммунологическая характеристика течения урогенитальной гонококковой инфекции у мужчин: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва. 2009. 24 с.
 32. Пашина О.А., Карташова О.Л., Уткина Т.М., Потехина Л.П. Характеристика биологических свойств клинических изолятов *Candida albicans*. Проблемы медицинской микологии. 2014. 3: 91-93.
 33. Чернова О.Л., Комарова Н.К., Матюшина С.Б. Роль факторов персистенции микроорганизмов при хроническом течении мастита. Тез. докл. IX межд. Симпозиума по машинному доению с/х животных. Оренбург, 1997: 219-220.
 34. Пашина О.А., Карташова О.Л., Попова Л.П. Молекулярно-генетическая характеристика клинических изолятов *Candida albicans*. Проблемы медицинской микологии. 2015. 2: 122-123.
 35. Пашина О.А., Карташова О.Л., Пашкова Т.М., Попова Л.П. Характеристика биофильей *Candida albicans*, выделенных у здоровых лиц и при патологии. Проблемы медицинской микологии. 2015. 16 (3): 46-49.
 36. Карташова О.Л., Норкина А.С., Чайникова И.Н., Смолягин А.И. Фенотипическая характеристика стафилококков и местный иммунитет при бактерионосительстве. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2009. 4: 99-103.
 37. Иванов Ю.Б., Черкасов С.В., Кузьмин М.Д., Бухарин О.В. Способ дифференциации микрофлоры урогенитального тракта человека. Патент РФ 2260054. Бюл., 2005. № 25.
 38. Трухина Е.В. Клинико-лабораторное и экспериментальное обоснование новых подходов к диагностике и лечению кандидозной инфекции влагалища. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Пермь, 2005. С. 22.
 39. Дробкова В.А. Биологические особенности грибов рода *Candida*, изолируемых из вагинального биотопа женщин репродуктивного возраста. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Пермь, 2010. С. 20
 40. Бухарин О.В., Карташова О.Л., Киргизова С.Б., Вальшева И.В. Антилактоферриновая активность микроорганизмов. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2005. 5: 10.
 41. Лисовская С.А. Новый подход к оценке патогенного потенциала клинических штаммов *Candida albicans*. Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. Казань, 2008. 15 с.
 42. Rein M. F., Shih L., Miller R. et al. Use of a lactoferrin assay in the differential diagnosis of female genital tract infections and implications for the pathophysiology of bacterial vaginosis. Sex. Transm. Dis. 1996. 23 (6): 517-521.
 43. Карташова О.Л., Хлопко Ю.А., Попова Л.П. и др. Дифференциация *Candida albicans* по факторам персистенции. Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2015618610.
 44. Пашина О.А., Чайникова И.Н., Карташова О.Л. и др. Способ дифференциации гри-

бов *Candida albicans* вагинального биотопа женщин на нормальную и патогенную микрофлору. Патент РФ 2595370. Бюл., 2015. №25.

Поступила 27.03.2016

(Контактная информация: **Пашинина Ольга Александровна** – к.б.н., с.н.с. Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН; адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Пионерская, 11; тел/факс 8(3532)774463; e-mail: olga25mikro@mail.ru

LITERATURA

1. Onishchenko G.G. Sanitarno-epidemiologicheskiye pravila SP 1.3.2322-08. Posta-novleniye glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha Rossiyskoy Federatsii, 2008.51 s.
2. Mamedova L.R., Karayev Z.O. Etiologicheskaya kharakteristika nozokomial'nykh in-fektsiy mochevyvodyashchikh putey. Problemy meditsinskoj mikologii. 2010. 12 (3): 13-14.
3. Kuz'mina D.A., Novikova V.P., Shabashova N.V. i dr. Candida spp. i mikro-biotsenoz polosti rta u detey s dekompensirovannoy formoy kariyesa. Problemy meditsinskoj mikologii. 2011. 13 (1): 23-27.
4. Prilepskaya V.N. Vaginal'nyy kandidoz. M., 1997. 43 s.
5. Dzhordzh YA., Sheynfel'd I. Gribok i autoimmunnye zabolevaniya. Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal. 1998. 11-12: 971-972.
6. Rodzhers K.A., Berdall A.D. Retsidiviruyushchiy vul'vovaginal'nyy kandidoz i prichiny yego vozniknoveniya. Infektsii, peredayushchiesya polovym putem. 2000. 3: 22-27.
7. Tikhomirov A.L., Oleynik CH.G. Kandidoznyy vul'vovaginit: vzglyad na problemu. Ginekologiya. 2005. 7 (1): 29-33.
8. Behnsen J., Lessing F., Schindler S. Secreted Aspergillus fumigatus protease Alp1 de-grades human complement proteins C3, C4 and C5. Infect. Immun. 2010. 78: 3585-3594.
9. Ki Mun Song, Se Khyun Li, Khagdong Kim i dr. Ekspressiya, ochistka i kharakteristika gipoteticheskogo Rad3 Candida albicans, produkta orf19. Biokhimiya. 2011. 76(6): 816-828.
10. Sviridov M.A., Dolgushin I.I., Kartashova O.L. Otsenka persistentnykh kharakteristik Candida albicans. Meditsinskaya nauka i obrazovaniye Urala. 2008. 4: 104-106.
11. Chetvertnova G.A., Kurkina O.N. Faktory, sposobstvuyushchiye persistentsii mikroflo-ry v polosti rta pri anomalii polozheniya zubov. Aktual'nyye voprosy eksperimental'noy, klinicheskoy i profilakticheskoy stomatologii. 2006. 63 (1): 110-112.
12. Kuz'mina D.A., Novikova V.P., Shabashova N.V. i dr. Candida spp. i mikro-biotsenoz polosti rta u detey s dekompensirovannoy formoy kariyesa. Problemy meditsinskoj mikologii. 2011. 13 (1): 23-27.
13. Bukharin O.V. Persistentsiya patogennykh bakteriy. M.: Meditsina: Yekaterinburg: UrO RAN, 1999. 366 s.
14. Valyshev A.V., Perunova N.B., Valysheva I.V. i dr. Faktory persistentsii drozhzhepodobnykh gribov roda Candida. Uspekhi meditsinskoj mikologii: materialy pervogo vse-rossiyskogo kongressa po meditsinskoj mikologii. M., 2003. 1: 53.
15. Rafikova L.M. Osobennosti formirovaniya mikrobiotsenoza organizma zhenshchin-rabotnits v usloviyakh tekhnogennogo vozdeystviya faktorov sovremennogo zhivotnovodcheskogo kompleksa: Avtoref. dis.... kand. biol. nauk. Moskva, 2009. 24s.
16. Bukharin O.V., Kartashova O.L., Kirgizova S.B. i dr. Antilaktoferrinovaya aktivnost' mikroorganizmov. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii. 2005. 6: 7-10.
17. Perunova N.B. Kharakteristika biologicheskikh svoystv mikroorganizmov v bakterial'no-gribkovykh assotsiatsiyakh kishechnika: Avtoref. dis. ...kand. med. nauk. Orenburg, 2003. 25s.
18. Valysheva I.V. Antilaktoferrinovaya aktivnost' mikroorganizmov: Avtoref. diss. ...kand. biol. nauk. Orenburg, 2005. 24s.
19. German G.P., Lavrova N.V., Sherer L.A. Immunokhimicheskoye opredeleniye lakto-ferrina

- cheloveka . Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 1983. 9: 17-20.
20. Valyshev A.V., Perunova N.B., Valysheva I.V. i dr. Faktory persistentsii drozhzhepodobnykh gribov roda Candida. Uspekhi meditsinskoj mikologii: materialy pervogo vserossiyskogo kongressa po meditsinskoj mikologii. M., 2003. 1: 53.
 21. Kostryukova N.N., Bekhalo V.A. Molekulyarno-biologicheskie osnovy patogennosti gonokokkov i osobennosti immunnogo otveta. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2006. 1: 105-112.
 22. Ivakhnyuk T.V., Kaplin N.N. Immunobiologicheskiye osobennosti Candida-nositel'stva u novorozhdennykh detey. Problemy meditsinskoj mikologii. 2010. 12 (3): 16-18.
 23. Rao M.B., Tanskale A.M., Ghatge M.S. et al. Molecular and biotechnological aspects of microbial proteases. Mikrobiol.Mol. Biol. Rev. 1998. 62: 597-635.
 24. Kapustina O.A., Kartashova O.L., Chaynikova I.N., Pashinin N.S. Faktory persistentsii gribov roda Candida, vydelennykh iz raznykh biotopov. Problemy meditsinskoj mikologii. 2010. 12 (2): 92.
 25. Kapustina O.A., Chaynikova I.N., Kartashova O.L. Ustoychivost' gribov roda Candida k faktoram yestestvennogo immuniteta cheloveka v usloviyakh mikroekologicheskikh narusheniy. Gigiyena i sanitariya. 2012. 3: 27-29.
 26. Kapustina O.A., Chaynikova I.N., Kartashova O.L. Vidovaya kharakteristika i faktory persistentsii gribov roda Candida, vydelennykh iz raznykh biotopov pri infektsionno-vospalitel'nykh zabolevaniyakh i disbioze kishechnika. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2012. 4: 37-41.
 27. Totolyan A.A. Sovremennyye podkhody k diagnostike immunopatologicheskikh sostoyaniy. Meditsinskaya immunologiya. 1999. 1: 75-108.
 28. Kapustina O.A. Kharakteristika gribov roda Candida kak assotsiantov v mikrobiotse-nozakh tela cheloveka: Avtoref. diss. ... kand. biol. nauk. Orenburg, 2013. 22 s.
 29. Gritsenko V.A., Ljashenko I. Je. Sravnitel'naja ocenka persistentnykh kharakteristik jesherihij, vydelennykh iz razlichnykh jekonish. Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii. 1994. 4 (Prilozhenie): 87-91.
 30. Bukharin O.V., Valyshev A.V., Gil'mutdiova F.G. i dr. Ekologiya mikroorganizmov cheloveka. Yekaterinburg: UrO RAN, 2006. 480 s.
 31. Shtil' O.O. Kliniko-immunologicheskaya kharakteristika techeniya urogennital'noy gonokokkovoy infektsii u muzhchin: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moskva. 2009. 24 s.
 32. Pashinina O.A., Kartashova O.L., Utkina T.M., Potekhina L.P. Kharakteristika biologicheskikh svoystv klinicheskikh izolyatov Candida albicans. Problemy meditsinskoj mikologii. 2014. 3: 91-93.
 33. Chernova O.L., Komarova N.K., Matyushina S.B. Rol' faktorov persistentsii mikroorganizmov pri khronicheskom techenii mastita. Tez. dokl. IX mezhd. Simpoziuma po mashinnomu doyeniyu s/kh zhivotnykh. Orenburg, 1997: 219-220.
 34. Pashinina O.A., Kartashova O.L., Popova L.P. Molekulyarno-geneticheskaya kharakteristika klinicheskikh izolyatov Candida albicans. Problemy meditsinskoj mikologii. 2015. 2: 122-123.
 35. Pashinina O.A., Kartashova O.L., Pashkova T.M., Popova L.P. Kharakteristika bio-profiley Candida albicans, vydelennykh u zdorovykh lits i pri patologii. Problemy meditsinskoj mikologii. 2015. 16 (3): 46-49.
 36. Kartashova O.L., Norkina A.S., Chaynikova I.N., Smolyagin A.I. Fenotipicheskaya kharakteristika stafilokokkov i mestnyy immunitet pri bakterionositel'stve. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2009. 4: 99-103.
 37. Ivanov YU.B., Cherkasov S.V., Kuz'min M.D., Bukharin O.V. Sposob differentsia-tsii mikroflory urogenital'nogo trakta cheloveka. Patent RF 2260054. Byul., 2005. № 25.
 38. Trukhina Ye.V. Kliniko-laboratornoye i eksperimental'noye obosnovaniye novykh podkhodov k diagnostike i lecheniyu kandidoznoy infektsii vlagalishcha. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. Perm', 2005. S. 22.

39. Drobkova V.A. Biologicheskiye osobennosti gribov roda Candida, izoliruyemykh iz vaginal'nogo biotopa zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. Perm', 2010. S. 20.
40. Bukharin O.V., Kartashova O.L., Kirgizova S.B., Valysheva I.V. Antilaktoferrinovaya aktivnost' mikroorganizmov. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2005. 5: 10.
41. Lisovskaya S.A. Novyy podkhod k otsenke patogennogo potentsiala klinicheskikh shtammov Candida albicans. Avtoref. diss.... kand. biol. nauk. Kazan', 2008. 15 s.
42. Rein M. F., Shih L., Miller R. et al. Use of a lactoferrin assay in the differential diagnosis of female genital tract infections and implications for the pathophysiology of bacterial vaginosis. Sex. Transm. Dis. 1996. 23 (6): 517-521.
43. Kartashova O.L., Khlopko YU.A., Popova L.P. i dr. Differentsiatsiya Candida albicans po faktoram persistentsii. Svidetel'stvo o gosudarstvennoy registratsii pro-gramm dlya EVM № 2015618610.
44. Pashinina O.A., Chaynikova I.N., Kartashova O.L. i dr. Sposob differentsiatsii gribov Candida albicans vaginal'nogo biotopa zhenshchin na normal'nuyu i patogennuyu mikrofloru. Patent RF 2595370. Byul., 2015. №25.

Образец ссылки на статью:

Пашинина О.А., Карташова О.Л. Секретируемые факторы персистенции как основа дифференциации грибов рода *Candida* (Обзор). Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2017. 1. 13 с. [Электронный ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2017-1/Articles/OAP-2017-1.pdf>).