

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Література

1. Онищенко Г.Г. Основные направления деятельности по противодействию эпидемии ВИЧ/СПИДа в Российской Федерации // Иммунология. – 2006. – № 6. – С. 356-361.
2. Захворюваність ВІЛ-інфікованих хворих на дермато-венерологічну патологію у Дніпропетровському регіоні / Святенко Т.В., Шевченко О.П., Суремко М.С. та ін. // Дерматологія та венерологія. – 2008. – № 3 (41). – С. 56-61.
3. Sexually transmitted infections/HIV/AIDS programme. WHO/Europe survey on HIV/AIDS and antiretroviral therapy: 31 December 2006. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe; 2007.
4. Вегержинська Н.Д., Волков О.В., Лісецька В.І. Епідситуація з ВІЛ-інфекції/СНІДу в Одеській області, проблемні питання та шляхи їх вирішення // Інфекційний контроль. – 2007. – № 2 (21). – С. 16-17.
5. Изучение эффективности полидана в комбинации с тим азидом при терапии ВИЧ-инфекции / Папуашвили М.Н., Пинегин Б.В., Щелканов М.Ю., Мацевич Г.Р. // Иммунология. – 2003. – № 3. – С. 132-140.
6. Norris Ph. J., Rosenberg E.S. Cellular immune response to human immunodeficiency virus // AIDS. – 2001. – Vol. 15, Suppl. 2. – S16-S21.
7. Pantaleo G., Walker B. Retroviral Immunology: Immune response and Restoration. – Totova, New Jersey, 2001.
8. Мочевой синдром у ВИЧ-інфікованих больних в стадії СПИДа / Гоженко А.І., Горобець О.П., Гойдик В.С. і др. // Нефрологія. – 2008. – № 4 (12). – С. 54-58.
9. Пієлонефрит у ВІЛ-інфікованих хворих у стадії СНІДу / Гоженко А.І., Горобець О.П., Гойдик В.С. та ін. // Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія. – 2008. – № 1-2 (11). – С. 233-236.

10. Особенности структурных изменений в корковом веществе почек у больных СПИДом при сопутствующем пиелонефрите / Насибуллин Б.А., Гоженко А.И., Горобець О.П., Михальчук В.Н. // Вісник морфології. – 2009. – № 1 (15). – С. 47-50.

ROLE OF VIOLATIONS HOMOEOSTASIS IN COURSE OF HIV-INFECTION

A.I. Hozhenko, O.P. Horobets, V.S. Hoydyk, H.P. Horobets, N.S. Hoydyk, O.B. Kvasnytska

SUMMARY. Studied violation of homoeostasis in 100 HIV-infected of patients in the stage of AIDS which were on stationary treatment in Odessa regional Center on a prophylaxis and fight against AIDS. It was set that for patients poliorganing insufficiency which makes progress depending on the degree of immunological insufficiency takes a place AIDS. And it in same queue a question puts appropriately that next to specific antiretrovirus therapy and fight against infectious complications it is needed to extend specific therapy of poliorganing insufficiency, that it is especially important presently when possibilities of specific therapy grow.

Key words: homoeostatic indexes, HIV-infection/AIDS, level CD4+-T-lymphocytes, poliorganing insufficiency.

Отримано 3.02.2010 р.

© Кірсанова М.О., Павленко О.Ю., Криворутченко Ю.Л., 2010
УДК 616.594.171.2:547.282:615.282

М.О. Кірсанова, О.Ю. Павленко, Ю.Л. Криворутченко

ВИДОВИЙ СКЛАД ГРИБІВ РОДУ *CANDIDA*, ВИДІЛЕНИХ У КРИМУ ВІД ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ДІТЕЙ, І ЇХ ЧУТЛИВІСТЬ ДО АНТИМІКОТИКІВ І ТАУРОЗИДУ Sx1

Кримський державний медичний університет ім. С. І. Георгієвського

Вивчено видову різноманітність грибів роду *Candida*, ізольованих від 24 ВІЛ-інфікованих дітей, і визначено чутливість виділених штамів до комерційних антимікотиків і тритерпенового сапоніну таурозиду Sx1, виділеного з плюща кримського *Hedera taurica* Carr. Встановлено низьку чутливість грибів до ністатину і препаратів групи азолів, а також їхню

відносно високу чутливість до амфотерицину В і таурозиду Sx1.

Ключові слова: гриби роду *Candida*, ВІЛ-інфекція, сапонін таурозид Sx1, антимікотики.

Дріжджоподібні гриби роду *Candida* широко розповсюджені в природі і входять до складу

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

мікрофлори людини. Останнім часом збільшилося число захворювань, в розвитку яких головну або істотну роль відіграють ці умовно-патогенні мікроорганізми. Таку тенденцію пов'язують із зростанням кількості людей, які страждають на імунodefіцити різної природи, з широким застосуванням антибіотиків, синтетичних гормональних препаратів і іншими чинниками [1, 2]. Мікози, у тому числі і кандидози, є одними з найпоширеніших опортуністичних інфекцій серед ВІЛ-інфікованих людей і хворих на СНІД.

З метою лікування захворювань, спричинених патогенними і умовно-патогенними грибами, застосовується широкий спектр антимікотичних засобів. Разом з тим, швидке формування грибами роду *Candida* резистентності до ліків і токсичність деяких протигрибкових препаратів залишають розповсюдження грибкової інфекції важливою проблемою сучасної медицини [3].

У зв'язку з цим велика увага дослідників приділяється природним речовинам, що мають антифунгальну дію, і їх хімічним модифікаціям, які посилюють корисний ефект. Серед таких речовин важливе місце займають глікозиди, зокрема сапоніни [4]. У наших попередніх дослідженнях була продемонстрована імунomodulatory активність сапонінів типу таурозидів [5].

Дана робота присвячена вивченню видової різноманітності грибів роду *Candida*, ізолюваних від ВІЛ-інфікованих дітей, та чутливості виділених штамів до комерційних антимікотиків і тритерпенового сапоніну таурозиду Sx1.

Матеріали і методи

Матеріалом досліджень були 34 штами грибів роду *Candida*, ізолювані від 24 ВІЛ-інфікованих дітей віком від 8 днів до 9 років. Пацієнти перебували на стаціо-

нарному лікуванні в Кримській республіканській дитячій інфекційній лікарні, м. Сімферополь.

Ідентифікацію мікроорганізмів проводили з використанням тест-системи «Auxocolor» (BioRad, Франція).

Тритерпеновий сапонін таурозид Sx1 (3-O- α -L-рамнопіранозил (1 \rightarrow 2)- α -L-арабінопіранозид хедерагеніну) був виділений з плюща кримського *Hedera taurica* Carr. у Таврійському національному університеті і наданий для досліджень доктором хімічних наук, професором В.І. Гришківцем.

Для вивчення антифунгальної дії таурозиду Sx1 і протигрибкового препарату амфотерицину В (Bristol-Myers Squibb, Франція) визначали мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) даних речовин за допомогою методу серійних розведень, що був нами модифікований. Дослідження проводилися на середовищі RPMI-1640 в 96-лункових пластикових планшетах (мікрометод) з додаванням 3 % людської плазми (донорів) [6].

Крім того, за допомогою методу дисків проводилося визначення чутливості грибів до препаратів амфотерицину В, ністатину, ітраконазолу, клотримазолу, флуконазолу (виробництва НИЦФ, м. Санкт-Петербург, Росія).

Результати досліджень та їх обговорення

Серед ізолюваних від ВІЛ-інфікованих дітей грибів роду *Candida* 70,6 % штамів належали до виду *C. albicans*, 8,8 % – *C. dublinensis*, 8,8 % – *C. lusitaniae*, 6,0 % – *C. famata*, 2,9 % – *C. tropicalis* і 2,9 % – *C. kefyr*.

У 4 досліджених пацієнтів гриби одночасно було виділено з різних матеріалів (табл. 1).

Як видно з таблиці 1, у більшості (3) пацієнтів із різних матеріалів виділявся один і той же вид – *C. albicans*. Схожа чутливість ізолятів, отриманих з різних матеріалів від одного і того ж хворого, до сапоніну і амфотерицину В дозволяє припустити, що вони належать до одного підвиду. Проте в

Таблиця 1

Гриби роду *Candida*, що були виділені з різних матеріалів ВІЛ-інфікованих пацієнтів, і їх чутливість до таурозиду Sx1 і амфотерицину В

Пацієнт	Досліджений матеріал	Виділений штам	МІК, мкг/мл	
			таурозид Sx1	амфотерицин В
1	Мазок із ротоглотки	<i>C. albicans</i>	250	1,56
	Кал	<i>C. albicans</i>	250	0,78
2	Сеча	<i>C. albicans</i>	125	0,39
	Кал	<i>C. albicans</i>	125	0,78
3	Кал	<i>C. albicans</i>	250	0,39
	Мазок із ротоглотки	<i>C. albicans</i>	250	0,78
	Зшкребок зі шкіри	<i>C. albicans</i>	250	0,78
4	Кал	<i>C. lusitaniae</i>	250	0,78
	Мокротиння	<i>C. albicans</i>	250	0,19

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

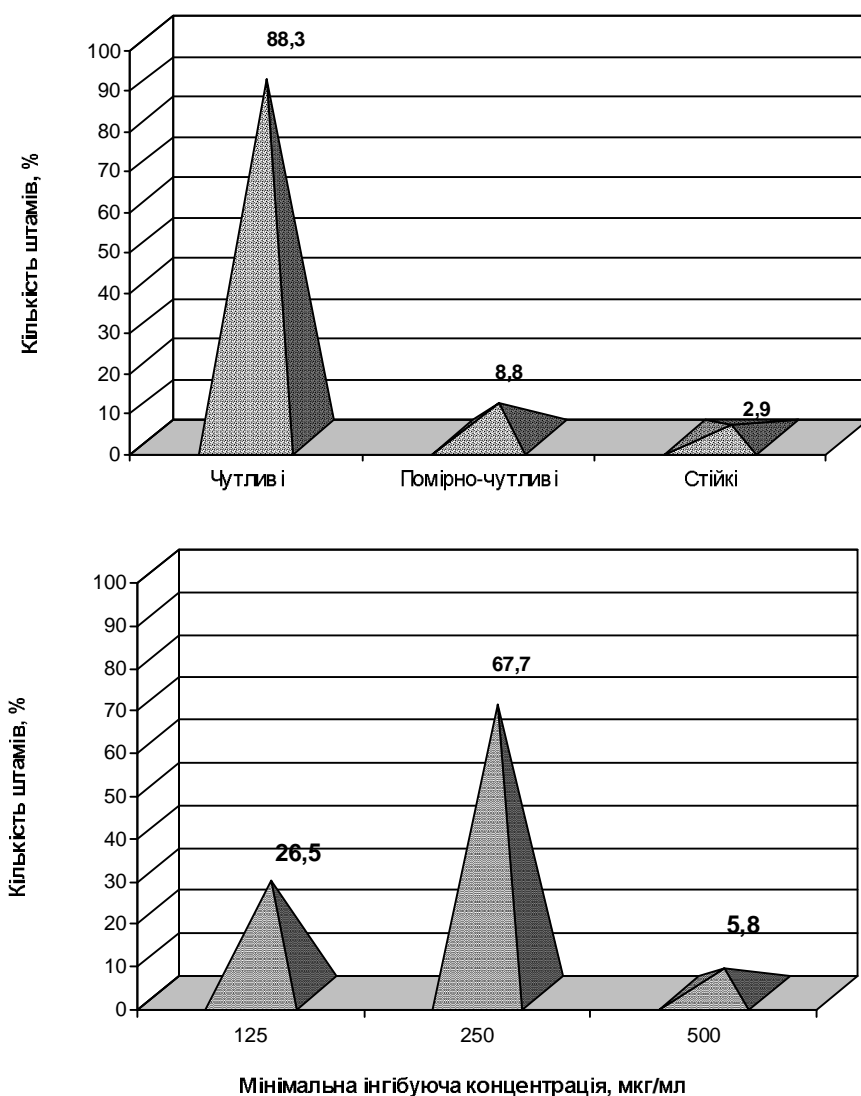
одного пацієнта при взятті різних матеріалів були виділені різні гриби.

Всі 34 одержані штами було вивчено на чутливість до амфотерицину В і таурозиду Sx1 методом серійних розведень. Стосовно до амфотерицину В штами було розділено на чутливі – МІК 0,09-0,78 мкг/мл, помірно-чутливі – 1,00-2,00 і стійкі – > 2,00 мкг/мл [6].

Більшість вивчених штамів була чутливою до амфотерицину В (мал. 1). МІК для сапоніну варіювала від 125 до 500 мкг/мл. Для 94,2 % штамів

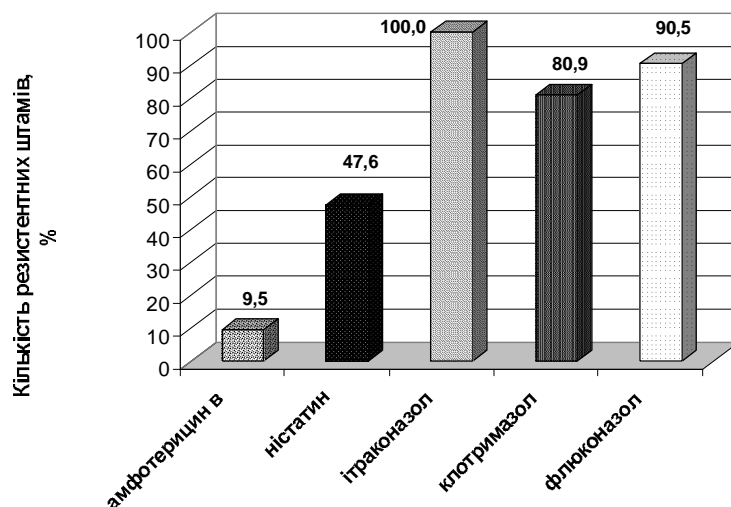
МІК таурозиду Sx1 складала 125-250 мкг/мл, що свідчить про наявність у цього сапоніну виражених антифунгальних властивостей [4].

З метою зіставлення результатів використання модифікованого методу серійних розведень з результатами загальноприйнятого методу дисків і порівняння стійкості виділених грибів до різних протигрибкових препаратів було вивчено за допомогою методу дисків (мал. 2) чутливість 21 штаму мікроорганізмів, ізольованих від ВІЛ-інфікованих дітей, до п'яти комерційних антимікотиків.



Мал. 1. Чутливість грибів роду *Candida*, отриманих від ВІЛ-інфікованих дітей, до амфотерицину В (зверху) і сапоніну таурозиду Sx1 (знизу).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 2. Резистентність до антимікотиків грибів роду *Candida*, ізольованих від ВІЛ-інфікованих дітей, при її визначенні за допомогою методу дисків.

Було встановлено, що відсоток резистентних до амфотерицину В штамів, визначений за допомогою методу дисків (9,5 %), був близьким до сумарного відсотка стійких і помірно-чутливих штамів (11,7 %), визначеного за результатами використання модифікованого нами методу серійних розведень. Це свідчить про прийнятність використання зазначеного модифікованого методу для визначення МІК антимікотиків.

Як видно з мал. 2, резистентними до амфотерицину В було відносно небагато штамів, ністатину – близько половини штамів, ітраконазолу – всі, а до клотримазолу і флуконазолу – переважна більшість штамів грибів. Отримані в процесі власних досліджень результати щодо переважання

полірезистентних штамів серед дріжджоподібних грибів, ізольованих від ВІЛ-інфікованих хворих, в основному збігалися з даними інших авторів [7, 8]. Проте у нашому дослідженні було виявлено набагато більше штамів грибів роду *Candida*, стійких до ністатину (47,6 % проти 0 %) та амфотерицину В (9,5-11,7 проти 6,8 %), ніж у роботі О.І. Поліщук і співавт. [8]. Таким чином, результати наших досліджень свідчать про значне зростання у дріжджоподібних грибів резистентності до препаратів, що належать до найбільш активної групи антимікотиків – полієнових антибіотиків.

Резистентність до амфотерицину В у вивчених нами конкретних штамів не збігалася з рівнем стійкості до таурозиду Sx1. За резистентні до тау-

Таблиця 2

Видовий склад грибів, виділених при повторному дослідженні від ВІЛ-інфікованих, і їхня чутливість до амфотерицину В (А), ністатину (Н), ітраконазолу (І), клотримазолу (К), флуконазолу (Ф) та таурозиду Sx1 (Sx1)

Пацієнт	Вік (міс.)	Матеріал	Ізольований штам	МІК, мкг/мл		Метод дисків				
				Sx1	А	Н	А	І	К	Ф
1	66	Мазок із ротоглотки	<i>C. dublinensis</i>	250	0,19	Ч*	Ч	*Р	Ч	Р
	72	Мазок із ротоглотки	<i>C. albicans</i>	250	1,56	Р	Р	Р	Р	Р
2	8	Мазок із ротоглотки	<i>C. dublinensis</i>	250	0,78	Р	Ч	Р	Ч	Р
	12	Мазок із ротоглотки	<i>C. albicans</i>	250	0,09	Не дослідили				
3	28	Кал	<i>C. albicans</i>	125	0,19	Р	Ч	Р	Ч	Ч
	29	Сеча	<i>C. kefir</i>	125	0,19	Не дослідили				
4	9	Кал	<i>C. lusitanae</i>	250	0,78	Р	Ч	Р	Р	Р
	12	Мазок із ротоглотки	<i>C. albicans</i>	250	0,78	Ч	Ч	Р	Р	Р

Примітки: * Ч – чутливий, Р – резистентний.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

розиду Sx1 штами вважалися такі, стосовно яких МІК сапонину була 500 мкг/мл і більше.

Для виявлення динаміки колонізації грибами роду *Candida* хворих і змін в їхній чутливості до вивчених препаратів у 4 пацієнтів проводилися повторні дослідження (табл. 2).

Як видно з таблиці 2, при повторному дослідженні пацієнтів, що проводилося в інтервалі від 1 до 6 місяців, видовий склад виділених грибів роду *Candida* набував змін. Чутливість грибів, що виділялися в різний час від однієї і тієї ж людини, до різних антимікотиків змінювалася різною мірою. Чутливість таких ізолятів до сапонину Sx1 залишалася стабільною в межах МІК 125-250 мкг/мл.

Висновки

1. Серед штамів грибів роду *Candida*, ізольованих від ВІЛ-інфікованих дітей, переважали *C. albicans* (70,6 %). При повторному дослідженні через 1-6 міс. видовий склад грибів змінювався.

2. Ізольовані від ВІЛ-інфікованих хворих штами дріжджоподібних грибів відрізнялися відносно високою чутливістю до амфотерицину В (88,3 %) і високою стійкістю до ністатину – 47,6 %, ітраконазолу – 100 %, клотримазолу – 80,9 % і флуконазолу – 90,5 % штамів.

3. Мінімальна інгібуюча концентрація сапоніну таурозиду Sx1 стосовно вивчених штамів грибів коливалася в межах 125-500 мкг/мл. Для 94,2 % ізолятів вона склала 125-250 мкг/мл, що дозволяє розглядати таурозид Sx1 як потенційний антигрибковий засіб.

Література

1. Исаков Ю.Ф., Белобородова Н.В. Сепсис у дітей. – М.: Издатель Мокеев, 2001. – 396 с.
2. Криворученко Ю.Л., Жебровский В.В., Кирсанова М.А. Кандиды при заболеваниях, традиционно не связываемых с микозами // Эксперимент. клин. мед. – 2004. – № 2. – С. 56-57.

3. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз. – М.: Триада-Х, 2001. – 472 с.

4. Sparg S.G., Light M.E., van Staden J. Biological activities and distribution of plant saponins // J. Ethnopharmacology. – 2004. – Vol. 94. – P. 219-243.

5. Study of the adjuvant activity of new MDP derivatives and purified saponins and their influence on HIV-1 replication in vitro / Krivorutchenko Y.L., Andronovskaja I.B., Hinkula J. et al. // Vaccine. – 1997. – Vol. 15. – P. 1479-1486.

6. Саттон Д., Фотергилл А., Ринальди М. Определитель патогенных и условно-патогенных грибов. – М.: Мир, 2001. – 429 с.

7. Pfaller M.A., Jones R.N., Doern G.V. Blood stream infections due to *Candida* species: SENTRY Antimicrob. Surveillance Program in North America and Latin America, 1997-1998 // Antimicrob. Agents and Chemother. – 2000. – Vol. 44, N 3. – P. 747-751.

8. Поліщук О.І., Покас А.В., В'яліх Ж.Е. та ін. Чутливість до антимікотиків дріжджоподібних грибів, ізольованих від ВІЛ-інфікованих хворих // Мікробіол. журн. – 2007. – Т. 69, № 3. – С. 37- 43.

SPECIES COMPOSITION OF FUNGI OF GENUS CANDIDA, ISOLATED IN CRIMEA FROM HIV-INFECTED CHILDREN, AND THEIR SENSITIVITY TO ANTIMYCOTICS AND TAUROSID SX1

M.O. Kirsanova, O.Yu. Pavlenko, Yu.L. Kryvorutchenko
SUMMARY. The diversity of *Candida* species isolated from 24 HIV - infected children was studied. Their sensitivity to antimycotics and saponin taurosid Sx1 extracted from Crimean ivy *Hedera taurica* Carr. has been examined. The low sensitivity of the species to nystatin and azole preparations, and their relatively high sensitivity to the amphotericin B and taurosid Sx1 have been determined.

Key words: fungi of genus *Candida*, HIV-infection, saponin taurosid Sx, antimycotics.

Отримано 16.01.2010 р.