

Ж. К. Ибраева, С. Б. Ахметова, Ж. Г. Танкибаева, Г. А. Бейсембаева

АУЫЗ ҚУЫСЫНЫҢ ШЫРЫШТЫ ҚАБЫҒЫНЫҢ СОЗЫЛМАЛЫ КАНДИДОЗЫНДА САҢЫРАУҚҰЛАҚТАРҒА ҚАРСЫ ПРЕПАРАТТАРҒА *CANDIDA* ТЕКТЕС САҢЫРАУҚҰЛАҚТАРДЫҢ ТӨЗІМДІЛІГІНІҢ ҚАЗІРГІ ЗАМАНҒЫ АСПЕКТІЛЕРІ

Клиникалық иммунология, аллергология және микробиология кафедрасы Қарағанды медицина университеті (Қарағанды, Қазақстан)

Ұсынылған мақала *Candida* тектес саңырауқұлақтардың антимикотикалық резистенттілігінің негізгі аспектілеріне қатысты заманауи әдеби деректерге шолу жүргізуге арналған. Мақалада ауыз қуысының шырышты қабығының созылмалы кандидозының этиологиялық құрылымы және *Candida* тектес саңырауқұлақтардың биоүлбіртуші белсенділігі туралы мәселелер қарастырылды. *Candida* тектес саңырауқұлақтардың саңырауқұлақтарға қарсы препараттарға төзімділігі заманауи медицина-ның өзекті мәселелерінің бірі болып табылады.

Кілт сөздер: кандидоз, ауыз қуысының шырышты қабығы, *Candida* туыстастығының саңырауқұлағы, биоүлбіртуші, саңырауқұлақтарға қарсы (антимикотикалық) препараттар, төзімділік (резистенттілік)

Соңғы онжылдықта микоздар маңызды клиникалық мәселеге және оның ішінде *Candida* тектес саңырауқұлақтардан туындаған инфекциялар өзекті талқылау тақырыбына айналды. Алдыңғы онжылдықта әлемде кандидоздың жедел, созылмалы және қайталанатын түрімен ауратын науқастардың саны айтарлықтай өсті. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының статистикалық мәліметтері бойынша Жер тұрғындарының 33-тен 40%-ға дейін тұрғыны саңырауқұлақ ауруларымен зақымдалған [11].

Саңырауқұлақ инфекцияларына қарсы күрес жөніндегі Жаһандық қордың (Global Action Fund for Fungal Infections, GAFFI) деректеріне сәйкес әлемде жыл сайын инвазивті кандидоз (ИК) 750 000-нан астам адамды зақымдайды және 350 000 адамда - өлімнің себебі болып табылады [4, 13]. Кандидоздардың үлесіне барлық жұқпалы аурулардың 37% және адамның саңырауқұлақ ауруларының 86% келеді [25].

Жүргізілген зерттеулерге сәйкес, 2015 жылы Қазақстан Республикасында ауыр және созылмалы микотикалық аурулармен ауыратын науқастар саны 296 273 (1,7% халық) құрады. Оның ішінде жедел микотикалық аурулар - 14 401, созылмалы аурулар - 281 872. Ең көп таралған: созылмалы қайталанатын кандидозды вульвовагинит (273 258 жағдай), бастың шаш бөлігінің микозы (11 847) және ауыз қуысының қайталанатын кандидозы (5 814). ҚР-да ауыз қуысының қайталанатын кандидозының таралу нәтижесі бойынша 100 000 адамға шаққанда 32,8 жағдай байқалған [10].

Жуырдағы уақытқа дейін жүйелі саңырауқұлақты инфекцияларды негізінен иммунитеті төмен тұлғалардың үлесінде көп кездеседі

деп саналды, бірақ қазір оларды терапевтік және хирургиялық бейіндегі науқастарда да жиі тіркейді, бұл бірқатар факторларға байланысты [3, 12, 22].

Ғылыми әдебиеттердің мәліметтері бойынша ауыздың шырышты қабығының кандидозының созылмалы және жүйелі формаларының дамуының негізгі факторлары болып табылады: белгілі бір физиологиялық жағдай (жүктілік, кәрілік жас), ұзаққа созылған иммуносупрессия, соматикалық патология, антибактериалды және гормоналды препараттарды ұтымсыз қолдану, көмірсулар басым үйлесімсіз диета, иммундық жүйенің әлсіреуі [14, 15, 17]. Жергілікті факторларға: ішінара адентия, ауыз қуысында алмалы-салмалы және алынбайтын ортопедиялық және ортодонтикалық конструкциялардың болуы, сапасыз пломбалар, ауыз қуысының нашар гигиенасы, тіс шөгінділерінің болуы, сондай-ақ химиялық зақымданулар, ауыз қуысының шырышты қабығының жаракаттары, зиянды әдеттер (темекі шегу, ішімдікті қабылдау) жатады [6, 15].

Тіс протездері *Candida* тектес саңырауқұлақтардың көбеюі үшін қолайлы микроорта жасайды. Протездер бар егде адамдардың шамамен 65% ауыз қуысының шырышты қабығының созылмалы кандидозына бейім. Тіс протездерін кию кезінде оттегінің мөлшері, pH, төмендейді және анаэробты жағдай қалыптасады, бұл жағдайда кандидалардың өсуіне ықпал ететін микроорта туындайды. *Candida* тектес саңырауқұлақтар акрилдік нашар бейімделген аспаптармен біріге отырып протез бетінде сілекей ағынының төмендеуіне немесе ауыз қуысының гигиенасының бұзылуына әкеледі деген пайымдаулар бар [37].

Көптеген кең спектрлі әсер ететін антибиотиктер, иммуномодуляторлар және ксеростомикалық жанама әсерлері бар дәрілер сияқты жүйелі дәрілерді ұзақ уақыт пайдалану жергілікті ауыз флорасын өзгертеді, шырышты қабықтың бетін бұзады, сілекей ағынын азайтады, *Candida* тектес саңырауқұлақтардың өсуіне қолайлы орта жасайды [36].

Пероральді кандидоздың пайда болу қаупін арттыратын тағы бір маңызды жергілікті фактор ол жергілікті немесе ингаляциялық кортикостероидтерді пайдалану және ауызды шаюға арналған антимикробты заттарды артық қолдану болып табылады. Олар жергілікті иммунитетті уақытша төмендетеді және ауыз қуысының флорасының өзгерісіне әкеледі [23]. Сілекей безінің дисфункциясы ауыз қуысының кандидозының туындатады. Гистидин, лизоцим, лактоферрин және полипептид сияқты бейорганикалық сілекей компоненттері кандиданың өсуін тежейді. Сондықтан, сілекей секрецияларының саны мен сапасына әсер ететін жағдайлар ауыз қуысында кандидоздың пайда болу қаупін арттыруы мүмкін [34, 35].

Кейбір зерттеулер көрсеткендей, шылымның өзін немесе басқа да факторлармен қоса шегу ауыз қуысының шырышты қабығында кандидоздың дамуына айтарлықтай әсер етеді, бірақ оның нақты механизмі жоқ, бірақ олар туралы әртүрлі теориялар негізделген. Олар: кандидоздың колонизациясын, шылым шегуден туындаған оқшауланған эпителиалды өзгерістерді туындатады; протез бар адамдарда шылым шегу шырышты қабықтың бетін өзгертеді; жергілікті иммунитетті басады және қызыл иектің экссудатын төмендетеді; қандағы глюкоза деңгейіне жанама әсер ете отырып, қандағы адреналин деңгейін арттыратын гликозилденген гемоглобин және темекі түтінінің деңгейін арттырады [38].

Тазартылған қанттарды, көмірсуларды және сүт өнімдерін (құрамында лактозаның жоғары құрамы бар) көп тұтыну *Candida* тектес саңырауқұлақтардың дамуына қолайлы, себебі бұл жағдай ортаның рН деңгейі төмендету арқылы *Candida* тектес саңырауқұлақтардың өсуін ынталандырушы ретінде болуы мүмкін [36].

Темір микроэлементі тапшы ағзада *Candida* тектес саңырауқұлақтар жиі колонизацияланады. Темір тапшылығы трансферриннің және басқа да темірге тәуелді ферменттердің фунгистатикалық әсерін азайтады. Сонымен қатар, созылмалы кандидозда басқа да қоректік заттар жиі тапшы болып келеді - алмастырылмайтын май қышқылдары, фолий қыш-

қылы, А және В6 витаминдері, магний, селен және мырыш [36,42].

Ауыз қуысы микрофлораға арналған бірегей ашық экожүйе болып табылатыны белгілі, ол жалпы ағзаның және тіс-жақ жүйесінің жағдайының жоғары ақпараттық көрсеткіші болып табылады. Ауыз қуысының резиденттік микрофлорасы құрамының бұзылуы (дисбактериоз) ең алдымен қалыпты микрофлораның азаюынан және шартты-патогенді және патогенді микрофлораның, оның ішінде бірінші кезекте *Candida* тектес саңырауқұлақтардың санының ұлғаюынан байқалады [14, 20].

Ауыз қуысының шырышты қабығындағы шартты-патогенді микроорганизмдер өкілдерінің арасында *Candida* тектес ашытқы тәрізді саңырауқұлақтар клиникалық мәнге ие. *Candida* тектес саңырауқұлақтар — саңырауқұлақтар патшалығының эукариоттар өкілі болып табылады, шамамен 150-200 түрге топтастырылады [32], *Candida* тектес саңырауқұлақтың келесі 15 түрі адам үшін патогенді болып саналады: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. crusei*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae*, *C. dubliniensis*, *C. pelliculosa*, *C. kefyr*, *C. lipolytica*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. rugosa* және *C. norvegensis*, бұлардың арасында ең жиі кездесетін инфекциялық агент *C. albicans* болып табылады [26].

Candida тектес саңырауқұлақтар ауыз қуысының шырышты қабығы микроорганизмдерінің транзиторлық тобының ең жиі диагностикаланатын 10 өкілдерінің санының құрамына кіреді [2]. Олар ауыз қуысының микрофлорасы мен ағзаның жергілікті иммундық жүйесі арасындағы тепе-теңдіктің бұзылуын алғашқылардың бірі болып сезінеді, қысқа мерзімде белсенсіз кезеңнен белсенді бүршіктену сатысына өтеді [19].

Макроағзаның патологиялық жағдайында *Candida* саңырауқұлақтары колониялар мен биоүлбір түзе отырып өсе бастайды. *Candida* тектес саңырауқұлақтар тудыратын аурулардың патогенезінде саңырауқұлақтың патогендік факторлары маңызды рөл атқарады. Ашытқы тәрізді жасушалардың иесінің эпителиоциттеріне енуін қамтамасыз етуі, саңырауқұлақтардың адгезиялануға жоғары қабілеттілігі маңызды фактор болып табылады. Саңырауқұлақтардың персистенциясы, олардың саңырауқұлаққа қарсы препараттарға төзімділігінің дамуы биоүлбір қалыптастыру қабілеттілігін қамтамасыз етеді.

Биоүлбір туралы алғашқы құжатталған ғылыми есеп 1683 жылы Антонио ван Левенгук

Лондондық корольдік қоғам үшін жазылған мақалада көрсеткен, ол тіс қағына микроскопиялық бақылау жүргізе отырып: "ер адамның тістеріндегі тығыздалған жасушалардың саны, патшалықтағы адамдардың санынан асып түседі" [39] деп жазба қалдырған. Содан бері биоүлбірдің анықтамасы эволюцияланды және қазіргі уақытта тірі жасушалардан (көлемі бойынша шамамен 15%) және экзополимерге батырылған – полисахаридті матрикстен (85%) тұратын өсім болып табылады.

Candida тектес саңырауқұлақтар жасушалардың (дөңгелек бүршіктенген ашытқы тәрізді жасушалар, сопақша жалған гифалы жасушалар және ұзартылған гифалы жасушалар) бірнеше түрінен тұратын жасушадан тыс матрикте топтасқан жоғары құрылымдалған биоүлбір түзеді [18, 24]. Бүгінгі таңда микробтық биоүлбір әртүрлі ортада байқалады: биотикалық ортада (мысалы, су ортасында, өсімдік ұлпаларында және сүтқоректілердің тіндерінде), сондай-ақ абиотикалық орталарда (мысалы, катетерлер, протез құрылғылары мен биоматериалдар).

Ұлттық денсаулық институттарының соңғы бағалаулары бойынша патогенді биоүлбірлер барлық микробтық инфекциялардың 80% - дан астамына тікелей немесе жанама жауапты екенін көрсетеді [30, 40].

Candida тектес саңырауқұлақтардың биоүлбір түзуі туралы көптеген ғылыми зерттеулер *in vitro* және *in vivo* жүйелерінде байқалған биоүлбірді зерттеуден басталады және ол төрт жеке даму фазасынан тұрады.

Candida тектес саңырауқұлақтардың биоүлбірді түзуі дөңгелек ашытқы жасушаларының бір-біріне және қатты беткейге (протезді құрылғы немесе протездің бетінің бөлігі болып табылатын биоматериалдар) немесе жұмсақ беткейлерге (ауыз қуысының немесе қынаптың шырышты қабығының эпителиалды қабаты) *жабысуынан басталады*. Бұл кезең биоүлбір түзілуінің *бірінші фазасы* болып табылады және биоүлбір түзуінің кейінгі кезеңдері үшін маңызды. Басты реттегіш Bcr1, сондай-ақ оның кейбір төменгі нысандары, жасуша қабырғасының ақуыздары As1, As3 және Hwp1 биоүлбір түзу кезінде жабысу үшін қажет [41,45].

Екінші кезеңде дөңгелек ашытқы жасушаларының базальді қабат түзе отырып беткейге бастапқы адгезиялануы болады. *Candida* тектес саңырауқұлақтар полиморфты саңырауқұлақтар болып табылады және басқа да көптеген саңырауқұлақ қоздырғыштарынан ашытқы және гифалы жасушаларды қалыптастыру қабілеттілігімен ерекшеленеді. Гифалар биоүл-

бірдің жалпы архитектуралық тұрақтылығына ықпал ететін және тірек қаңқасы ретінде маңызды құрылымдық компоненті және өзіне тән сипаты болып табылады. *Candida* тектес саңырауқұлақтардың гифаларды құру, сондай-ақ осы гифалар бір-бірін және басқа да жасушаларды ұстап тұру қабілеті биоүлбірдің қалыпты дамуы үшін маңызды [40].

Биоүлбір дамуындағы *келесі кезең* жасуша пролиферациясы мен жапсырылған жасушалардың филаментациясының ерте сатысынан тұрады, топтасып адгезияланған жасушалар микроколония түзеді. Бұдан кейін биоүлбірдің жетілуі жүреді, соның нәтижесінде полиморфты жасушалардың бірнеше қабаттарынан тұратын күрделі жүйе пайда болады, бұл жүйе гифалы жасушалардан (цилиндрлік жасушалардан жасалған тізбектер), жалған гифалы жасушалардан (бір-бірімен байланысқан эллипс тәрізді жасушалар) және жасушадан тыс матрикске жабысқан дөңгелек ашытқы жасушалардан тұрады, олар биоүлбірге қалың және құрылымдалған түр береді, сондай-ақ химиялық және физикалық факторлардан қорғауды қамтамасыз етеді.

Ересек биоүлбір әдетте 24 сағатта түзіледі және қатты беткейдің бетінде ақ бұлтты беткейлік құрылым ретінде көрінуі мүмкін.

Биоүлбірдің түзілуінің *соңғы сатысы* жайылып таралуы деп аталады, кейбір дөңгелек ашытқы жасушалары биоүлбірден бөлшектеніп жаңа аумаққа тарайды, бұл биоүлбірдің дамуының ең аз зерттелген кезеңі [45]. Биоүлбір түзбейтін формалармен салыстырғанда биоүлбір ішіндегі ашытқы саңырауқұлақтары сапалы жаңа қасиеттерге ие және адамның иммундық жүйесі факторларының әсері мен антибиотиктерге төзімділігі жоғары болады.

Ашытқы саңырауқұлақтарының тіршілік-ке қабілеттілігі жоғары болуы, инфекциялық үдерістің қайталануы мен оның созылмалы түрге айналуы биоүлбір түзу қабілеттілігіне байланысты. Биоүлбір кандидозды емдеу тиімділігін 100-1000 есе төмендетеді, бұл биоүлбірдің жетілу дәрежесіне байланысты болып келеді. Биоүлбір құрамындағы микробтар иммундық жүйенің эффекторлық әсерлеріне, антибиотиктер мен дезинфектанттардың әсеріне жоғары төзімділікке ие болуы мүмкін [1, 43, 46].

Мысалы, биоүлбір құрамындағы *C. albicans* клотримазолге тұрақтылығы 10-32 есе артады [40] және флуконазолға 2-4 есе артады [5]. Клиникалық жағдайларда биоүлбірдегі микробтардың жоғары тіршілікке қабі-

леттілігі инфекциялық үдерістің қайталануы мен созылмалы болуына алып келеді [31].

Әрине, биоүлбірдің антибиотиктерге сезімталдығы көптеген параметрлерге байланысты болады, олардың қатарына: микробтардың биоүлбірді қалыптастыратын түрлік және штаммдық қасиеттері, биоүлбірдің оқшаулануы және ағзаның биоүлбірге жергілікті реакциясының ерекшеліктері жатады [21, 22, 33].

Candida тектес саңырауқұлақтарға қарсы қолданылатын антимикотикалық және антисептикалық препараттардың сезімталдығы әртүрлі.

Кандидозды инфекцияны емдеудің тиімді тәсілінің өзекті негізі этиологиялық агенттің көбеюін жоюға немесе тежеуге ықпал ететін антимикотикалық препараттарды пайдалану болып табылады. Липофильділік қасиеттеріне ие бола отырып, саңырауқұлаққа қарсы препараттар ұзақ уақыт бойы тіндерде жинақталып, дәріні қабылдау аяқталғаннан кейін баяу шығарылады және бұл кезде минималды тежеуші концентрациясы (МТК) да сақталады. Мұндай препараттармен емдеу кезінде концентрацияларда кумулятивті қасиеттер де байқалады, саңырауқұлақтың өсуіне минималды тежеуші концентрация (МТК) сәл жоғары болса, штаммдар үшін бұл тұрақтылық көрсеткіші болып табылады [12]. Жиі стоматологиялық практикада қолданылатын ауыз қуысының шырышты қабығының кандидозының дәстүрлі емі тиімсіз болып табылады, ол бірқатар жағдайларда қоздырғыштың одан әрі инвазиясына және клиникалық көріністің нашарлауына әкеледі [8]. «Ауыз қуысының шырышты қабығының кандидозы» диагнозы бар науқастарды ем беру және оларды емдеуде тиімді әдісті таңдау үшін резистенттілік себебі мен механизмін білу қажет [7,44]. Тәжірибеде жаңа препараттардың едәуір санын енгізу және оларды кеңінен қолдану, өз кезегінде, «төзімділіктің» қалыптасуына алып келді.

Candida тектес саңырауқұлақтардың саңырауқұлақтарға қарсы препараттарға төзімділігі заманауи медицинаның өзекті мәселелерінің бірі болып табылады [16]. Соңғы үш онжылдықта *Candida non-albicans* түрлерінен туындаған инфекция – 20,47–30,6%-ға дейін өскені анықталды, тек қана кейбір саңырауқұлаққа қарсы препараттарға аз ғана сезімталдық байқалды [27, 30].

Антимикотикалық препараттарға төзімділік екіге бөлінеді: бастапқы және жүре пайда болған. Бастапқы табиғи резистенттілік кезінде саңырауқұлаққа қарсы препараттар клиникалық тұрғыдан тиімсіз, себебі бастапқы өткізгіш-

тігі төмен немесе ферментативті инактивация салдарынан микроорганизмдерде әсер ететін нысаны жоқ болып табылады.

Жүре пайда болған резистенттілік кезінде, емдеу барысында мутацияланған саңырауқұлақтар ерекше жоғары МТК бар іріктелген штаммдардың пайда болуына әкеледі.

Әсер ету механизмі бойынша саңырауқұлаққа қарсы препараттардың көп мөлшері эргостерол синтезіне қарсы бағытталған, ол өз кезегінде күрделі гликопротеин кешеніне, яғни *Candida* саңырауқұлақтарының жасушалық қабырғасының жағдайына әсер етеді [9].

Әдеби көздерге шолу жүргізу барысында микологиялық аурулардың ішінен ауыз қуысының шырышты қабығының кандидозының таралуы жоғары екені байқалып отыр.

Ауыз қуысының шырышты қабығының кандидозының мәселесі маңызды эпидемиологиялық мәнге ие, ол сырқаттанушылықтың жоғары деңгейіне, қоздырғыштардың түрлік әртүрлілігіне, созылмалы қайталанатын түрлер санының өсуіне және *Candida* текті саңырауқұлақтардың дәрілік тұрақтылығының дамуына байланысты. Әр түрлі авторлардың мәліметтері бойынша, жергілікті және жалпы факторлар кандидозды дамытуға қатысады, алайда, әдебиет мәліметтеріне сәйкес, жетекші рөл резистенттік механизмдердің бұзылуына әкеледі. Қабыну процесінің іске қосу механизмі макро-және микроорганизмдер арасындағы өзара қарым-қатынас болып табылады.

Бірінші болып кандидоздық инфекцияның әсеріне жауап ретінде мукозальды иммунитет жүйесі қосылады, ал одан әрі жүйелі иммунитеттің толық болмауы артады. Иммунорегуляция реакцияларының бұзылуы және макроорганизмнің резистенттілігі факторларының өзгеруі бір жағынан, микроорганизмдердің микробқа қарсы препараттарға төзімділігінің өсуі-екінші жағынан, ұтымды емдеу схемаларын әзірлеуде қиындықтар туғызуы, бұл деректерді емдеу жоспарын жасау кезінде ескеру қажет.

Қорытынды. Аурудың біртекті емес түрлік құрылымы және *Candida* тектес саңырауқұлақтардың резистенттілік көрсеткіштерінің артуы терапияда кеңінен қолданылатын антимикотиялық препараттарға инфекциялық агенттердің антимикотиялық дәрілерге сезімталдығына негізделеді, оларға тұрақты мониторинг жүргізу және осы көрсеткіштерді ескере отырып, терапия схемаларын оңтайландыру қажет.

ОБЗОРЫ

1 Бехало В. А. Иммунобиологические особенности бактериальных клеток медицинских биопленок /В. А. Бехало, В. М. Бондаренко, Е. В. Сысолятина //Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2010. – №4. – С. 97-105.

2 Булиева Н. Б. Грибковые инфекции как осложнение химиотерапии у больных гемобластозами //Медицинский совет. – 2012. – №1. – С. 50-55.

3 Богомоллова Н. С. Кандидозы в хирургической клинике: видовой состав возбудителей, чувствительность к антибиотикам, превентивная терапия //Анестезиология и реаниматология. – 2011. – №5. – С. 43-48.

4 Васильева Н. В. Определение чувствительности возбудителей инвазивного кандидоза к флуконазолу с использованием дисков различных производителей /Н. В. Васильева, И. В. Выборнова, Е. Р. Рауш //Проблемы медицинской микологии. – 2016. – Т. 18, №2. – С. 8-11.

5 Веселов А. В. In vitro активность флуконазола и вориконазола в отношении более 10000 штаммов дрожжей /А. В. Веселов, Н. Н. Климко, О. И. Кречикова //Клинич. микробиология и антимикроб. химиотерапия. – 2008. – Т. 10, №4. – С. 345-354.

6 Горбачева И. А. Патогенетическая коморбидность заболеваний внутренних органов и полости рта //Пародонтология. – 2008. – №3. – С. 3-5.

7 Джураева Ш. Ф. Эффективность противогрибковой терапии в комплексном лечении кандидозов слизистой оболочки полости рта /Ш. Ф. Джураева, Г. Г. Ашуров, М. Н. Шакиров //Науч.-практ. журн. ТИПМК. – 2011. – №2. – С. 38-40.

8 Дмитриева Н. В. Нежелательные явления, наблюдаемые при использовании современных противогрибковых препаратов в лечении инвазивных микозов /Н. В. Дмитриева, И. Н. Петухова //Онкогематология. – 2013. – №2. – С. 47-60.

9 Иванова Л. В. Резистентность грибов-патогенов к антимикотикам /Л. В. Иванова, Е. П. Баранцевич, Е. В. Шляхто //Пробл. мед. микологии. – 2011. – Т. 13, №1. – С. 14-17.

10 Кемайкин В. М. Распространенность тяжелых и хронических заболеваний в Республике Казахстан /В. М. Кемайкин, Н. Б. Табынбаев, М. С. Худайбергенова //Проблемы медицинской микологии. – 2016. – №4. – С. 19-22.

11 Климко Н. Н. Распространенность тяжелых и хронических микотических заболева-

ний в Российской Федерации по модели LIFE PROGRAM /Н. Н. Климко, Я. И. Козлова, С. Н. Хостелиди //Проблемы медицинской микологии. – 2014. – Т. 16, №1. – С. 3-8.

12 Капустина О. А. Чувствительность к противогрибковым препаратам грибов рода *Candida*, выделенных из разных биотопов тела человека /О. А. Капустина, О. Л. Карташова, Н. С. Пашинин //Современные наукоемкие технологии. – 2010. – №2. – С. 94-95.

13 Лисовская С. А. Оценка способности к формированию биопленок клиническими штаммами *Candida albicans* при острых и хронических формах кандидоза кожи и слизистых оболочек /С. А. Лисовская, Е. В. Халдеева, Н. И. Глушко //Проблемы медицинской микологии. – 2017. – Т. 19, №1. – С. 31-33.

14 Межевикина Г. С. Современные аспекты этиологии и патогенеза кандидоза слизистой оболочки полости рта /Г. С. Межевикина, В. Н. Дармограй, С. И. Морозова, Н. А. Савельева //Рос. медико-биологический вестн. им. акад. И. П. Павлова. – 2012. – №3. – С. 152-157.

15 Микробиология и иммунология для стоматологов //Ричард Дж. Ламонт, М. С. Роберт, А. Берне и др. – М.: Практ. медицина, 2010. – 502 с.

16 Никитин А. В. Резистентность к противогрибковым средствам: роль кальцинейрина и протеинкиназ //Антибиотики и химиотерапия. – 2009. – № 3-4. – С. 3-5.

17 Орехова Л. Ю. Проблемы стоматологического здоровья у лиц молодого возраста (обзор литературы) /Л. Ю. Орехова, Т. В. Кудрявцева, Н. Р. Чеминава //Пародонтология. – 2014. – №2 (71). – С. 3-5.

18 Романова Ю. М. Бактериальная биопленка как естественная форма существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина /Ю. М. Романова, А. Л. Гинцбург //Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2011. – №3. – С. 99-109.

19 Сторожук П. Г. Ротовая полость и её секреты как система антибактериальной и антирадикальной защиты организма //Аллергология и иммунология. – 2009. – Т. 10, №3. – С. 350-357.

20 Токмакова С. И. Чувствительность к антимикотическим препаратам у пациентов с кандидозом полости рта /С. И. Токмакова, О. В. Бондаренко, Н. В. Куклина //Проблемы стоматологии. – 2014. – №2. – С. 26-28.

21 Чеботарь И. В. Антибиотикорезистентность биопленочных бактерий /И. В. Чеботарь, А. Н. Маянский, Е. Д. Кончакова //

Клинич. микробиология и антимикроб. химиотерапия. – 2012. – Т. 14, №1. – С. 51-58.

22 Чеботарь И. В. Механизмы антибиопленочного иммунитета //Вестник РАМН. – 2012. – Т. 12. – С. 22-29.

23 Шабашова Н. В. Особенности локального иммунного ответа и его дефекты при орофарингеальном кандидозе //Проблемы медицинской микологии. – 2010. – Т. 12, №4. – С. 3-9.

24 Ярец Ю. И. Формирование биопленки IN VITRO штаммами грибов рода CANDIDA /Ю. И. Ярец, Н. И. Шевченко //Успехи медицинской микологии. – 2014. – №2. – С. 74-76.

25 Achkar J. M. Candida infections of the genitourinary tract /J. M. Achkar, B. C. Fries // Clin. Microbiol. Rev – 2010. – V. 23. – P. 253-273.

26 Danby C. S. Effect of pH on in vitro susceptibility of Candida glabrata and Candida albicans to 11 antifungal agents and implications for clinical use /C. S. Danby, D. Boikov, R. Rautemaa-Richardson //Antimicrob. Agents Chemother. – 2012. – V. 56, №2. – P. 1403-1406.

27 Esmaeilzadeh S. Frequency and etiology of vulvovaginal candidiasis in women referred to gynaecological center in Babol /S. Esmaeilzadeh, S. M. Omran, Z. Rahmani //Iran. Int. J. Fertil. Steril. – 2009. – V. 3. – P. 74-77.

28 Farah C. S. Oral fungal infections: an update for the general practitioner /C. S. Farah, N. Lynch, M. J. McCullough //Dentistry journal. – 2010. – V. 55. – P. 48-54.

29 Ferreira A. V. Candida albicans and non albicans Candida species: comparison of biofilm production and metabolic activity in biofilms, and putative virulence properties of isolates from hospital environments and infections /A. V. Ferreira, C. G. Prado, R. R. Carvalho //Mycopathologia. – 2013. – V. 175. – P. 265-272.

30 Fox E. P. Biofilms and Antifungal Resistance /E. P. Fox, S. D. Singh-Babak, N. Hartooni //Antifungals Caister Academic Press. – 2015. – №3. – P. 71-90.

31 Gulati M. Candida albicans biofilms: Development, regulation, and molecular mechanisms /M. Gulati, C. J. Nobile //Microbes Infect. – 2015. – V. 18. – P. 310-321.

32 Johnson C. C. Development of a contemporary animal model of Candida albicans associated denture stomatitis using a novel intraoral denture system /C. C. Johnson, A. Yu, H. Lee // Infect. Immun. – 2012. – V. 80. – P. 1736-1743.

33 Kumari V. Emergence of non-albicans Candida among candidal vulvovaginitis cases and study of their potential virulence factors, from a tertiary care center, North India /V. Kumari, T. Banerjee, P. Kumar //Indian J. Pathol. Microbiol.

– 2013. – V. 56. – №2. – P. 144-147.

34 Lalla R. V. Oral candidiasis: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment strategies /R. V. Lalla, L. L. Patton, A. Dongari-Bagtzoglou //J. Calif. Dent. Assoc. – 2013. – V. 41. – P. 263-268.

35 Lim C. S. Candida and invasive candidiasis /C. S. Lim, R. Rosli, H. F. Seow //Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2012. – V. 31. – P. 21-31.

36 Martins N. Candidiasis: predisposing factors, prevention, diagnosis and alternative treatment /N. Martins, I. C. Ferreira, L. Barros // Mycopathologia. – 2014. – V. 177. – P. 223-240.

37 Martori E. Risk factors for denture-related oral mucosal lesions in a geriatric population /E. Martori, R. Ayuso-Montero, J. Martinez-Gomis //J. Prosthet. Dent. – 2014. – V. 111. – P. 273-279.

38 Munshi T. Association between tobacco waterpipe smoking and head and neck conditions: a systematic review /T. Munshi, C. J. Heckman, S. Darlow //J. Am. Dent. Assoc. – 2015. – V. 146. – P. 760-766.

39 Neppelenbroek K. H. Identification of Candida species in the clinical laboratory: a review of conventional, commercial, and molecular techniques /K. H. Neppelenbroek, R. S. Sey, V. M. Urban //Oral Dis. – 2014. – V. 20. – P. 329-344.

40 Nobile C. J. Candida albicans Biofilms and Human Disease /C. J. Nobile, A. D. Johnson //Annu. Rev. Microbiol. – 2015. – V. 69. – P. 71-92.

41 Nobile C. J. Complementary adhesin function in C. albicans biofilm formation /C. J. Nobile, H. A. Schneider, J. E. Nett //Curr. Biol. – 2008. – V. 18. – P. 1017-1024.

42 Pontes H. A. Oral manifestations of vitamin B12 deficiency: A case report /H. A. Pontes, N. C. Neto, K. B. Ferreira //J. Can. Dent. Assoc. – 2009. – V. 75. – P. 533-537.

43 Ramage G. Standardized method for in vitro antifungal susceptibility testing of Candida albicans biofilms /G. Ramage, K. Vande Walle, B. L. Wickes //Antimicrob. Agents Chemother. – 2011. – V. 45. – P. 2475-2479.

44 Taff H. T Mechanisms of Candida biofilm drug resistance /H. T. Taff, K. F. Mitchell, J. A. Edward //Future Microbiol. – 2013. – V. 8. – P. 1325-1337.

45 Tournu H. Candida biofilms and the host: models and new concepts for eradication / H. Tournu, P. Van Dijck //Int. J. Microbiol. – 2012. – V. 84. – P. 52-56.

46 Tsai P-W. Study of Candida albicans and its interactions with the host: a mini review // BioMedicine. – 2013. – №3. – P. 51-64.

REFERENCES

- 1 Behalo V. A. Immunobiologicheskie osobennosti bakterial'nyh kletok medicinskih bioplenok /V. A. Behalo, V. M. Bondarenko, E. V. Sysoljatina //Zhurn. mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii. – 2010. – №4. – С. 97-105.
- 2 Bulieva N. B. Gribkovye infekcii kak oslozhnenie himioterapii u bol'nyh gemoblastozami //Medicinskij sovet. – 2012. – №1. – С. 50-55.
- 3 Bogomolova N. S. Kandidozy v hirurgicheskoi klinike: vidovoj sostav vzbuditelej, chuvstvitel'nost' k antibiotikam, preventivnaja terapija //Anesteziologija i reanimatologija. – 2011. – №5. – С. 43-48.
- 4 Vasil'eva N. V. Opređenje chuvstvitel'nosti vzbuditelej invazivnogo kandidoza k flukonazolu s ispol'zovaniem diskov razlichnyh proizvodatelej /N. V. Vasil'eva, I. V. Vybornova, E. R. Raush //Problemy medicinskoj mikologii. – 2016. – Т. 18, №2. – С. 8-11.
- 5 Veselov A. V. In vitro aktivnost' flukonazola i vorikonazola v otnoshenii bolee 10000 shtammov drozhzhzej /A. V. Veselov, N. N. Klimko, O. I. Krechikova //Klinich. mikrobiol. i antimikrob. himioterapija. – 2008. – Т. 10, №4. – С. 345-354.
- 6 Gorbacheva I. A. Patogeneticheskaja komorbidnost' zabolevanij vnutrennih organov i polosti rta //Parodontologija. – 2008. – №3. – С. 3-5.
- 7 Dzhuraeva Sh. F. Jefferektivnost' protivogribkovoj terapii v kompleksnom lechenii kandidozov slizistoj obolochki polosti rta /Sh. F. Dzhuraeva, G. G. Ashurov, M. N. Shakirov //Nauch.-prakt. zhurn. TIPPMK. – 2011. – №2. – С. 38-40.
- 8 Dmitrieva N. V. Nezhelatel'nye javlenija, nabljudajemye pri ispol'zovanii sovremennyh protivogribkovykh preparatov v lechenii invazivnyh mikofov /N. V. Dmitrieva, I. N. Petuhova //Onkogematologija. – 2013. – №2. – С. 47-60.
- 9 Ivanova L. V. Rezistentnost' gribov-patogenov k antimikotikam /L. V. Ivanova, E. P. Barancevich, E. V. Shljahto //Probl. Med. Mikologii. – 2011. – Т. 13, №1. – С. 14-17.
- 10 Kemajkin V. M. Rasprostranennost' tjazhelyh i hronicheskikh zabolevanij v Respublike Kazahstan /V. M. Kemajkin, N. B. Tabyndaev, M. S. Hudajbergenova //Problemy medicinskoj mikologii. – 2016. – №4. – С. 19-22.
- 11 Klimko N. N. Rasprostranennost' tjazhelyh i hronicheskikh mikoticheskikh zabolevanij v Rossijskoj Federacii po modeli LIFE PROGRAM /N. N. Klimko, Ja. I. Kozlova, S. N. Hostelidi //Problemy medicinskoj mikologii. – 2014. – Т. 16, №1. – С. 3-8.
- 12 Kapustina O. A. Chuvstvitel'nost' k protivogribkovym preparatam gribov roda Candida, vydelennyh iz raznyh biotopov tela cheloveka /O. A. Kapustina, O. L. Kartashova, N. S. Pashinin //Sovremennye naukoemkie tehnologii. – 2010. – №2. – С. 94-95.
- 13 Lisovskaja S. A. Ocenka sposobnosti k formirovaniju bioplenok klinicheskimi shtammami Sandida albicans pri ostryh i hronicheskikh formah kandidoza kozhi i slizistyh obolochek /S. A. Lisovskaja, E. V. Haldeeva, N. I. Glushko //Problemy medicinskoj mikologii. – 2017. – Т. 19, №1. – С. 31-33.
- 14 Mezhevikina G. S. Sovremennye aspekty jetiologii i patogeneza kandidoza slizistoj obolochki polosti rta /G. S. Mezhevikina, V. N. Darmograj, S. I. Morozova, N. A. Savel'eva //Ros. medikobiologicheskij vestn. im. akad. I. P. Pavlova. – 2012. – №3. – С. 152-157.
- 15 Mikrobiologija i immunologija dlja stomatologov //Richard Dzh. Lamont, M. S. Robert, A. Berne i dr. – M.: Prakt. medicina, 2010. – 502 s.
- 16 Nikitin A. V. Rezistentnost' k protivogribkovym sredstvam: rol' kal'cinejrina i proteinkinaz //Antibiotiki i himioterapija. – 2009. – № 3-4. – С. 3-5.
- 17 Orehova L. Ju. Problemy stomatologicheskogo zdorov'ja u lic mladogo vozrasta (obzor literatury) /L. Ju. Orehova, T. V. Kudrjavceva, N. R. Chemnava //Parodontologija. – 2014. – №2 (71). – С. 3-5.
- 18 Romanova Ju. M. Bakterial'naja bioplenka kak estestvennaja forma sushhestvovanija bakterij v okruzhajushhej srede i organizme hozjaina /Ju. M. Romanova, A. L. Gincburg //Zhurn. mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii. – 2011. – №3. – С. 99-109.
- 19 Storozhuk P. G. Rotovaja polost' i ejo sekrety kak sistema antibakterial'noj i anti-radikal'noj zashhity organizma //Allergologija i immunologija. – 2009. – Т. 10, №3. – С. 350-357.
- 20 Tokmakova S. I. Chuvstvitel'nost' k antimikoticheskim preparatam u pacientov s kandidozom polosti rta /S. I. Tokmakova, O. V. Bondarenko, N. V. Kuklina //Problemy stomatologii. – 2014. – №2. – С. 26-28.
- 21 Chebotar' I. V. Antibiotikorezistentnost' bioplenochnykh bakterij /I. V. Chebotar', A. N. Majanskij, E. D. Konchakova //Klinich. mikrobiologija i antimikrob. himioterapija. – 2012. – Т. 14, №1. – С. 51-58.
- 22 Chebotar' I. V. Mehanizmy antibioplenochnogo immuniteta //Vestnik RAMN. – 2012. – Т. 12. – С. 22-29.
- 23 Shabashova N. V. Osobennosti lokal'nogo immunnogo otveta i ego defekty pri orofaringeal'nom kandidoze //Problemy

medicinskoj mikologiji. – 2010. – Т. 12, №4. – С. 3-9.

24 Jarec Ju. I. Formirovanie bioplenki IN VITRO shtammami gribov roda CANDIDA /Ju. I. Jarec, N. I. Shevchenko //Uspehi medicinskoj mikologiji. – 2014. – №2. – С. 74-76.

25 Achkar J. M. Candida infections of the genitourinary tract /J. M. Achkar, B. C. Fries // Clin. Microbiol. Rev. – 2010. – V. 23. – P. 253-273.

26 Danby C. S. Effect of pH on in vitro susceptibility of Candida glabrata and Candida albicans to 11 antifungal agents and implications for clinical use /C. S. Danby, D. Boikov, R. Raute-maa-Richardson //Antimicrob. Agents Chemother. – 2012. – V. 56, №2. – R. 1403-1406.

27 Esmaeilzadeh S. Frequency and etiology of vulvovaginal candidiasis in women referred to gynaecological center in Babol /S. Esmaeilzadeh, S. M. Omran, Z. Rahmani //Iran. Int. J. Fertil. Steril. – 2009. – V. 3. – P. 74-77.

28 Farah C. S. Oral fungal infections: an update for the general practitioner /C. S. Farah, N. Lynch, M. J. McCullough //Dentistry journal. – 2010. – V. 55. – P. 48-54.

29 Ferreira A. V. Candida albicans and non albicans Candida species: comparison of biofilm production and metabolic activity in biofilms, and putative virulence properties of isolates from hospital environments and infections /A. V. Ferreira, C. G. Prado, R. R. Carvalho //Mycopathologia. – 2013. – V. 175. – P. 265-272.

30 Fox E. P. Biofilms and Antifungal Resistance /E. P. Fox, S. D. Singh-Babak, N. Hartooni //Antifungals Caister Academic Press. – 2015. – №3. – P. 71-90.

31 Gulati M. Candida albicans biofilms: Development, regulation, and molecular mechanisms /M. Gulati, C. J. Nobile //Microbes Infect. – 2015. – V. 18. – P. 310-321.

32 Johnson C. C. Development of a contemporary animal model of Candida albicans-associated denture stomatitis using a novel intraoral denture system /C. C. Johnson, A. Yu, H. Lee //Infect. Immun. – 2012. – V. 80. – P. 1736-1743.

33 Kumari V. Emergence of non albicans Candida among candidal vulvovaginitis cases and study of their potential virulence factors, from a tertiary care center, North India /V. Kumari, T. Banerjee, P. Kumar //Indian J. Pathol. Microbiol. – 2013. – V. 56. – №2. – P. 144-147.

34 Lalla R. V. Oral candidiasis: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment strategies /R. V. Lalla, L. L. Patton, A. Dongari-

Bagtzoglou //J. Calif. Dent. Assoc. – 2013. – V. 41. – P. 263-268.

35 Lim C. S. Candida and invasive candidiasis /C. S. Lim, R. Rosli, H. F. Seow //Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2012. – V. 31. – P. 21-31.

36 Martins N. Candidiasis: predisposing factors, prevention, diagnosis and alternative treatment /N. Martins, I. C. Ferreira, L. Barros //Mycopathologia. – 2014. – V. 177. – P. 223-240.

37 Martori E. Risk factors for denture-related oral mucosal lesions in a geriatric population /E. Martori, R. Ayuso-Montero, J. Martinez-Gomis //J. Prosthet. Dent. – 2014. – V. 111. – P. 273-279.

38 Munshi T. Association between tobacco waterpipe smoking and head and neck conditions: a systematic review /T. Munshi, C. J. Heckman, S. Darlow //J. Am. Dent. Assoc. – 2015. – V. 146. – P. 760-766.

39 Neppelenbroek K. H. Identification of Candida species in the clinical laboratory: a review of conventional, commercial, and molecular techniques /K. H. Neppelenbroek, R. S. Seu, V. M. Urban //Oral Dis. – 2014. – V. 20. – P. 329-344.

40 Nobile C. J. Candida albicans Biofilms and Human Disease /C. J. Nobile, A. D. Johnson //Annu. Rev. Microbiol. – 2015. – V. 69. – P. 71-92.

41 Nobile C. J. Complementary adhesin function in C. albicans biofilm formation /C. J. Nobile, H. A. Schneider, J. E. Nett //Curr. Biol. – 2008. – V. 18. – P. 1017-1024.

42 Pontes H. A. Oral manifestations of vitamin B12 deficiency: A case report /H. A. Pontes, N. C. Neto, K. B. Ferreira //J. Can. Dent. Assoc. – 2009. – V. 75. – P. 533-537.

43 Ramage G. Standardized method for in vitro antifungal susceptibility testing of Candida albicans biofilms /G. Ramage, K. Vande Walle, B. L. Wickes //Antimicrob. Agents Chemother. – 2011. – V. 45. – P. 2475-2479.

44 Taff H. T Mechanisms of Candida biofilm drug resistance /H. T. Taff, K. F. Mitchell, J. A. Edward //Future Microbiol. – 2013. – V. 8. – P. 1325-1337.

45 Tournu H. Candida biofilms and the host: models and new concepts for eradication /H. Tournu, P. Van Dijck //Int. J. Microbiol. – 2012. – V. 84. – P. 52-56.

46 Tsai P-W. Study of Candida albicans and its interactions with the host: a mini review //BioMedicine. – 2013. – №3. – P. 51-64.

Поступила 24.08.2018 г.

Zh. K. Ibrayeva, S. B. Akhmetova, Zh. G. Tankibayeva, G. A. Beisembayeva

**MODERN ASPECTS OF THE RESISTANCE OF CANDIDA FUNGI TO ANTIMICOTIC PREPARATIONS
IN CHRONIC CANDIDOSIS OF ORAL MUCOUS MEMBRANE**

*Department of clinical immunology, allergology and microbiology of Karaganda state medical university
(Karaganda, Kazakhstan)*

This article is devoted to a review of current literature data concerning the main aspects of the antimycotic resistance of *Candida* fungi. The etiological structure of chronic candidiasis of the oral mucosa and the biofilm-forming activity of *Candida* fungi is covered. Resistance to antifungal drugs of *Candida* fungi is one of the urgent problems of modern medicine.

Keywords: candidiasis, oral mucosa, *Candida* fungi, biofilm formation, antimycotic drugs, resistance

Ж. К. Ибраева, С. Б. Ахметова, Ж. Г. Танкибаева, Г. А. Бейсембаева

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ГРИБОВ РОДА CANDIDA К АНТИМИКОТИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТАМ
ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ КАНДИДОЗЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА**

Кафедра клинической иммунологии, аллергологии и микробиологии Карагандинского государственного медицинского университета (Караганда, Казахстан)

Представленная статья посвящена обзору современных литературных данных, касающихся основных аспектов антимикотической резистентности грибов рода *Candida*. Освещены вопросы этиологической структуры хронического кандидоза слизистой оболочки рта и биопленкообразующей активности грибов рода *Candida*. Резистентность к противогрибковым препаратам грибов рода *Candida* является одной из актуальных проблем современной медицины.

Ключевые слова: кандидоз, слизистая оболочка полости рта, грибы рода *Candida*, биопленкообразование, антимикотические препараты, резистентность