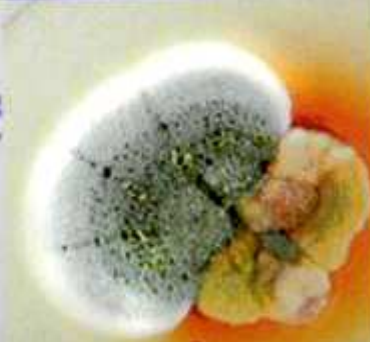
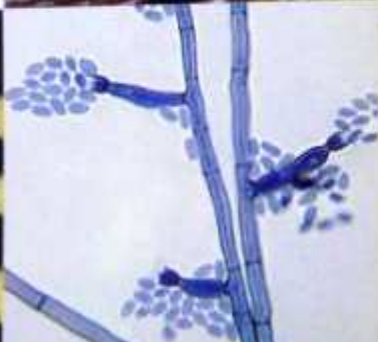
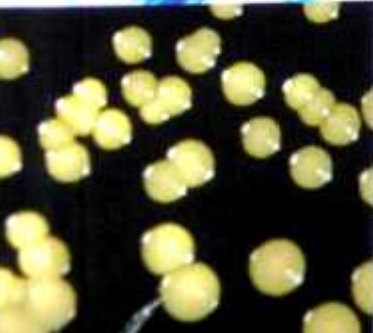


МЕДИЦИНСКАЯ МИКОЛОГИЯ С ОСНОВАМИ МИКОТОКСИКОЛОГИИ

**Под редакцией
канд. биол. наук Д. В. Леонтьева
докт. фармац. наук, проф. А. Г. Сербина**



Министерство здравоохранения Украины
Национальный фармацевтический университет
Запорожский национальный медицинский университет

МЕДИЦИНСКАЯ МИКОЛОГИЯ С ОСНОВАМИ МИКОТОКСИКОЛОГИИ



**под редакцией
канд. биол. наук Леонтьева Д.В.,
проф., докт. фармац. наук Сербина А.Г.**

Учебное пособие для высших учебных заведений

Харьков
2010

Рекомендовано Міністерством освіти і науки України як посібник для іноземних студентів вищих фармацевтичних навчальних закладів (лист 1/11–4638 від 01.06.2010).

Леонтьев Д.В., Сербин А.Г., Росихин В.В., Буряк В.В., Панасенко А.И., Юрченко И.А., Кочергина А.В., Парченко В.В., Каплаушенко А.Г. Медицинская микология с основами микотоксикологии. Учебник для высших учебных заведений / под ред. Д.В.Леонтьева, А.Г.Сербина. – Харьков: 2010. – 142 с.

В пособии рассмотрены основные сведения о патогенных для человека видах грибов и методах лечения вызываемых ими заболеваний. Дается общая характеристика грибов как жизненной формы, описываются присущие им особенности организации, биологии и экологии. Приводится подробная характеристика более 40 наиболее патогенных для человека видов грибов, характеризуются вызываемые ими заболевания и методы их диагностики. Отдельный раздел пособия посвящен описанию основных групп препаратов, используемых в настоящее время для лечения микозов. Рассматриваются их химические особенности, механизм действия, показания к применению, дозировки и лекарственные формы антимикотиков.

Во второй части пособия рассмотрены основы микотоксикологии – науки о токсическом воздействии грибов на организм человека. Описаны основные группы микотоксинов, как микро- так и макроскопических грибов, а также симптомы отравлений, вызываемых ими.

Пособие предназначено для студентов медико-биологических специальностей: биология, медицина, фармация, биотехнология, ветеринария.

Рецензенты:

Гринченко Т.А., доктор с/х наук, профессор, академик Международной академии экологии, заведующий кафедрой ботаники Харьковского национального педагогического университета им. Г.С. Сковороды.

Акулов А.Ю., заслуженный деятель образования Украины, канд. биол. наук, доцент кафедры микологии и фитоиммунологии Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина.

© Леонтьев Д.В., Сербин А.Г., Росихин В.В.,
Буряк В.В., Панасенко А.И., Юрченко И.А.,
Кочергина А.В., Парченко В.В., Каплаушенко А.Г.

© Национальный фармацевтический университет

© Запорожский национальный медицинский университет

ВВЕДЕНИЕ

Грибы – одни из самых таинственных и малоизученных существ, населяющих Землю. Их видовое разнообразие в 6 раз превосходит разнообразие растений, в 50 раз (!) – разнообразие позвоночных, однако общий уровень изученности едва превосходит 5%. Знаниям о грибах уделяется обескураживающее мало места в школьном курсе биологии (2 урока за 6 лет!) и университетских курсах ботаники (в отечественном стандарте биологического образования вообще отсутствует обособленная тема «Грибы»). Биологи, фармацевты и врачи зачастую разбираются в грибах хуже, чем опытные грибники.

Скептическое отношение к одним и самым многочисленным и успешным обитателям планеты не обходится без последствий. Грибы вызывают 95% болезней сельскохозяйственных культур, разрушают промышленные материалы и пищевые продукты на миллионы долларов в год, вызывают отравления и тяжелейшие, зачастую смертельные болезни – а люди, в основной массе, до сих пор не воспринимают их как серьезного противника. В то время как бактерии и вирусы давно стали объектами всеобщего внимания, а профилактика и терапия вызываемых ими болезней доведена до совершенства, патогенные грибы, поражающие 20-30% человечества, до сих пор остаются в тени. Уровень осведомленности населения ограничивается смутными представлениями о «молочнице» и «грибке на ногах», а спектр противогрибковых препаратов остается в десятки раз меньшим, чем, к примеру, разнообразие антибиотиков.

В то же время, грибы не только являются возбудителями нескольких сотен заболеваний, поражающих все без исключения органы и системы человека. Они являются основным непосредственным источником смертности пациентов при большинстве неизлечимых болезней – раковых, аутоиммунных и иммунодефицитных заболеваниях. Микозы вызывают 70% осложнений СПИДа и $\frac{3}{4}$ смертельных случаев у больных лейкемией. Терапия антибиотиками, кортикостероидами, цитостатиками и иммуносупрессантами в 90% (!) случаях провоцирует развитие микозов, справиться с которыми бывает сложнее, чем с заболеванием, обусловившим данную терапию.

Лишь в течение двух последних десятилетий в борьбе с грибковыми заболеваниями наметился определенный прогресс. Были разработаны специфические высокоэффективные антимикотики, малотоксичные для человека (триазолы, морфолины), заметно расширился ассортимент безрецептурных препаратов для лечения хронических микозов кожи и слизистых оболочек. Однако специалисты еще слишком мало знают об этих препаратах, спектре их действия и особенностях назначения. Существующей литературы по этим вопросам пока явно недостаточно.

Настоящее пособие было написано с целью популяризации знаний о патогенных грибах и методах борьбы с ними. Авторы собрали и объединили современные данные об особенностях организации грибных организмов, основных возбудителях грибковых заболеваний человека и современных противогрибковых препаратах. Уже в ходе работы над учебником возникла идея дополнить его разделом, посвященным ядовитым грибам – еще одной важной проблеме современной медицины.

Надеемся, что это издание будет полезным для студентов, аспирантов и молодых специалистов, стремящихся больше узнать о сложном и опасном мире грибов.

РАЗДЕЛ 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРИБОВ

1.1. ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГРИБОВ

Грибы – одна из крупнейших и разнообразнейших групп живых организмов, обитающих на Земле, насчитывающая не менее 1 500 000 видов грибов, из которых лишь 5% в настоящее время описаны учеными. Общей чертой, объединяющей эти организмы в единую группу, является *осмогетеротрофный* способ питания, т.е. питание готовыми органическими веществами (гетеротрофия), поглощаемыми всей поверхностью тела (осмотрофия).

Необходимость всасывать питательные вещества всей поверхностью предопределила важнейшие особенности строения грибов. При осмотрофном питании приток питательных веществ в клетку напрямую зависит от площади ее поверхности, поэтому грибы в ходе своей эволюции стремились ее увеличить, не меняя при этом объема своего тела. В результате, грибы освоили *неограниченный рост*, а клетки у большинства из них приобрели вид гигантских разветвленных образований – *мицелиев*. При таком строении, грибы, разумеется, утратили подвижность, и перешли к распространению в зачаточном состоянии, с помощью специализированных клеток или их групп, называемых *спорами*.

Питаясь всей своей поверхностью, грибы вынуждены развиваться *внутри питающего субстрата* – будь то почва, мертвая органика или живой организм. За пределы субстрата большинство грибов выносит только репродуктивные структуры, чтобы обеспечить им свободное распространение. Именно поэтому грибы знакомы большинству людей только по органам размножения – *плодовым телам*, многие из которых мы употребляем в пищу. Собственно тело гриба почти всегда скрыто от наших глаз.

Еще одной особенностью грибов, напрямую не связанной с их образом жизни, является принадлежность к ядерным организмам – *эукариотам*. Признание «права называться грибами» лишь за эукариотами основано, скорее, на традиции, нежели на объективных фактах. Среди прокариотов также есть очень близкие по образу жизни формы – так называемые *актиномицеты*, однако их грибами называть не принято.

На основании вышесказанного, грибам можно дать следующее определение:

Грибы – это осмогетеротрофные эукариоты, имеющие неограниченный рост, внутрисубстратное развитие и распространение в виде спор (либо же проявляющие общие тенденции к приобретению побобных признаков).

Наука о грибах носит название микологии.

Итак, грибы – это все организмы, ведущие определенный, «грибной» образ жизни и обладающие соответствующим ему строением. Легко предположить, что такие организмы не обязательно родственны друг другу. И действительно, молекулярно-генетические исследования показали, что грибы распадаются по

меньшей мере на три группы, представители которых совсем не родственны друг другу (рис. 1.1). Так называемые **настоящие грибы**, к которым относится большинство известных видов грибов (от подберезовика до возбудителя молочницы), родственны животным и, вопреки расхожему мнению, не имеют никакого отношения к растениям. Напротив, очень похожие, но совершенно не родственные им **ложные грибы** или **микойды** состоят в родстве с целым рядом водорослей – бурых, золотистых, диатомовых и др. И наконец, разные группы **слизистых грибов** или **слизевиков** родственны амебам, эвгленам и другим простейшим.

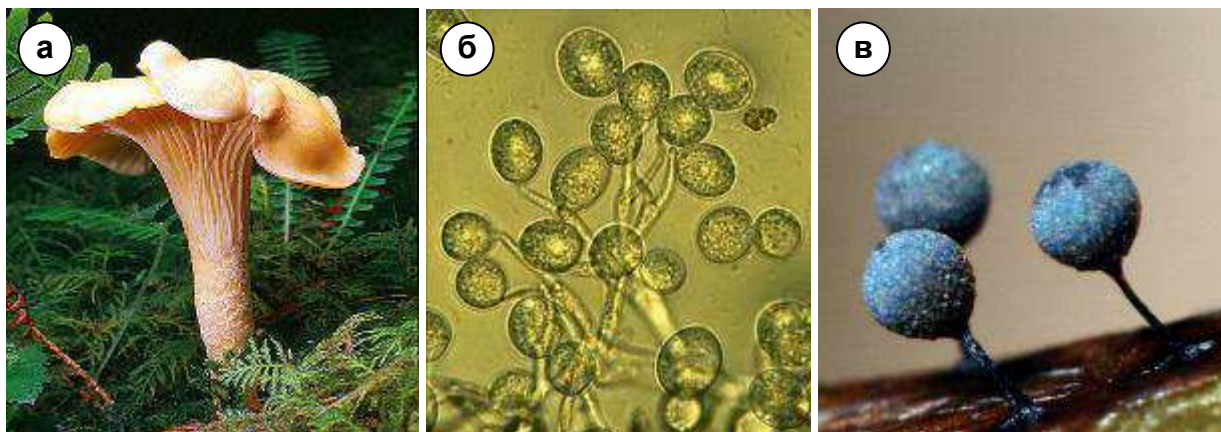


Рис. 1.1. Представители основных групп грибов.
а) настоящие грибы; б) ложные грибы; в) слизевики.

Настоящие грибы имеют ряд общих особенностей, позволяющих отличать их от грибоподобных протистов, так и от растительных и животных форм жизни. В первую очередь это:

- наличие **клеточной стенки**, главным структурным полисахаридом которой служит **β -1,3-глюкан**, а аморфным «наполнителем» – **хитин**. Следует подчеркнуть, что хитин не является обязательным компонентом клеточной стенки грибов, и выполняет у них функцию, аналогичную роли лигнина, а вовсе не целлюлозы.
- наличие специфических органелл, отсутствующих у других эукариотов: **апикальных комплексов, ядерных полярных телец, парентосом, румпосом, симплексом, колакосом, тубул** и др.
- использование в качестве запасного полисахарида **гликогена** (что свойственно также животным).
- наличие у низших форм **опистоконтного** жгутикового аппарата, состоящего из одного заднего жгутика (аналогично устройству жгутикового аппарата в сперматозоиде человека).
- **α -аминоадипиновый** путь биосинтеза аминокислоты **лизина** (у растений и ложных грибов функционирует **диаминопимелиновый** путь).

Все организмы, соответствующие вышеперечисленным характеристикам, объединяются в царство **Настоящие грибы** или **Fungi**. Современные авторы выделяют в составе этого царства 8 отделов (рис. 1.2).

Отдел Chytridiomycota (хитридиевые грибы, хитридиомикоты, хитридиомицеты) включает примитивные грибы, как правило не образующие мицелия. Они размножаются с помощью *одножгутиковых* зооспор, осуществляют изо-, гетеро- или оогамный половой процесс. Паразиты человека в этой группе не описаны, но многочисленны паразиты водорослей, высших растений и животных, включая позвоночных (земноводных).

Отдел Neocallimastigomycota (неокаллимастиговые грибы, неокаллимастигомикоты) – небольшая группа грибов, обитающих в желудке жвачных животных. Они не образуют мицелия, размножаются с помощью *многожгутиковых* зооспор. Половой процесс у них неизвестен. Паразиты человека в пределах группы не описаны.

Отдел Blastocladiomycota (бластокладиевые грибы, бластокладиомикоты) – небольшая группа грибов с несептированным мицелием. Они размножаются с помощью *одножгутиковых* зооспор, осуществляют гетерогамный половой процесс. Паразиты человека среди них не описаны.

Отдел Microsporidiomycota (микроспоридиевые грибы, микроспоридии) – небольшая группа высокспециализированных паразитических грибов, длительное время рассматривавшихся среди простейших животных. Не имеют мицелиального строения, размножаются при помощи своеобразных безжгутиковых спор. Половой процесс неизвестен. Заболевания человека не вызывают; паразитируют в основном на насекомых и рыбах.

Отдел Glomeromycota (гломовые грибы, гломеромикоты) – небольшая группа грибов, приспособленных к образованию микоризы (симбиоза с корнями растений). Образуют несептированный мицелий, размножаются при помощи гигантских экзогенных спор. Половой процесс неизвестен. Заболевания человека не вызывают.

Отдел Zygomycota (зигомикоты, зигомицеты) – обширная группа грибов с несептированным, реже септированным мицелием или дрожжевым талломом. Размножение осуществляется с помощью апланоспор или, изредка, конидий. Половой процесс – гаметангиогамия. Группа содержит достаточно много патогенных для человека представителей, большинство из которых не являются специализированными паразитами и поражают лишь ослабленный организм. Лишь виды родов *Basidiobolus* и *Conidiobolus* специализированы к паразитизму на человеке и других млекопитающих.

Отдел Basidiomycota (базидиальные грибы, базидиомикоты, базидиомицеты) – крупнейшая группа грибов, наиболее известная человеку благодаря съедобным представителям (шляпочные грибы, дождевики трутовики и др.). Вегетативное тело представлено септированным мицелием, реже дрожжевым талломом. Размножение осуществляется при помощи конидий, а также базидиоспор, образующихся вследствие полового процесса. Половой процесс – в основном соматогамный. К базидиальным грибам относится несколько значимых патогенов – *Cryptococcus*, *Malassezia*, *Piedraia* и *Rhodotorula*.

Отдел Ascomycota (сумчатые грибы, аскомикоты, аскомицеты) – крупнейшая и наиболее высокоорганизованная группа грибов. Их вегетативное тело представлено септированным мицелием или дрожжевым талломом. Размножение

осуществляется при помощи конидий, а также аскоспор, образующихся вследствие полового процесса. Половой процесс – гаметангиогамия, реже хологамия, сперматизация и др.

По давлению большинство патогенных для человека грибов, как мицелиального так и дрожжевого строения, относится к аскомикотам.

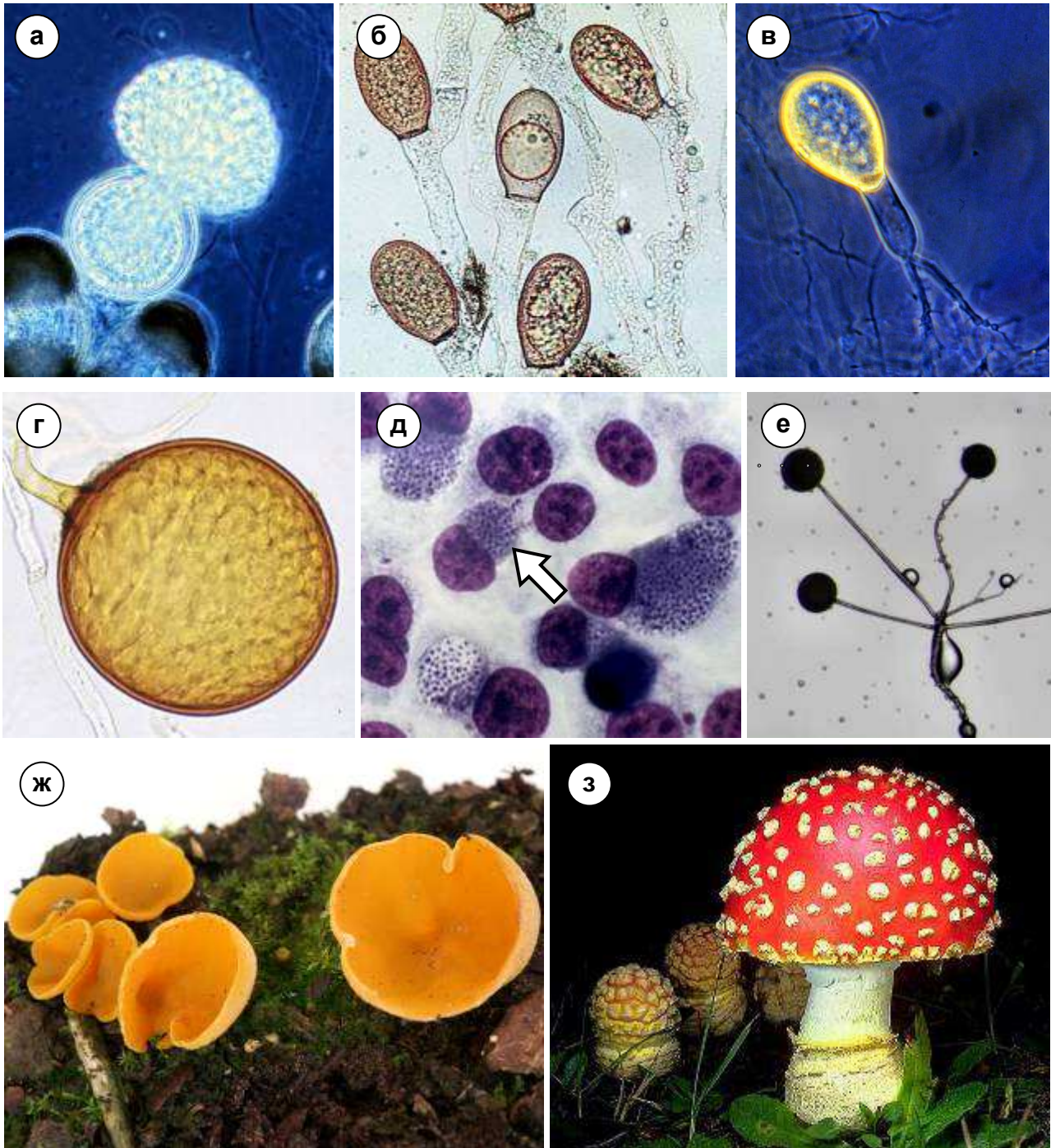


Рис. 1.2. Представители отделов настоящих грибов.

а) Chytridiomycota; б) Blastocladiomycota; в) Neocallymastigomycota; г) Glomeromycota;
д) Microsporidiomycota; е) Zygomycota; ж) Ascomycota; з) Basidiomycota.

1.2. ОРГАНИЗАЦИЯ ТЕЛА ГРИБОВ

Типы таллома

Специфические формы организации тела грибов сформировались под влиянием присущего им осмогетеротрофного способа питания. Основным следствием осмогетеротрофии является увеличение поверхности тела, направленное на активизацию поглощения воды и питательных веществ из внешней среды. В результате длительной эволюции, грибы сформировали не менее 14 основных типов таллома, среди которых наибольшее распространение получили различные формы моноцентрического таллома, мицелий и дрожжевой таллом (рис. 1.3).

Моноцентрический таллом имеет более-менее округлые очертания. Основная масса протопласта, содержащая одно или много ядер, расположена в центральной части вегетативного тела (отсюда сам термин «моноцентрический»), а периферию образуют питающие отростки – временные (псевдоподии), либо стабильные, порытые клеточной стенкой. Отростки могут как отсутствовать, так и быть весьма многочисленными; иногда они распределены равномерно по поверхности клетки, в других же случаях – сосредоточены лишь на участке контакта с питающим субстратом. Моноцентрический таллом характерен для низших, наиболее примитивных грибов – многих Chytridiomycota (*Synchytrium*, *Olpidium*), Blastocladiomycota (*Coelomomyces*), Neocallimastigomycota (*Neocallimastix*), а также некоторых вторично упрощенных паразитов, например у патогенного сумчатого гриба *Pneumocystis*.

Мицелий является наиболее распространенным и эффективным планом строения вегетативного тела грибов. Он представляет собой гигантскую клетку, образующую многочисленные цилиндрические ответвления – **гифы**. Каждая гифа является функционально-полноценным фрагментом грибной клетки: она содержит протопласт с одним или многими ядрами, покрыта цитоплазматической мембраной и защищена клеточной стенкой.

По наличию или отсутствию вторичных перегородок – септ – мицелии разделяют на два типа – *септированный* и *несептированный*.

- **Несептированный (ценоцитный, неклеточный)** мицелий состоит из гиф, не разделенных какими-либо перегородками. Цитоплазма и ядра в таком мицелии могут свободно циркулировать без каких-либо препятствий, однако любое повреждение или инфицирование создает угрозу для всего таллома. Данный тип вегетативного тела наблюдается у подавляющего большинства Zygomycota (*Mucor*, *Pilobolus*, *Thamnidium*, *Zoopagus*) и Glomeromycota (*Glomus*, *Gigaspora*), а также некоторых Blastocladiomycota (*Allomyces*) и Chytridiomycota (*Monoblepharis*).
- **Септированный (клеточный)** мицелий характеризуется тем, что его гифы разделены поперечными перегородками – **септами**, представляющими собой инвагинации клеточной стенки. Как правило, септы являются неполными, т.е. имеют одно или несколько отверстий (**пор**), обеспечивающих движение цитоплазмы и, иногда, миграцию ядер. Участки между септами обладают определенной метаболической самостоятельностью, и поэтому их, с некоторыми оговорками, называют клетками. Септированный

мицелий широко распространен в природе и является основным типом таллома у настоящих грибов. Он отмечен у некоторых Zygomycota (*Coe-mansia, Dimargaris, Kickxella, Piptocephalis*), а также у подавляющего большинства Ascomycota и Basidiomycota.

Дрожжевой таллом образуется в результате дегенерации мицелия. В ходе этого процесса каждый новообразующийся фрагмент мицелия, отделяясь септой от материнской клетки, обособляется и далее функционирует как самостоятельный одноклеточный организм. Подобный «возврат к одноклеточности» характерен для многих представителей Ascomycota (так наз. «сумчатые дрожжи» – *Sacharomyces, Schizosacharomyces*) и Basidiomycota (так наз. «базидиальные дрожжи» – патогенные грибы *Cryptococcus, Malassezia*). Близким к дрожжевому является также таллом некоторых Zygomycota (например, патогенный для человека гриб *Basidiobolus*).

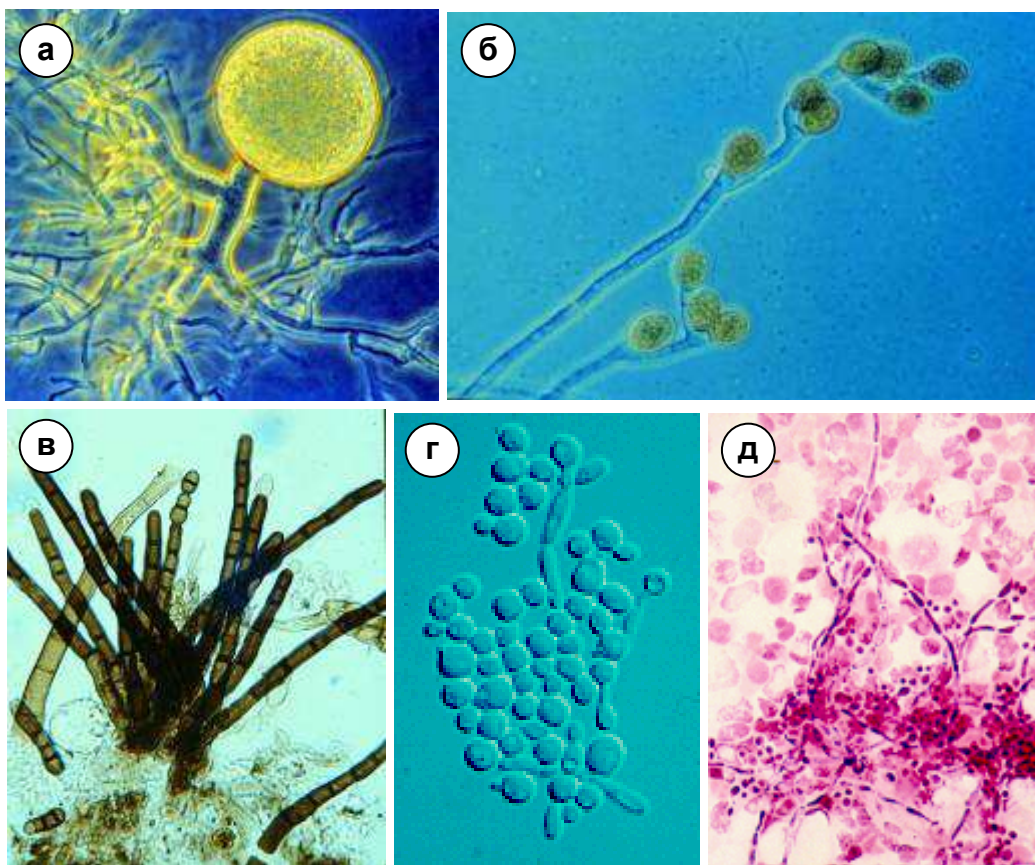


Рис. 1.3. Основные типы вегетативного тела грибов

а) моноцентрический таллом; б) несептированный мицелий; в) септированный мицелий; г) дрожжевой таллом; д) псевдомицелий.

Дрожжевой таллом образуется, как правило, в жидких средах, богатых легкодоступными углеводами: в разлагающихся сочных плодах растений, гемолимфе насекомых, мягких тканях и слизистых оболочках позвоночных и т.п. При развитии в других условиях, многие «дрожжи» образуют типичный мицелий (диморфные патогены – *Blastomyces, Histoplasma, Coccidioides* и др).

Разновидностью дрожжевого таллома является **псевдомицелий** – таллом, образованный системой дрожжеподобных клеток, соединенный между собой

клеточными стенками. Протопласты клеток при этом полностью обособлены друг от друга, однако структурная взаимосвязь между клетками сохраняется. Псевдомицелий наблюдается в некоторых условиях у представителей Ascomycota (патогенный род *Candida*) и Basidiomycota (*Ustilago*).

Метаморфозы

Переход грибов к неограниченному росту и ветвлению обеспечил возможность деления таллома на функциональные отделы с их дальнейшей специализацией. Эта тенденция в наибольшей степени проявляется у мицелиальных форм. В результате длительной эволюции функциональных отделов грибного таллома, сформировался комплекс **видоизменений** или **метаморфозов мицелия**, – специализированных структур гифального происхождения, выполняющих различные функции. Видоизменения – это гифы а также группы или фрагменты гиф, имеющие специфическую форму, размеры или направление роста, способствующие выполнению определенной, специфической функции – колонизации субстрата, паразитическому питанию, хищничеству, симбиозу, переживанию неблагоприятных условий. Здесь мы рассмотрим лишь те из метаморфозов, которые свойственны патогенным для человека грибам.

«Бамбуковидные» гифы – это септированные гифы, клетки которых имеют булабовидные расширения в области, прилегающей к септе (см. рис. 2.7). Предполагается, что такие утолщения способствуют закориванию гифы в пораженной ткани, а также являются участками распада гифы на фрагменты при наступлении неблагоприятных условий. Характерны для дерматофитов (например для *Microsporum ferrugineum*).

У некоторых видов присептовое расширение охватывает практически всю клетку, так что она приобретает заостренно-яйцевидную форму. Гифы, состоящие из таких клеток, называют **«ракетковидными»** – по аналогии с теннисной ракеткой (например у *Microsporum gypsum*).

Перфорирующие структуры обеспечивают внедрение в плотные кератинизированные ткани и питание в них. Они имеют различную, часто видоспецифическую форму:

- **спиралевидные структуры** (см. рис. 2.9) – это спиралевидно закрученные неветвящиеся концы тонких гиф (например у *Trichophyton mentographytes*);
- **гребешковые структуры** – это утолщенные концы гиф, с одной стороны образующие многочисленные короткие ответвления (например у *Microsporum gypsum*);
- **канделябровые структуры** (см. рис. 2.13) – это утолщенные, интенсивно дихотомически разветвленные концы гиф (например у *Trichophyton schoenleinii*). Если канделябровые разветвления не утолщены, их иногда называют **«оленьими рогами»** (например у *Trichophyton verrucosum*).

Перфорирующие структуры редко удается наблюдать в пораженных тканях, однако многие из них образуются и в культуре на твердых питательных средах.

Стадии жизненного цикла

подавляющее большинство грибов имеет сложный жизненный цикл, включающий смену стадий развития, осуществляющих бесполое и половое размножение. Бесполовая стадия, **анаморфа**, образует структуры *бесполого размножения* (спорангиоспоры, конидии – см. ниже), а половая, **телиоморфа** – структуры *полового размножения* (их мы здесь рассматривать не будем) и *пострекомбинативной репродукции* (аски, базидии). В отличие от растений, у которых бесполое и половое размножение осуществляют различные особи (спорофит и гаметофит), анаморфы и телиоморфы грибов представляют собой этапы развития одного и того же вегетативного тела, которые могут отличаться или не отличаться друг от друга по плоидности. Явление чередования анаморфы и телеоморфы в жизненном цикле грибов получило название **плеоморфизма**, а грибы, для которых характерно такое чередование, названы **плеоморфными**. Таковыми являются многие патогенные Ascomycota (например, *Pseudallescheria boydii*).

Плеоморфный жизненный цикл может первично отсутствовать или быть редуцирован, вплоть до полной утраты одной из стадий. Грибы, утратившие стадию телиоморфы, либо по крайней мере наблюдаемые на стадии анаморфы, традиционно называли **дейтеромицетами** (лат. Deuteromycetes) или **несовершенными грибами** (лат. Fungi Imperfecti), и рассматривали в качестве самостоятельного класса. В настоящее время виды, представленные анаморфой, предпочитают именовать **митоспоровыми** (англ. Mitosporic Fungi) или просто **анаморфными** (англ. Anamorphic Fungi), и рассматривают как формальную, нетаксономическую группу.

К анаморфным грибам относятся большинство патогенных Ascomycota (*Aspergillus*, *Epidermophyton*, *Exophiala*, *Fonseca*, *Fusarium*, *Microsporum*, *Trichophyton* и др.), а также некоторые Basidiomycota (*Cryptococcus*, *Malassezia*). Телеоморфа у этих организмов установлена в условиях культуры (иногда – с использованием генетических методов), или не установлена вовсе. Таким образом, в практике идентификации патогенных грибов практически всегда опираются на изучение бесполой спороношии.

1.3. СПОРЫ

Основные типы спор

Многие живые существа на определенной стадии развития производят **пропагулы (диаспоры)** – зачаточные стадии развития организма, специально приспособленные к распространению. К числу таких пропативных структур относятся, например, семена растений. У всех без исключения грибов и грибоподобных протистов, пропативы принято называть **спорами**.

Важно обратить внимание, что в эту категорию относят структуры, совершенно различные по происхождению, строению и способам распространения. Споры грибов могут быть защищены многослойной защитной оболочкой или не иметь даже клеточной стенки, они могут быть одно- и многоклеточными, распространяться с помощью ветра, воды, животных или активно передвигать-

ся, используя жгутики. Единственное, что объединяет всё это многообразие – главная функция: образование новых особей данного вида и их расселение в новые местообитания.

Формирование спор традиционно ассоциируют с *бесполом размножением* – процессом образования новых организмов без генетической рекомбинации. Однако у большинства грибов есть споры, которые образуются как непосредственный результат *полового размножения* и обеспечивают расселение носителей новых, рекомбинантных геномов. Такие споры традиционно называют *спорами полового размножения*, однако в данном словосочетании заложено противоречие: ведь половое размножение как таковое (обмен генетической информацией и образование нового генома) осуществляют вовсе не споры, а гаметы или функционально-подобные им структуры. Споры же обеспечивают лишь процесс расселения продуктов рекомбинации, т.е. *пострекомбинативную репродукцию*, которая «половой» ни в коей мере не является. В связи с этим, в последнее время наметилась тенденция разделять споры не на «половые» и «бесполовые», а на *митотические* и *мейотические*:

- **Митоспоры** – это споры, образующиеся в результате обособления фрагментов таллома, генетически идентичных его вегетативной части. Их ядра образуются в ходе митотического деления обычных ядер таллома.
- **Мейоспоры** – это споры, образующиеся в результате обособления фрагментов таллома, образовавшихся в результате генетической рекомбинации. Их ядра образуются в ходе мейотического деления рекомбинантных зиготических ядер и не идентичны обычным ядрам родительского таллома (талломов).

В классификации митоспор наибольшее значение имеют два критерия: *способ образования* и *подвижность*. В соответствии с первым критерием их условно разделяют на *спорангиоспоры* и *конидии*, а в соответствии со вторым – на *зооспоры* и *апланоспоры*. Поскольку среди конидий подвижные формы не встречаются, второй критерий используется только для классификации спорангиоспор (рис. 1.4).

Спорангиоспоры – это митоспоры, образующиеся внутри специализированных участков мицелия – *спорангиев*. У большинства грибов спорангии представляют собой вздутия верхушки гифы, отделенные от нее септой. В ходе спорообразования, протопласт спорангия многократно делится, распадаясь на сотни и тысячи спор. Затем споры покидают спорангий через отверстия в его оболочке (крышечки, трещины, поры), или при разрушении последней. У некоторых грибов гифы, несущие спорангии, морфологически отличаются от вегетативных гиф. В этом случае их называют *спорангиеносцами*.

В зависимости от подвижности, спорангиоспоры подразделяются на две группы. **Зооспоры** образуются в водной среде и передвигаются в ней с помощью задних *жгутиков* – одного (*Chytridiomycota*, *Blastocladiomycota*) или нескольких (*Neocallimastigomycota*); другие формы жгутикового аппарата у настоящих грибов не встречаются. **Апланоспоры** образуются в воздушной среде, лишены жгутиков и переносятся потоками воздуха (*Zygomycota*). Спорангии,

образующие зооспоры, называются **зооспорангиями**, а образующие апланоспоры – **апланоспорангиями** или собственно **спорангиями**.

Конидии представляют собой клетки бесполого размножения, которые, в отличие от спорангиоспор, развиваются на поверхности гиф, одиночно или небольшими группами. Как правило, конидии формируются на специализированных гифах, называемых **конидиеносцами (конидиофорами)**.

В классификации мейоспор также используются два критерия: *способ образования* и *наличие покоящейся стадии*. На основании этих критериев выделяют три типа мейоспор – **зигомейоспоры**, **аскоспоры** и **базидиоспоры** (см. рис. 1.4).

Зигомейоспоры – это мейоспоры, образующиеся внутри специальных спорангиев – **зигоспорангиев**. Последние, подобно типичным апланоспорангиям (см. выше), имеют вид пузыревидных вздутий, размещенных на конце спорангиеносца и содержат несколько сотен спор. Зигоспорангии образуются из покоящейся зиготической клетки – **зигоспоры**, которая, в свою очередь, является результатом слияния двух гаметангиев. Образование зигомейоспор является диагностическим признаком отдела Zygomycota.

Аскоспоры – это мейоспоры, образующиеся внутри специальных вместилищ – **асков** или **сумок**. Последние представляют собой специализированные, округлые или цилиндрические апланоспорангии, содержащие как правило по 4-8 спор, размещенных рядами или тетрадами. Аски образуются в результате слияния двух гаметангиев, минуя стадию покоящейся зиготы. Образование аскоспор является диагностическим признаком отдела Ascomycota.

Базидиоспоры – это мейоспоры, образующиеся на поверхности специальных спорангиев – **базидий**. Последние представляют собой клетки различной формы, образующие выпячивания (**стеригмы**), на концах которых и созревают базидиоспоры. Базидии образуются в результате слияния двух разнокачественных ядер, присутствующих в мицелии после осуществления им первого этапа полового процесса. Они развиваются непосредственно после кариогамии, либо проходят стадию покоящейся зиготы, которая здесь называется **пробазидией** или, в случае ее способности к распространению – **телиоспорой**. Образование базидиоспор является диагностическим признаком отдела Basidiomycota.

Пропагативные споры грибов следует отличать от структур, предназначенных для переживания неблагоприятных условий. К таковым относятся геммы и хламидоспоры.

Геммы – крупные тонкостенные клетки, имеющие округлую, эллиптическую или неправильную форму. Они образуются на гифах терминально или интеркалярно, одиночно или цепочками. Геммы служат для запасания питательных веществ в неблагоприятный период, однако в силу отсутствия утолщенной оболочки не способны переживать экстремальные физико-химические условия. Геммы известны у Blastocladiomycota (*Allomyces*) и широко распространены у Zygomycota (*Mucor*).

Хламидоспоры – крупные толстостенные клетки или комплексы клеток, которые служат для перенесения неблагоприятных условий. Они в основном образуются интеркалярно, на вегетативных гифах, а у некоторых видов – и на настоящих спорах. Обладая прочной, часто меланизированной (пропитанной меланином) клеточной стенкой, хламидоспоры могут переживать самые экстремальные условия и сохранять жизнеспособность на протяжении многих лет. Хламидоспоры известны у многих Ascomycota (патогенный род *Fusarium*).

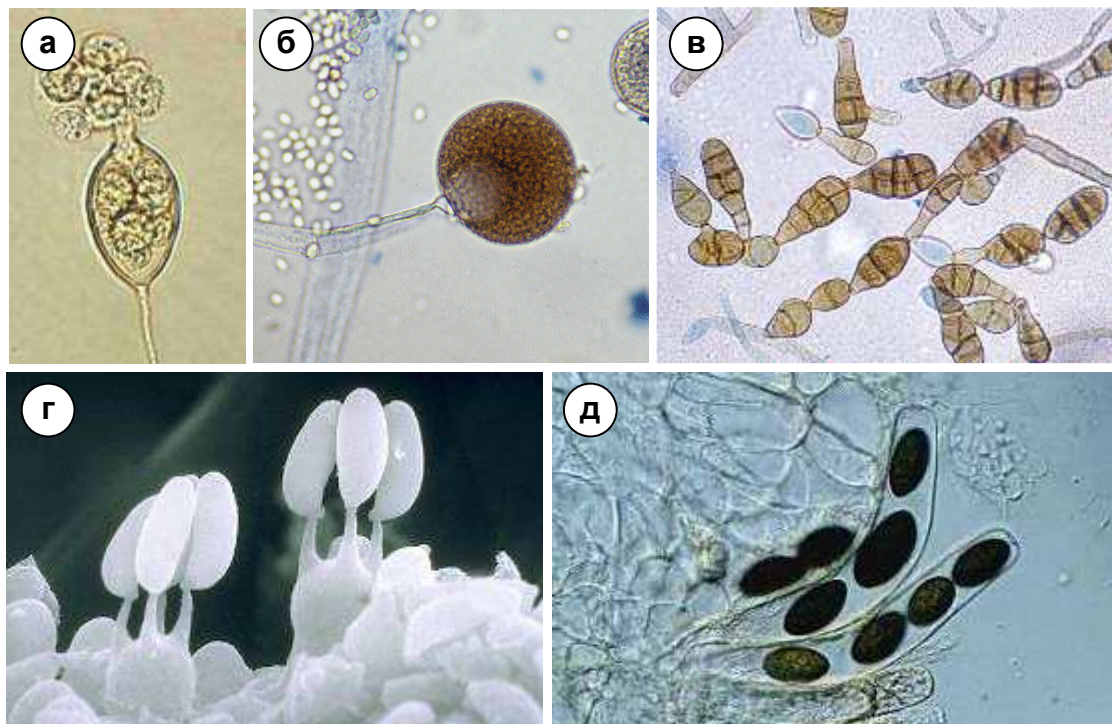


Рис. 1.4. Основные типы пропaгaтивных спор
а-в) митоспоры: а) зооспоры, покидающие зооспорангий; б) апланоспоры в апланоспорангии; в) конидии в цепочках на конидиеносце;
г-д) мейоспоры: г) базидиоспоры на базидиях; д) аскоспоры в асках.

Классификация конидий

Среди всех перечисленных типов пропaгaтивных спор, наибольшее значение для идентификации патогенных грибов имеет строение конидий, поэтому разнообразие этих структур требует отдельного рассмотрения.

Современная классификация конидий основана на разграничении различных способов развития отдельных конидий и их групп. Процесс образования конидий, **конидиогенез**, может быть охарактеризован на основании нескольких критериев. Наиболее важный из них – это *наличие или отсутствие специализированных зачатков конидии* и, одновременно – *время отделения конидии септой*. С этой точки зрения можно выделить две основные группы конидий:

- **таллоконидии** или **таллические (артические) конидии** – формируются из неспециализированных клеток, без специальных зачатков; рост и развитие конидии происходит *после* того, как септа отделила ее от конидиеносца.

- **бластоконидии** или **бластические конидии** – формируются из специальных зачатков (вздутый, расширений), которые появляются на гифе до того, как септа отделяет их от конидиеносца. Клетки, на которых образуются зачатки бластоконидий, называют **конидиегенными**.

Как видно из определений, разграничение тало- и бластоконидий основано на двух взаимосвязанных критериях. Критерий специализированных зачатков подразумевает, что конидия может образоваться либо из обычной, предсуществующей клетки конидиеносца (таллоконидия), либо из новой клетки, которая в начале имеет вид расширения или вздутия, образующегося на вегетативной клетке. Критерий же образования септы подразумевает, что конидия либо сперва отделяется септой, а затем приступает к росту и развитию (таллоконидия), либо она в начале растёт и развивается, и лишь достигнув зрелости, отделяется септой (бластоконидия).

Несмотря на различное звучание, оба рассматриваемых критерия описывают, по сути, один и тот же процесс. Так, если конидия образуется из предсуществующей клетки, то эта клетка, естественно, отделена септами еще до того как преобразуется в конидию. Напротив, если конидия образуется из зачатка, формирующегося на конидиегенной клетке, то этот зачаток может отделиться септой лишь после того, как пройдет через период роста и развития.

И тем не менее, существует единственный, достаточно редкий случай, когда два критерия, разграничивающие тало- и бластоконидии, противоречат друг другу. Это – **ретроконидии** или **ретрогрессивные конидии** – конидии, формирующиеся из предсуществующих участков конидиеносца путем их разделения на зачатки, впоследствии отделяющиеся септами (рис. 5.11). Ретроконидии обычно рассматриваются как разновидность бластоконидий, поскольку их зачатки образуются до формирования септ. Однако с другой стороны они могут считаться таллоконидиями, поскольку образуются из предсуществующих участков гифы. Таким образом, ретроконидии занимают промежуточное положение между двумя основными типами конидий.

Альтернативный критерий онтогенетической классификации конидий – это критерий *вовлечения клеточной стенки в конидиогенез*. С точки зрения этого критерия, конидии могут быть разделены на две большие группы:

- **холоконидии** (от греч. *holos* – целый) формируются с участием всех слоёв клеточной стенки материнской гифы;
- **энтероконидии** (от греч. *entero* – внутри) формируются без участия внешнего слоя клеточной стенки материнской гифы; внутренний слой может участвовать или не участвовать в образовании клеточной стенки конидий.

Как следует из описания, при образовании холоконидий, часть конидиеносца преобразуется в конидии целиком, с вовлечением как протопласта клеток, так и клеточных покровов. В случае же энтероконидий, протопласт будущей конидии обособляется и формирует собственные покровы, а материнская клеточная стенка на этом участке перфорируется или разрывается.

Антиномии «талло/бласто»- и «холо/энтеро» могут рассматриваться совместно. Классификация, построенная на обобщении этих критериев, выглядит следующим образом:

- **холобластоконидии (холобластические конидии)** – формируются из специальных зачатков, с участием всех слоёв клеточной стенки материнской гифы;
- **энтеробластоконидии (энтеробластические конидии)** – формируются из специальных зачатков, без участия внешнего слоя клеточной стенки материнской гифы;
- **холоталлоконидии (холоталлические конидии)** – формируются из предсуществующих клеток конидиеносца, с участием всех слоёв клеточной стенки материнской гифы;
- **энтероталлоконидии (энткроталлические конидии)** – формируются из предсуществующих клеток конидиеносца, без участия внешнего слоя клеточной стенки материнской гифы;

На основании рассмотренных критериев может быть построена *обобщающая онтогенетическая классификация конидий*. Ее современный облик был разработан Г.Л. Бароном в 1968 г. Согласно этой классификации, конидии разделяются на 12 групп, описываемых на основании всех вышеперечисленных онтогенетических критериев (рис. 1.5 и 1.6).

Алевриоспоры (ганглиоспоры, монобластоспоры, алейрии) – холобластические конидии, формирующиеся акрогенно, поодиночке, на детерминированных конидиеносцах. Как правило, имеют крупные размеры и мощную орнаментированную оболочку, часто бывают многоклеточными, иногда разветвленными или спиралевидными. Среди патогенных грибов наблюдается у *Sepedonium* и *Histoplasma*; также к этому типу принадлежат *микроконидии* грибов-дерматофитов – *Microsporium* и *Trichophyton*. Многоклеточные *макроконидии* этих грибов также напоминают алевриоспоры, однако современные авторы трактуют их как своеобразные артроспоры (см. ниже).

Ботриобластоспоры (полибластические конидии) – холобластические конидии, формирующиеся акро- и плеврогенно, синхронно, на расширенных апексах детерминированных конидиеносцев. Ботриобластоконидии имеют сферическую форму и средние размеры. Их группы напоминают «гроздь» ягод, отсюда их название (греч. *botrys* – гроздь). Конидиогенную клетку, образующую ботриобластоспоры, называют **ампулой**. Ботриобластоспоры не характерны для грибов-паразитов человека.

Акробластоспоры (акропетальные бластоконидии) – холобластические конидии, формирующиеся акрогенно, в акропетальных цепочках. Цепочки часто ветвятся, образуя древовидные «кисточки», а будучи погруженными в слизь – крупные сферические головки. Типичные акропетальные бластоконидии одноклеточные, имеют лимоновидную форму. Примером могут служить конидии условно-патогенного рода *Cladosporium*.

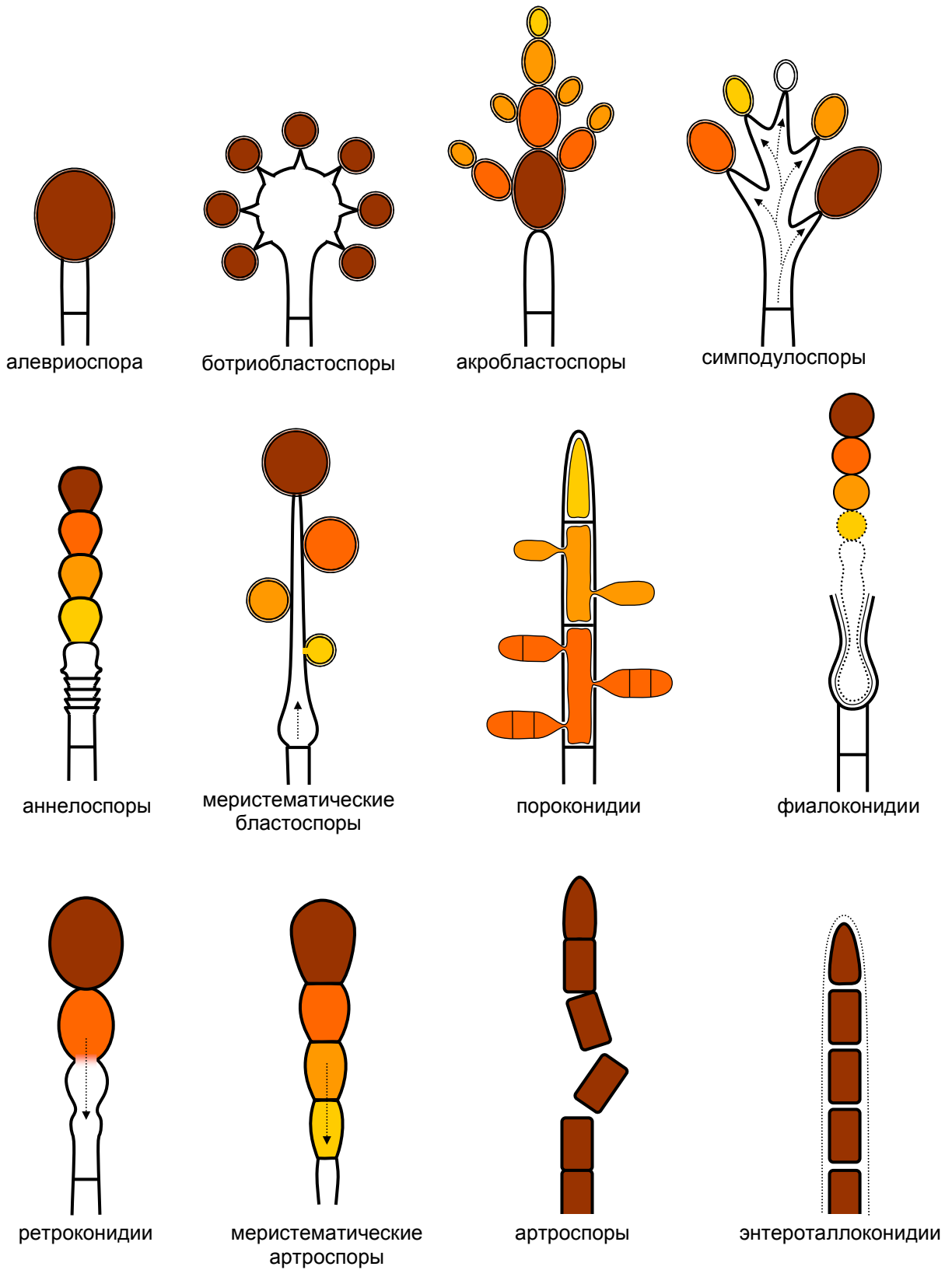


Рис. 1.5. Онтогенетические типы конидий (по Леонтьев, Акулов, 2007)

Более темным цветом показаны более старые конидии.

Стрелки указывают направления конидиогенеза.

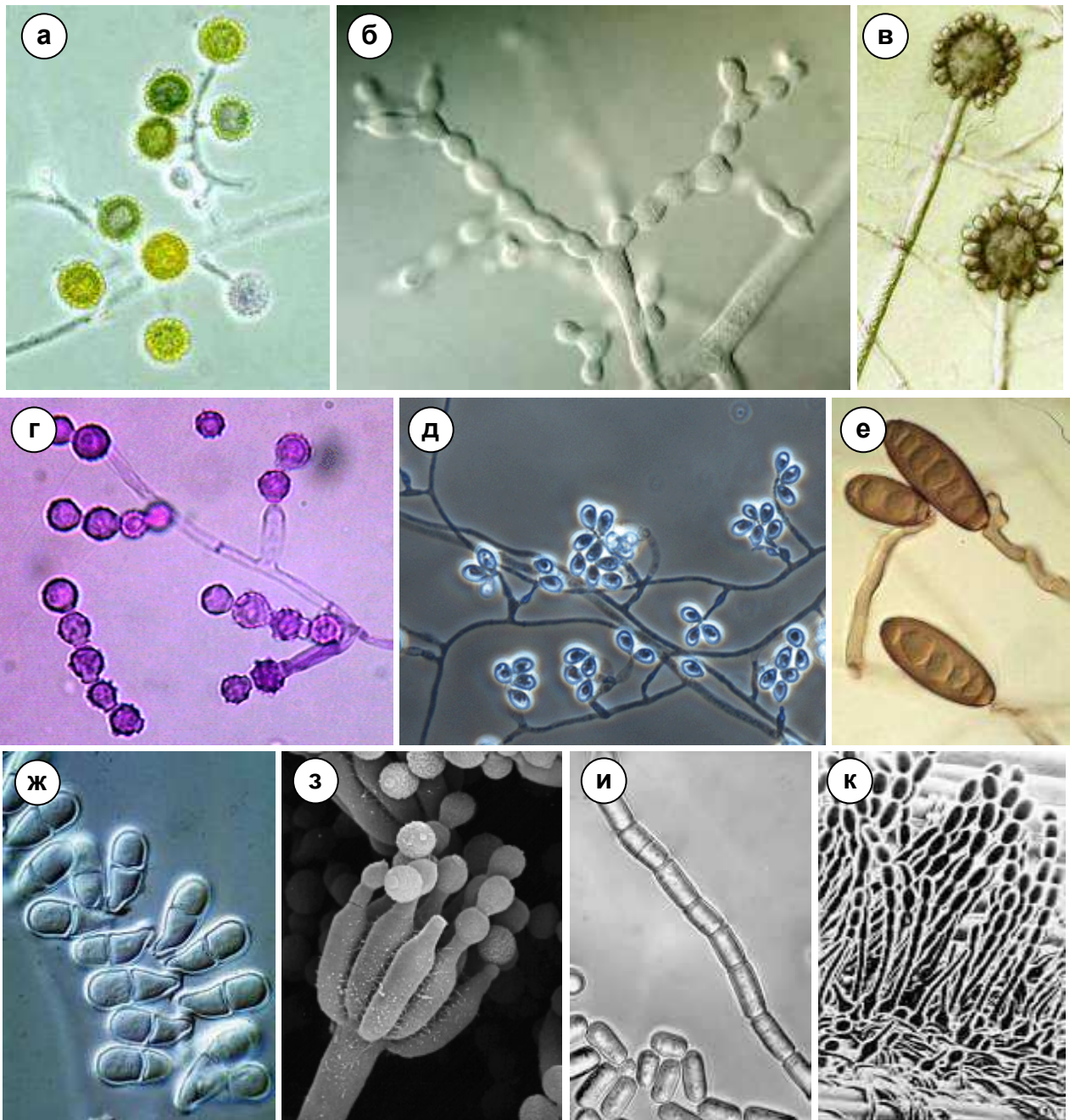


Рис. 1.6. Примеры конидий основных типов

а) алевриоспоры; б) акропетальные бластоспоры; в) ботриобластоспоры; г) энтеробластические аннелоспоры; д) симподулоспоры; е) пороконидии; ж) меристематические бластоспоры; з) фиалоконидии; и) артроспоры; к) оидии.

Аннелоспоры формируются вершущечно, путем пролиферации конидиеносцев под последней сформированной спорой. Споры образуют базипетальные цепочки, либо отделяются от конидиогенной клетки по одной. Аннелоспоры в основном одноклеточные, имеют форму эллипса со срезанным основанием. По своему происхождению аннелоспоры могут быть как холл-, так и энтеробластическими.

- **Холобластические аннелоспоры** формируются с участием всех слоев клеточной стенки материнской гифы. Образующую их конидиогенную клетку называют **аннелофором**. Среди патогенных для человека грибов наблюдается у *Eophiala*.

- **Энтеробластические антелоспоры** образуются путем выпячивания через верхушечный разрыв клеточной стенки голого протопласта, который затем синтезирует собственную клеточную стенку. Образующую их конидиегенную клетку называют **антелидой**. Такие споры известны у ряда патогенных и условно-патогенных грибов – *Doratomyces*, *Graphium*, *Scopulariopsis*.

Симподулоспоры (радулоспоры) – холобластические конидии, формирующиеся акрогенно, путем симподиальной пролиферации конидиеносцев. Образуются группами на расширенном, симподиально ветвящемся апексе конидиеносца. Имеют самую различную форму и размеры, но преобладают овальные и веретеновидные амеро- или фрагмоспоры. Конидиегенную клетку, образующую симподулоспоры, называют **симподулой**. Симподулоспоры наблюдаются у патогенного гриба *Sporothrix* и условно-патогенного *Beauveria*.

Меристематические бластоспоры (базоауксические бластоспоры) – холобластические конидии, формирующиеся плеврогенно на базоауксических конидиеносцах. Имеют вид сферических телец, покрывающих конидиеносец на его протяжении. Обычно одноклеточные, имеют сферическую форму. Близкий к данному типу способ спороношения наблюдается у условно-патогенных грибов *Trichothecium*.

Пороконидии (третические конидии) – энтеробластические конидии, формирующиеся акро- и плеврогенно, путем выпячивания протопласта через пору в наружном слое клеточной стенки. Могут развиваться одиночно или образовывать **акропетальные** цепочки. Внутренний слой, выпячиваясь вместе с протопластом, образует клеточную стенку конидии. Большинство пороконидий меланизированы и септированы, имеют крупные размеры. Конидиегенную клетку, образующую пороконидии, называют **третической клеткой**. Наблюдаются у представителей условно-патогенных грибов *Alternaria*, *Bipolaris*, *Helminthosporium*, *Stemphilum*.

Фиалоконидии – энтеробластические конидии, формирующиеся акро- и плеврогенно, путем выпячивания протопласта через **воронковидный разрыв** («воротничок»), охватывающий оба слоя клеточной стенки. Стенка конидии при этом формируется *de novo*. Конидиегенную клетку, образующую фиалоконидии, называют **фиалидой**. Фиалоконидии всегда развиваются в базипетальных цепочках. Как правило, они одноклеточные, имеют мелкие размеры и сферическую форму, но встречаются также веретеновидные дидимо- и фрагмоспоры. Наблюдаются у широко распространенных патогенных и условно-патогенных грибов – *Aspergillus*, *Fusarium*, *Madurella*, *Penicillium*, *Phialophora* и др.

Ретроконидии – холоконидии, промежуточные между бласто- и талотипами (см. выше). Образуются акрогенно, в базипетальных цепочках, нарастающих путем превращения в конидии нижележащих участков конидиеносца. У патогенных для человека грибов не наблюдаются.

Меристематические артроспоры (оидии, кониоспоры, спикуюлоспоры) – холоталлические конидии, формирующиеся из предсуществующих вегетатив-

ных клеток путем ретрогрессивной пролиферации конидиеносцев. Образуются в базипетальных цепочках, верхние клетки которых всегда заметно крупнее нижних, т.к. начинают разрастаться раньше их. У патогенных для человека грибов не наблюдаются.

Артроспоры – *холоталлические* конидии, формирующиеся из предсуществующих вегетативных клеток *синхронно*. При их формировании, участок вегетативной гифы просто распадается на клетки, которые далее функционируют в качестве конидий. Такой распад может быть *схизолитическим* (расщепление в толще септы) или *рексолитическим* (расщепление путем разрыва дегенерирующих клеток, расположенных между будущими артроспорами). Артроспоры всегда одноклеточные, имеют цилиндрическую или бочёнковидную форму, с хорошо заметными рубцами от распада гифы. Наблюдаются у патогенных грибов *Trichosporon* и *Geotrichum*.

Энтероталлоспоры – *энтероталлические* конидии, формирующиеся из предсуществующего участка гифы *синхронно*. Споры созревают цепочкой, в чехле, образованном наружным слоем клеточной стенки. Этот редкий способ конидиогенеза неизвестен у патогенных для человека грибов, однако широко распространен среди патогенных грибоподобных прокариотов – актиномицетов (*Sterptomyces*).

Конидиогенные структуры

Как следует из описания конидий, их формирование зачастую происходит с участием специализированных конидиогенных клеток – фиалид, аннелид, симподул и ампул. Рассмотрим их особенности детальнее.

Фиалиды – конидиогенные клетки, образующие фиалоспоры. Они представляют собой структуры кувшиновидной формы, с ворончато расширенным отверстием в клеточной стенке – *воротничком*. Именно через это отверстие выступает из фиалиды ее протопласт, формирующий цепочку конидий. Чуть ниже воротничка канал фиалиды образует *периклиналиное утолщение*, суживающее ее просвет и обеспечивающее обособление участков протопласта в отдельные фиалоконидии.

Фиалиды широко распространены у анаморфных грибов и весьма разнообразны по своему строению. В зависимости от числа воротничков их разделяют на *монофиалиды* (единственный воротничок на вершине клетке, имеется у большинства видов) и *полифилиды* (несколько воротничков на ее боковой поверхности, напр. *Catenularia*). В зависимости от положения воротничка относительно образующейся конидии, их разделяют на *эндогенные* (отделяющаяся спора находится ниже кромки воротничка, т.е. внутри фиалиды, напр. *Sporoschizma*), *семизэндогенные* (отделяющаяся спора находится на уровне кромки воротничка, т.е. наполовину погружена в фиалиду), *акрогенные* (отделяющаяся спора находится выше кромки воротничка, т.е. за пределами фиалиды) и *экзогенные* (отделяющаяся спора и даже спорогенный протопласт выступают над кромкой воротничка). Фиалиды также могут *пролиферировать*: либо образуя

многослойные воротнички, либо прорастая сквозь использованный воротничок, и формируя новый выше него.

Аннелофоры – конидиегенные клетки, образующие холобластические аннелоспоры. Они имеют цилиндрическую форму и отличаются наличием в апикальной части **кольцевидных рубцов (аннеляций)** – следов прекуррентного конидиогенеза. Рубцы образуются в тот момент, когда очередная конидия отделяется от конидиеносца. Гифа под ней продолжает рост, удлиняется, и при этом след от отделившейся конидии как будто «сползает» по ней вниз. В результате, на аннелиде образуется столько рубцов, сколько конидий она произвела.

Близки к аннелофорам по своей структуре и **аннелиды** – редуцированные пролиферирующие фиалиды, также имеющие анеляции и образующие энтеробластические аннелоспоры. Принципиальным отличием аннелид, регистрируемым только с помощью электронной микроскопии, является то, что анеляции у них образованы только внутренним слоем клеточной стенки, в то время как наружный прерывается ниже аннеляции.

Симподулы – конидиегенные клетки, образующие симподулоспоры. Они могут иметь самую различную форму – короткого цилиндра, звездчатой клетки, зигзагообразной гифы. Общим их свойством является чередование направления зубцов, на которых располагаются клетки, что придает симподулам зигзагообразную форму. Симподулы имеют потенциально неограниченный рост (фернее он ограничен лишь длительностью существования конидиеносца), поэтому их форма и размеры сильно меняются с возрастом. Старые симподулы могут иметь вид удлиненных шероховатых гиф, покрытых по всему протяжению зубцами от давно отделившихся спор.

Ампулы – конидиегенные клетки, образующие ботриобластоспоры. Обычно они имеют вид сферического вздутия на конце конидиеносца. После отделения спор, вся поверхность ампулы остается покрытой цилиндрическими рубчиками, что придает им сходство с морскими минами. Изредка ампулы бывают способны к пролиферации (*Gonatobotrys*, *Nematogonium*), и тогда на гифах образуются их цепочки, соединенные участками вегетативных клеток.

Подводя итог описанию разнообразия конидий и конидиегенных структур, следует подчеркнуть, что изучение способов конидиогенеза до сих пор остается серьезной проблемой. По внешнему облику спороношений далеко не всегда можно определить пути их формирования. В настоящее время, изучение этих явлений проводится преимущественно с использованием электронной микроскопии.

1.4. РОЛЬ ГРИБОВ В ЖИЗНИ ЧЕЛОВЕКА

Не смотря на то, что всем грибам присущ осмогетеротрофный способ питания, источники потребляемого ими органического вещества столь различны, что освоение каждого из них требует от грибов развития самостоятельной экологической стратегии. Эти стратегии, называемые трофическими, накладывают за-

метный отпечаток на внешний облик, организацию тела и способы размножения грибов, обеспечивая им совершенно различную роль в живой природе.

- **Сапротрофные грибы** питаются мертвым органическим веществом – преимущественно останками погибших организмов. Среди них наибольшую роль играют *почвенные сапротрофы*, усваивающие различные компоненты почвы, и *ксилотрофы*, разрушающие мертвую древесину.
- **Симбиотрофные грибы** образуют взаимовыгодные (мутуалистические) связи с другими организмами: *грибы-микоризообразователи* – с корнями сосудистых растений, *амброзиевые грибы* – с муравьями и термитами, а *лихенизирующие грибы* вместе с водорослями образуют *лишайники*
- **Паразитические грибы** взаимодействуют практически со всеми эукариотами, среди них *фитопатогенные* грибы паразитируют на сосудистых растениях, а *микофильные* – на других видах грибов, а *зоопатогенные* – на животных, включая человека.

Все перечисленные экологические группы грибов не только играют важнейшую роль в природных экосистемах, но и оказывают заметное влияние на человека.

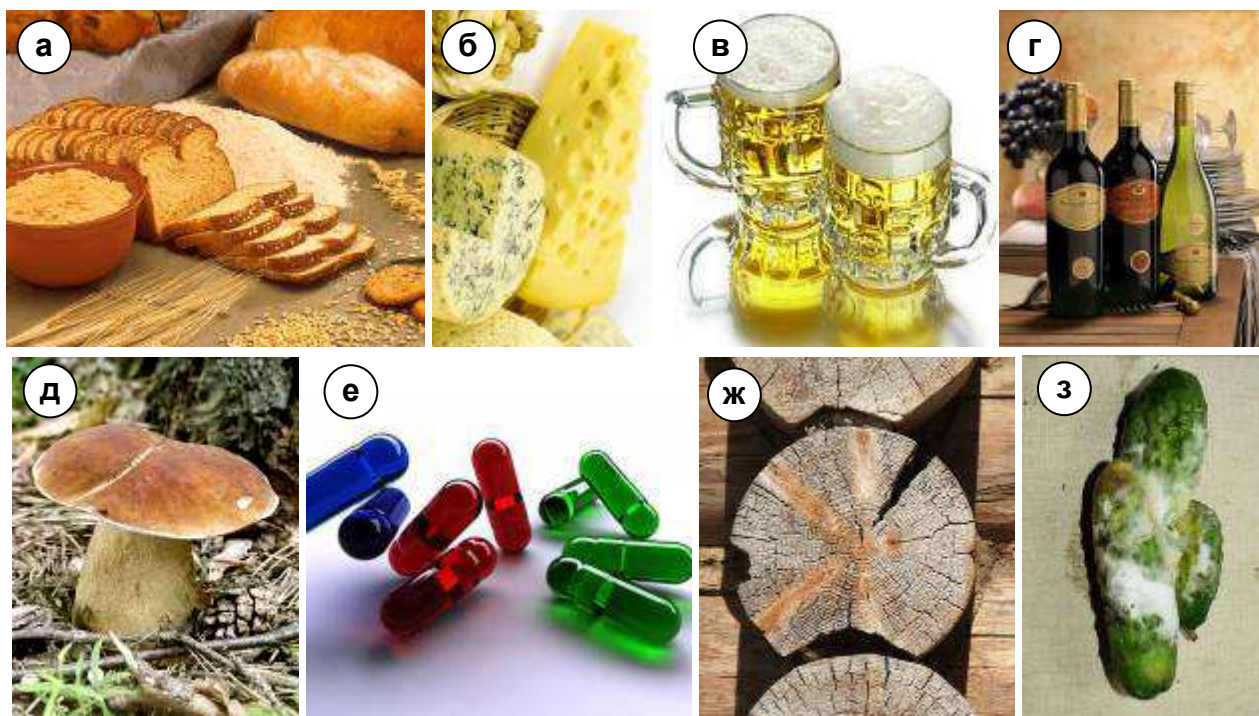


Рис. 1.7. Значение грибов в жизни человека

- а) производство хлеба; б) производство сыра; в) производство пива; г) производство вина;
д) употребление грибов в пищу; е) производство лекарств; ж) разрушение промышленных материалов;
з) заболевания сельскохозяйственных культур и повреждение продуктов питания.

Среди положительных примеров взаимодействия человека и грибов можно отметить:

- использование грибов в производстве хлеба, сыра, пива, кваса (*Sacharomyces spp.*), виноградного вина (*Botrytis cinerea*), пищевых добавок (*Aspergillus flavus*).

- употребление грибов в пищу: как дикорастущих, так и культивируемых (шампиньон – *Agaricus bisporus*, вешенка – *Pleurotus ostreatus*, кольцевик – *Stropharia rugosoannulata*).
- получение из грибов лекарственных препаратов – антибиотиков, противоопухолевых и психотропных средств. К грибам-продуцентам лекарственных соединений относятся, в частности, *Penicillium notatum* (источник пенициллина), *Inonotus obliquus* или *чага* (источник противоопухолевых фенольных соединений), *Lentinus edodes* или *шитаке* (источник биостимуляторов), *Psilocybe cubensis* (источник психотропных веществ).

Негативные воздействия грибов на человека также многообразны:

- **фитопатогенные грибы** поражают практически все культивируемые человеком растения, нанося колоссальный вред сельскому и лесному хозяйству.
- **грибы-биодеструкторы** разрушают промышленные материалы, древесину, книги, пищевые продукты, нанося грандиозный урон практически всем отраслям промышленности;

И наконец, многие грибы способны оказывать деструктивное влияние непосредственно на организм человека. Эти воздействия условно разделяют на 4 группы, которые следует четко отличать друг от друга.

- **Отравления грибами** или **мицетизмы** – патологические состояния, вызываемые употреблением в пищу плодовых тел грибов, содержащих *внутриклеточные токсины*. Наиболее известным представителем ядовитых грибов является *Amanita phalloides*, содержащая смертельные для человека *фаллотоксины* и *аманитины*.
- **Микотоксикозы** – патологические состояния, вызываемые употреблением в пищу продуктов питания (как правило растительного происхождения), содержащих токсичные *экзометаболиты* микроскопических грибов. Ярким представителем грибов, вызывающих микотоксикозы, является *Aspergillus flavus*, выделяющий в различные среды опасный для человека *афлатоксин*.
- **Микоаллергозы** – патологические состояния, вызываемые сенсibiliзирующим воздействием на организм человека взвеси грибных спор, находящейся в воздухе, воде, пище. Примером высокоаллергенного гриба является *Aspergillus niger*, часто развивающийся на увлажненных субстратах в жилых и хозяйственных постройках.
- **Микозы** – заболевания, вызываемые паразитическими грибами, использующими ткани и органы человека в качестве питательного субстрата.

В 2-3 главах настоящего пособия мы рассмотрим проблемы микозов и борьбы с ними. Разделы 4-5 посвящены микотоксикозам и мицетизмам.

РАЗДЕЛ 2. МИКОЗЫ И ИХ ВОЗБУДИТЕЛИ

2.1. РАЗНООБРАЗИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ МИКОЗОВ

Заболевания, вызываемые патогенными для человека грибами, принято называть **микозами**. Именно они являются основными объектами изучения медицинской микологии, в то время как *микоаллергозы*, как правило, изучаются аллергологами, а *микотоксикозы* и *мицетизмы* (отравления грибами) – гастроэнтерологами и токсикологами.

Разнообразие микозов очень велико, поэтому для их описания и систематизации разработано несколько альтернативных классификаций. С позиций миколога-систематика, наиболее научно обоснованной является классификация микозов *по систематической принадлежности возбудителей*. Как уже упоминалось выше, патогенные для человека представители известны в составе трех отделов настоящих грибов – Zygomycota, Ascomycota и Basidiomycota. Исходя из этого, выделяются:

- **зигомикозы** – возбудителями являются зигомикотовые грибы (*Absidia, Apophysomyces, Basidiobolus, Conidiobolus, Cunninghamella, Mucor, Saksenaea, Rhizopus*);
- **базидиомикозы** – возбудителями являются базидиальные грибы (*Cryptococcus, Malassezia, Piedraia, Rhodotorula*);
- **аскомикозы** – возбудителями являются сумчатые грибы и их анаморфы (*Aspergillus, Blastomyces, Coccidioides, Candida, Loboa, Microsporium, Pneumocystis, Trichophyton* и многие другие).

Несмотря на теоретическую обоснованность, данная классификация имеет небольшое значение в клинической практике, т.к. представители каждого из отделов (за исключением, может быть, Zygomycota) могут вызывать самые различные заболевания. Поэтому чаще используются названия, указывающие на родовую или даже видовую принадлежность возбудителя, напр. *кандидоз* (возбудители – грибы рода *Candida*), *трихофития* (возбудители – грибы рода *Trichophyton*), *руброфития* (возбудитель – *Trichophyton rubrum*).

Альтернативная, *морфологическая* классификация микозов основана на особенностях морфологии возбудителей, в первую очередь – на особенностях их вегетативного тела:

- **дрожжевые микозы** (бластомикозы в широком смысле) – вызываются грибами, на всех стадиях развития имеющими дрожжевой или псевдомицелиальный таллом (*Candida, Cryptococcus, Loboa, Malassezia, Rhodotorula, Saccharomyces, Trichosporon*);
- **диморфные микозы** – вызываются грибами, на разных стадиях имеющими как дрожжевой, так и мицелиальный таллом (*Blastomyces, Coccidioides, Histoplasma, Paracoccidioides*);
- **гифомикозы** – вызываются грибами, имеющими мицелиальный таллом.

Последняя группа в свою очередь разделяется на:

- **гуалогифомикозы** – мицелий и споры не меланизированные, бесцветные или яркоокрашенные (*Acremonium*, *Aspergillus*, *Beauveria*, *Fusarium*, *Geotrichum*, *Gliocladium*, *Madurella*, *Paecilomyces*, *Penicillium*, *Scedosporium*, *Scopulariopsis*, *Sepedonium*, *Trichoderma*, *Trichothecium*, *Verticillium*);
- **феогифомикозы** – мицелий и споры меланизированные, имеют темно-коричневую окраску (*Alternaria*, *Aureobasidium*, *Bipolaris*, *Cladosporium*, *Curvularia*, *Exophiala*, *Hortaea*, *Phialophora*, *Rhinocladiella* и др.)

Следует отметить, что морфологическая классификация, как правило, дополняется группами, выделенными на основании ряда вспомогательных критериев. Так, обособленную группу в этой классификации образуют **зигомикозы** (систематический принцип, основанный на морфологическом параметре – несептированности мицелия), а также **дерматомикозы** (клинический принцип, см. ниже).

С **эпидемиологической** точки зрения, грибковые инфекции можно разделить на следующие группы:

- **контагиозные** – вызываются специализированными патогенами; заражение происходит при прямом контакте с носителем заболевания, зараженными предметами и т.п.;
- **оппортунистические** – вызываются неспециализированными видами, часто – компонентами нормальной микрофлоры организма; заражение происходит при ослаблении иммунитета, вызванном общим ухудшением состояния здоровья, иммуносупрессивной терапией или приемом некоторых лекарственных препаратов: антибиотиков, кортикостероидов (*Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Penicillium*, *Scedosporium* и др.).

Контагиозные микозы, в свою очередь, разделяются на **космополитичные**, распространенные повсеместно, и **эндемичные**, распространенные только в определенных регионах. К последней группе относят ограниченный круг довольно тяжелых заболеваний: **бластомикоз**, распространенный в Северной Америке, **кокцидиоидоз** – на юге США, в Мексике и странах Центральной Америки, **паракокцидиоидоз** – на Южноамериканском континенте, **гистоплазмоз** – в западной и центральной Африке, а также **риносפורидиоз**, встречающийся в Индии.

Наиболее популярной в настоящее время является **клиническая** классификация микозов, основанная на локализации и характере вызываемых ими поражений. С этой точки зрения микозы подразделяются на:

- **поверхностные** или **суперфициальные микозы** – поражают отмершие клетки, преимущественно кератоциты, в волосах и роговом слое кожи. К ним относятся:
 - **разноцветный лишай** (возбудитель – *Malassezia furfur*)
 - **себорейный дерматит** (возбудитель – *Malassezia furfur*)
 - **белая пьедра** (возбудитель – *Trichosporon beigeli*)
 - **черная пьедра** (возбудитель – *Piedraia hortae*)

- **черный лишай** (возбудитель – *Hortaea werneckii*)
- **кожные микозы** или **дерматомикозы** – поражают кожу и ее производные на различных участках тела. К ним относятся:
 - **микроспории** (возбудители – грибы рода *Microsporum*)
 - **трихофитии** (возбудители – грибы рода *Trichophyton*).
 - **эпидермофитии** (возбудитель – *Epidermophyton floccosum*)
- **подкожные микозы** – поражают соединительную ткань и подкожную паренхиму. К ним относятся:
 - **лобомикоз** (возбудитель – *Loboa lobo*)
 - **мицетома** (возбудители – грибы из родов *Exophiala*, *Madurella*, *Pseudallescheria* и др.)
 - **споротрихоз** (возбудитель – *Sporothrix schenckii*)
 - **хромобластомикоз** (возбудители – грибы родов *Fonsecaea*, *Phialophora*, *Cladosporium* и др.)
 - **подкожный феогифомикоз** (возбудители – грибы родов *Bipolaris*, *Cladosporium*, *Curvularia*, *Exophiala*, *Exserohilum*, *Wangiella*)
 - **подкожный мукоромикоз** (возбудители – грибы родов *Absidia*, *Mucor*, *Rhizomucor*, *Rhizopus*, *Saksenaea*)
 - **подкожный энтомофторомикоз** (возбудители – *Basidiobolus ranarum* и *Conidiobolus coronatus*)
- **глубокие микозы** – поражают внутренние органы. К ним относятся:
 - **гистоплазмоз** (возбудитель – *Histoplasma capsulatum*)
 - **кокцидиомикоз** (возбудитель – *Coccidioides immitis*)
 - **североамериканский бластомикоз** (возбудитель – *Blastomyces dermatitidis*)
 - **южноамериканский бластомикоз** (возбудитель – *Paracoccidioides brasiliensis*)

Данную классификацию часто дополняют группой *оппортунистических* микозов, поскольку они, как правило, не имеют четкой локализации.

- **оппортунистические микозы** – поражают в основном слизистые оболочки и внутренние органы. К ним относятся:
 - **аспергиллёз** (возбудители – грибы рода *Aspergillus*)
 - **кандидоз** (возбудители – грибы рода *Candida*)
 - **криптококкоз** (возбудитель – *Cryptococcus neoformans*)
 - **псевдалешериоз** (возбудитель – *Pseudallescheria boydii*)
 - **системный зигомикоз** (возбудители – грибы родов *Absidia*, *Mucor*, *Rhizomucor*, *Rhizopus*)
 - **системный гиалогифомикоз** (возбудители – грибы родов *Beauveria*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Paecilomyces*, *Scopulariopsis* и др.)
 - **системный феогифомикоз** (возбудители – грибы родов *Bipolaris*, *Cladosporium*, *Curvularia*, *Exophiala*, *Exserohilum*, *Wangiella*).

В настоящем пособии мы будем придерживаться приведенной выше клинической классификации микозов.

2.2. ДЕРМАТОМИКОЗЫ

Микозные поражения, развивающиеся в пределах кожи, охватывая все ее слои и, зачастую, производные (волосы и ногти), называются **кожными микозами** или **дерматомикозами**. Это – наиболее распространенная группа грибковых заболеваний. По разным данным, от поверхностных микозов время от времени страдает 30 до 70% людей во всем мире. В Украине, по официальным данным, различные микозы зарегистрированы у 31% населения. Широкая распространенность возбудителей, значительный физический и моральный дискомфорт, испытываемый пациентами, делает поверхностные микозы основной проблемой медицинской микологии. В настоящее время многие клиники и лаборатории специализированы к борьбе именно с этой группой грибковых заболеваний.

Разнообразие поверхностных микозов обуславливает разнообразие классификаций, которые используются для их упорядочения. Наиболее теоретически обоснованной является классификация поверхностных микозов *по видовой принадлежности их возбудителей*. На уровне родов эта классификация довольно проста, т.к. возбудители дерматомикозов – **дерматомицеты** (традиционное название – **дерматофиты**) – объединяются всего в три формальных рода *Trichophyton*, *Epidermophyton* и *Microsporum*. В соответствии с этим, как указывалось выше, все дерматомикозы разделяются на **эпидермофитии**, **трихофитии** и **микроспории**.

Рода дерматофитов хорошо различаются по морфолого-культуральным и микроморфологическим признакам (*рис. 2.1*): консистенции и окраске колонии, а также наличию и особенностям конидиальных спороношений. В целом у дерматомицетов известно два типа конидий. **Микроконидии дерматомицетов** представляют собой одноклеточные плевральные бластоконидии, образующиеся на боковой поверхности конидиеносцев (*рис. 2.1б*). **Макроконидии дерматомицетов** – крупные многоклеточные (поперечно-септированные) споры, интерпретируемые разными авторами как алевриоспоры или как нетипичны септированные артроспоры. Они образующиеся одиночно или группами на концах конидиеносцев (*рис. 2.1а-в*).

Род *Epidermophyton* R. Sabouraud, Arch. Méd. Exp. Anat. Pathol. 19: 754. Nov 1907 характеризуется оливково-зеленой окраской колонии, отсутствием микроконидий и гладкими, тонкостенными макроконидиями преимущественно булавовидной формы (*рис. 2.1а*).

Род *Trichophyton* Malmsten, Arch. Anat. Physiol. Wiss. Med. 1848: 14. 1848 характеризуется кремово-белой, реже желтой или коричневатой окраской колонии, наличием значительного числа микроконидий и гладкими, тонкостенными макроконидиями булавовидной, сигаровидной или чётковидной формы (*рис. 2.1б*).

Род *Microsporum* Gruby, Compt. Rend. Hebd. Séances Acad. Sci. 17: 301. 14 Aug 1843 характеризуется кремово-белой, реже желтой окраской колонии, наличием микроконидий и очень развитыми, толстостенными, зачастую орнаментированными макроконидиями веретеновидной формы (*рис. 2.1в*).

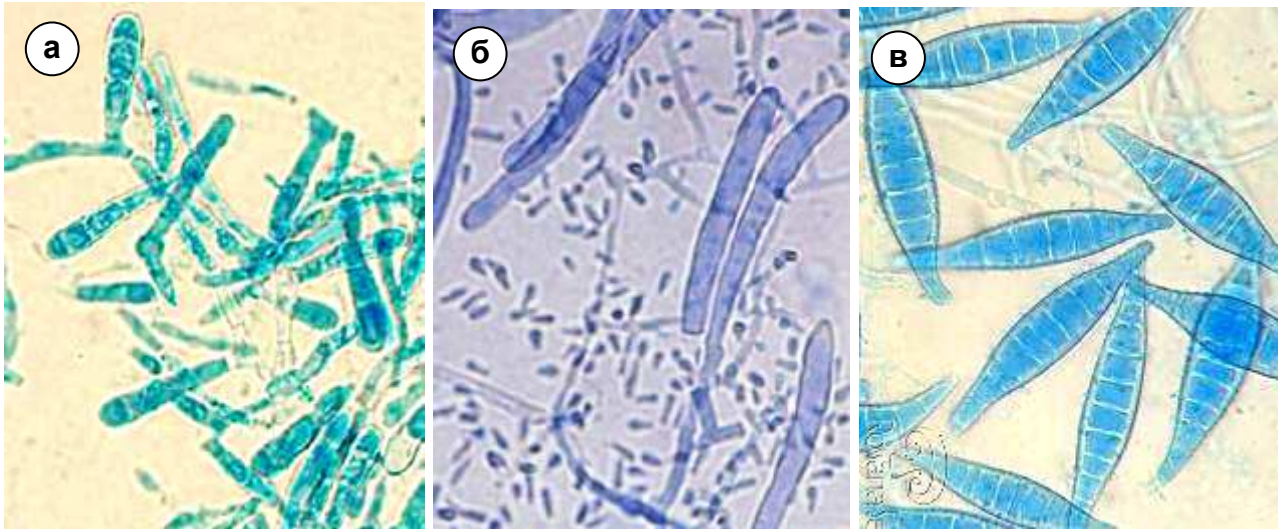


Рис. 2.1. Микроморфология трех основных родов дерматомицетов
 а) *Epidermophyton*; б) *Trichophyton*; в) *Microsporum*.

Все три рода дерматофитов являются формальными, искусственными. Фактически, они представляют собой три типа анаморф (бесполох спороношений), характерных для сумчатых грибов рода *Arthroderma* Currey ex M.J. Berkeley. Положение дерматофитов в современной системе органического мира таково: семейство Arthrodermataceae, порядок Onygenales, класс Eurotiomycetes, отдел Ascomycota, царство Fungi.

Для диагностики и профилактики дерматомикозов большое значение имеет выявление *источника инфицирования* пациента. Дерматомицеты разнообразны по своим естественным очагам, и с этой точки зрения разделяются на три основные группы (табл. 1):

- **антропофильные дерматомицеты** – облигатные паразиты человека; источником заражения служат больные люди;
- **зоофильные** – паразиты человека и животных; источником заражения служат больные животные, реже люди;
- **геофильные** – сапротрофы и факультативные паразиты; их естественным источником питания служит почва, растительные остатки и т.п., но в благоприятных условиях они способны развиваться и в тканях человека; источником заражения как правило служит почва.

Наряду с классификацией дерматомикозов по возбудителям, большое значение для клинической практики имеют классификации, основанные на характере грибковых поражений. Впрочем следует учесть, что многие отдельные виды дерматомицетов способны вызывать поражения различной локализации. С другой стороны, почти каждый конкретный тип поражений может быть вызван несколькими видами грибов.

Наиболее общей является классификация *по типу поражаемых тканей*. С этой позиции выделяют:

- **эпидермомикозы (собственно дерматомикозы)** – грибковые поражения гладкой кожи (возбудители – *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum*

canis, *M. gypseum*, *Trichophyton equinum*, *T. tonsurans*, *T. verrucosum* и *T. violaceum*);

- **онихомикозы (*tinea unguium*)** – грибковые поражения ногтевых пластинок (возбудители – *Trichophyton rubrum*, *T. interdigitale*);
- **трихомикозы** – грибковые поражения волосяного покрова (возбудители – *Microsporum canis*, *M. gypseum*, *Trichophyton equinum*, *T. tonsurans*, *T. verrucosum* и *T. violaceum*).

Табл. 1. Естественные очаги распространения дерматомицетов.

Группа	Виды	Естественный очаг
Антропофильные	<i>Epidermophyton floccosum</i> <i>Microsporum audouinii</i> <i>Microsporum ferrugineum</i> <i>Trichophyton concentricum</i> <i>Trichophyton interdigitale</i> <i>Trichophyton megnini</i> <i>Trichophyton rubrum</i> <i>Trichophyton schoenleinii</i> <i>Trichophyton soudanense</i> <i>Trichophyton tonsurans</i> <i>Trichophyton violaceum</i> <i>Trichophyton yaoundei</i>	люди, предметы обихода, общественные места
Зоофильные	<i>Microsporum canis</i>	кошки, собаки
	<i>Microsporum gallinae</i>	куры
	<i>Microsporum persicolor</i>	полевки, полевые мыши
	<i>Trichophyton equinum</i>	лошади
	<i>Trichophyton erinacei</i>	ежи
	<i>Trichophyton flavescens</i>	птицы, птичьи перья
	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	грызуны, кролики, иногда люди
	<i>Trichophyton simii</i>	обезьяны, птицы
Геофильные	<i>Trichophyton verrucosum</i>	коровы, лошади
	<i>Microsporum cookei</i>	почва, реже кошки, собаки, грызуны
	<i>Microsporum nanum</i>	почва, реже свиньи
	<i>Microsporum gypseum</i> <i>Trichophyton ajelloi</i> <i>Trichophyton gloriae</i> <i>Trichophyton phaseoliforme</i> <i>Trichophyton terrestre</i> <i>Trichophyton vanbreuseghemii</i>	почва, растительные остатки

В пределах этой классификации закономерным было бы выделение еще одной группы – микозов слизистых оболочек (**мукомикозов**), но поскольку они, в большинстве своем, вызываются неспециализированными организмами облигатной микрофлоры тела, их обычно рассматривают среди оппортунистических микозов (см. ниже).

Не менее актуальна и классификация поверхностных микозов по их *локализации на теле*:

- ***tinea capitis*** – поражение в области волосистой части головы (*Microsporum canis*, *M. gypseum*, *Trichophyton equinum*, *T. tonsurans*, *T. verrucosum* и *T. violaceum*);
- ***tinea corporis*** – поражение в области туловища (*Microsporum gypseum*, *M. canis*, *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*);

- *tinea barbae* – поражение в области бороды и усов (*Trichophyton rubrum*);
- *tinea manuum* – поражение в области рук, преимущественно ладоней (*Trichophyton verrucosum*);
- *tinea pedis* – поражение в области стоп (возбудители – *Trichophyton rubrum*, *T. interdigitale*, *Epidermophyton floccosum*);
- *tinea cruris* – поражение в области промежности (возбудители – *Trichophyton rubrum*, *T. interdigitale*, *Epidermophyton floccosum*).

Специфическая классификация разработана для дерматомицетов, вызывающих трихомикозы. В зависимости от характера поражения волосяного стержня их разделяют на:

- **эктотрикс** – конидии развиваются вне волосяного стержня, в результате чего кутикула волоса повреждается (рис. 2.2а). Волос разрушается до основания, и выпадает, не оставляя видимых следов. Такой волос флуоресцирует в УФ-свете («лучах Вуда»), на чем и основана диагностика данного заболевания (*M. canis*, *M. gypseum*, *T. equinum*, *T. verrucosum*).
- **эндотрикс** – конидии развиваются внутри волосяного стержня, поэтому кутикула волоса остается интактной (рис. 2.2б). Волос становится хрупким, и обламывается выше основания, оставляя хорошо заметный «пенек». Пораженные волосы не флуоресцируют в УФ (*T. tonsurans* и *T. violaceum*).
- **фавус** или **парша** – конидии развиваются в основании волосяного стержня, образуя вокруг него блюдцевидную чешуйку – *скутулу*. Поврежденные волосы не флуоресцируют в УФ. Возбудителем фавуса является *Trichophyton schoenleinii*.

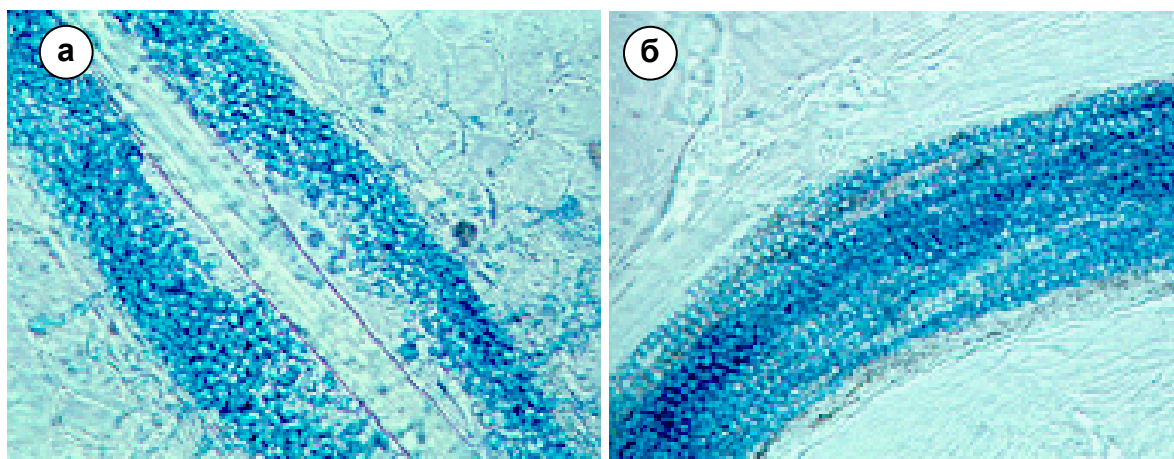


Рис. 2.2. Поражения волоса при трихомикозе
 а) тип «эктотрикс» (*Microsporum gypseum*); б) тип «эндотрикс» (*Trichophyton tonsurans*).

Характеристика возбудителей

Epidermophyton floccosum (Harz) Langeron & Miloch., Anns Parasit. hum. comp. 8: 495 (1930); =*Acrothecium floccosum* Harz,; 37 (1890); *Blastotrichum floccosum* (Harz) Berl. & Voglino, Syll. fung., Addit. (Abellini): no. 3604 (1886); *Dactylium floccosum* (Harz) Sartory, Champ. paras. homme anim. 13: 871 (1923) – рис. 2.3.

Описание: единственный патогенный для человека представитель рода *Epidermophyton*. Колонии медленно растущие, серовато-коричневые или лимонно-оливковые, при старении белые, складчато-бугристые в центре и сглаженные к периферии (встречаются также колонии с плоской кожистой поверхностью или покрытые коротким пушком). Мицелий септированный, гифы 3-6 μm в диаметре, с интеркалярными хламидоспорами 25-30 μm , часто располагающимися цепочками. Микроконидии отсутствуют. Макроконидии 4-5 клеточные, булавовидные, с гладкими стенками и закругленным свободным концом; располагаются веерообразными пучками по 3-5 штук.

Экология и биология: антропофильный вид. Заражение чаще всего происходит в общественных душевых, банях, спорткомплексах, реже при половом контакте. Распространение повсеместное, главным образом, в теплом и влажном климате.

Вызываемые заболевания: эпидермофития стоп (tinea pedis) – поражаются межпальцевые промежутки, поверхность пяток, свод стопы («атлетическая стопа»); также вызывает поражения кожных складок и гладкой кожи (tinea corporis), поражение кожи в паховой области (tinea cruris).

Диагностика: Микроскопия кожных чешуек из очагов поражения; посев материала на культуральные среды.

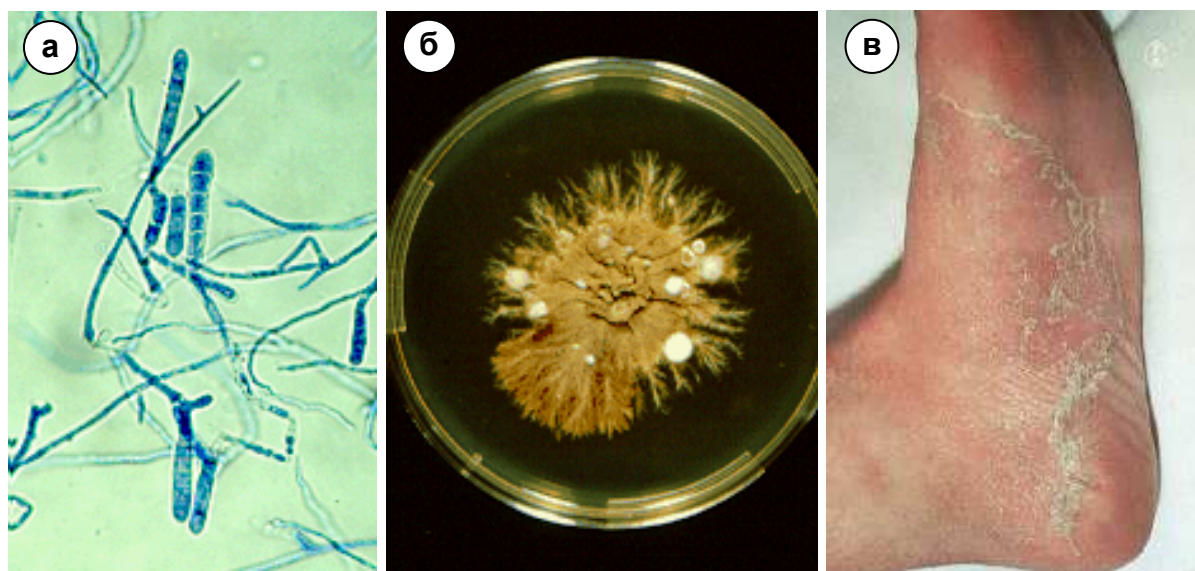


Рис. 2.3. *Epidermophyton floccosum*

а) мицелий с макроконидиями; б) культура; в) общий вид поражения (эпидермофития стоп).

***Microsporum canis* E. Bodin ex Guég.**, Les Champignons parasites de l'homme et des animaux domestiques: 137 (1902) = *Sabouraudites canis* (E. Bodin ex Guég.) Langeron, *Precis de Mycologie*: 534 (1945) – **рис. 2.4.**

Телеоморфа: *Arthroderma otae* (A. Haseg. & Usui) McGinnis, Weitzman, A.A. Padhye & Ajello (1986) = *Nannizzia otae* A. Haseg. & Usui (1975).

Описание: колонии пушистые, серые или желтовато-розовые, с концентрическими кругами. Зрелые культуры бугристые, с мучнистой поверхностью. Реверзум оранжевый до темно-коричневого. Культуральная морфология переменчива – описаны кожистые, складчатые, бороздчатые, гладкие или пушистые колонии. Мицелий септированный, с «бамбуковидными» расширениями в области септ, гифы 2-3 μm в диаметре. Часто образуются короткие спирали и интеркалярные хламидоспоры. Макроконидии 4-12 клеточные, 40-90 μm длиной, веретеновидные, с шиповатой двухконтурной стенкой. Микроконидии грушевидные, немногочисленные, могут отсутствовать.

Экология и биология: зооантропофильный вид. Передается человеку от больных кошек, собак, а также от других людей. Чаще всего болеют дети, заражающиеся в результате контакта с бездомными животными.

Вызываемые заболевания: микроспория гладкой кожи (*tinea corporis*) – очаги поражения округлые, с приподнятым краем, не шелушащиеся; микроспория волосистой части головы (*tinea capitis*) и бороды (*tinea barbae*). Волосы поражаются по типу *мелкоспорового эктотрикса*, флуоресцируют в УФ-свете.

Методы диагностики: осмотр волос с помощью УФ-лампы – яркая флуоресценция зеленовато-желтого цвета; микроскопия волос и кожных чешуек из очагов поражения; посев материала из очагов поражения.

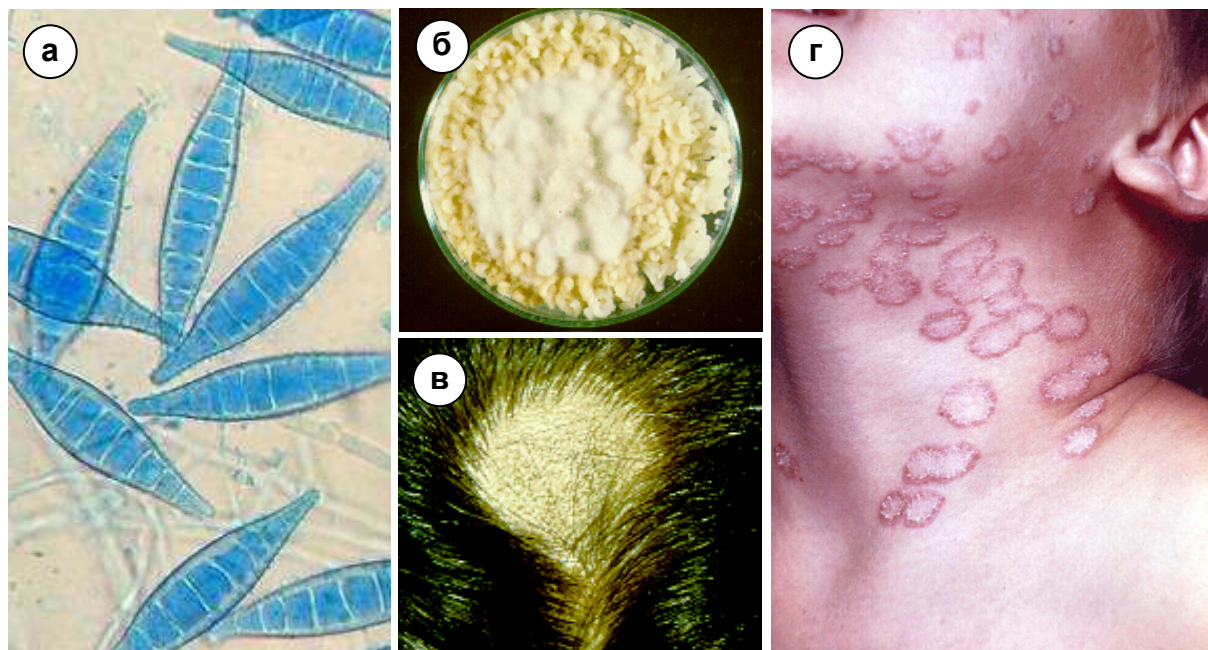


Рис. 2.4. *Microsporum canis*

а) мицелий с макроконидиями; б) культура; в) общий вид поражения (микроспория волосистой части головы); г) общий вид поражения (микроспория гладкой кожи).

Microsporium gypseum (E. Bodin) Guiart & Grigoraki, Lyon Médical 141: 369-378 (1928); =*Achorion gypseum* E. Bodin, Annals Derm. Syph., 5 Série 8: 585 (1907); *Closterosporia gypsea* (E. Bodin) Grigoraki, Annls Sci. Nat., Bot., sér. 10 7: 411 (1925) – **рис. 2.5.**

Телеоморфа: *Arthroderma gypseum* (Nann.) Weitzman, McGinnis, A.A. Padhye & Ajello; =*Gymnoascus gypseus* Nann., Atti R. Accad. Fisiocrit. Siena, Sér. 10 4(1-2): 93 (1929)

Описание: колонии плоские, ровные, бархатистые, позднее мучнистые, с небольшим углублением в центре. Край колонии белый, к центру появляется розовато-желтый оттенок. Реверзум желтый, иногда с бурыми пятнами. Мицелий септированный, с «ракетовидными» сегментами, образует хламидоспоры 8-10 μm в диаметре, располагающимися в цепочках. Встречаются гребешковые структуры, спирали. Микроконидии многочисленные, грушевидные. Макроконидии 4-6-клеточные, 25-60 \times 12-18 μm , веретеновидные до бочонковидных, располагаются на простых или слаборазветвленных конидиеносцах.

Экология и биология: геофильный вид. Передается человеку при сельскохозяйственных работах, при контакте с почвой, растительными остатками, лошадьми, собаками, кошками, реже с больными людьми.

Вызываемые заболевания: микроспория гладкой кожи (tinea corporis) и волосистой части головы (tinea capitis). Волосы поражаются по типу крупноспорового эктотрикса, в УФ-лучах флюоресцируют.

Методы диагностики: осмотр волос с помощью УФ-лампы; микроскопия волос и кожных чешуек из очагов поражения; посев материала из очагов поражения.

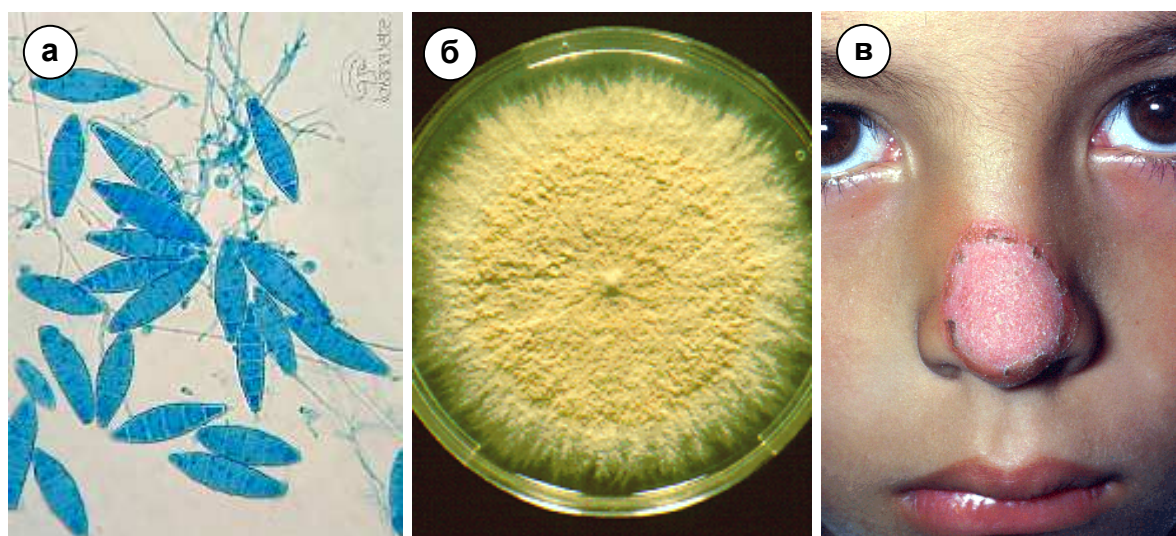


Рис. 2.5. *Microsporium gypseum*

а) мицелий с макроконидиями; б) культура; в) общий вид поражения (микроспория гладкой кожи).

Microsporium audouinii Gruby, C. r. hebd. Séanc. Acad. Sci., Paris 17: 302 (1843); =*Closteroaaleurosporia audouinii* (Gruby) Grigoraki [as 'audouini'], Annls Sci. Nat., Bot., sér. 10 7: 412 (1925); *Sabouraudites audouinii* (Gruby) M. Ota & Langeron, Annls Parasit. hum. comp. (1923); *Sporotrichum audouinii* (Gruby) Sacc., Syll. fung. (Abellini) 4: 101 (1886); *Veronaia audouinii* (Gruby) Benedek, Mycopathologia 14: 115 (1961). – **рис. 2.6.**

Описание: колонии медленно растущие, беловато-серые, бархатистые, плоские, иногда радиально-складчатые с небольшим возвышением в центре. Реверз рыжевато-коричневый. Мицелий септированный, изогнутый, с «ракетовидными» сегментами. Хламидоспоры 5-7 μm , обычно интеркалярные. Микроконидии удлинённые или грушевидные. Макроконидии 2-10 клеточные, 40-70 \times 15-22 μm , с гладкой или бородавчатой поверхностью и заостренным апексом. Колонии на агаризованных средах стерильные, конидии не образуют.

Экология и биология: Антропофильный вид. Передается через предметы обихода – головные уборы, расчески, одежду и т.п. Чаще поражает детей. В последнее время редок.

Вызываемые заболевания: микроспория волосистой части головы (tinea capitis), реже гладкой кожи туловища (tinea corporis). Волосы поражаются по типу эктотрикс, в УФ-лучах флюоресцируют слабо, in vitro волосы не поражают.

Методы диагностики: осмотр волос с помощью УФ-лампы; микроскопия волос и кожных чешуек из очагов поражения; посев материала из очагов поражения.

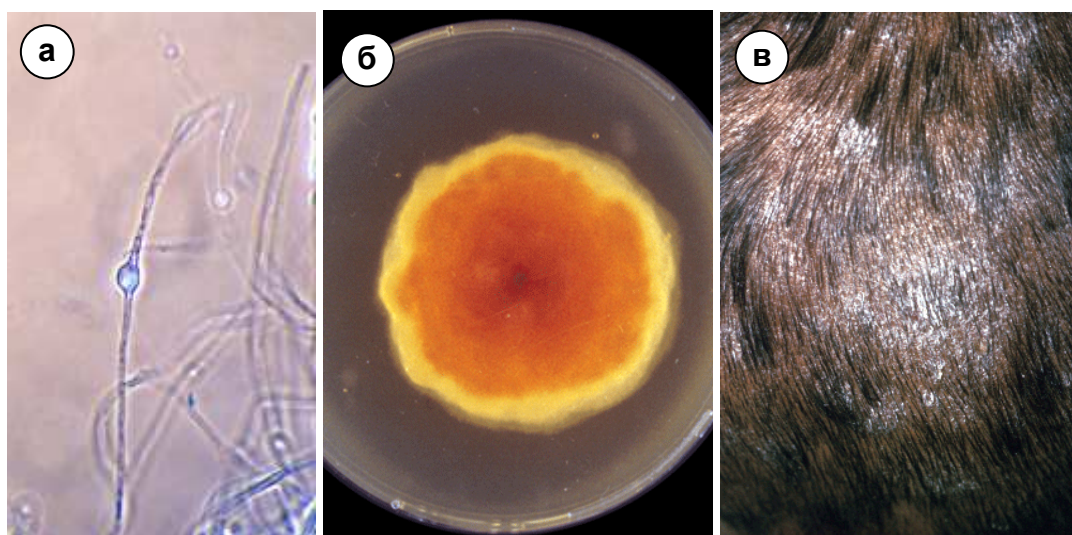


Рис. 2.6. *Microsporium audouinii*
а) мицелий с хламидоспорой; б) культура (реверз);
в) общий вид поражения (микроспория волосистой части головы).

Microsporum ferrugineum M. Ota, Jap. J. Derm. Urol. 21: 201 (1921); =*Achorion ferrugineum* (M. Ota) Guiart & Grigoraki, Lyon Médical 141: 377 (1928); *Arthrosporia ferruginea* (M. Ota) Grigoraki, Annls Sci. Nat., Bot., sér. 10 7: 414 (1925); *Grubyella ferruginea* (M. Ota) M. Ota & Langeron, Annls Parasit. hum. comp. 1: 330 (1923); *Trichophyton ferrugineum* (M. Ota) Langeron & Miloch., (1931). – **рис. 2.7.**

Описание: колонии полиморфные, кожистые, слегка куполообразные, радиально складчатые. Реверзум оранжевый, ржаво-коричневый. Мицелий ветвистый, редко – септированный, с «бамбуковидными» сегментами. Иногда наблюдаются гребешковые органы. В зрелых культурах мицелий образует крупные интеркалярные и терминальные хламидоспоры до 30 μm в диаметре. Макроконидии и микроконидии наблюдаются редко.

Экология и биология: антропофильный вид. Передается через предметы обихода. Распространен в странах Африки, Азии, Восточной Европы.

Вызываемые заболевания: микроспория волосистой части головы (tinea capitis). Волосы поражаются по типу *мелкоспорового эктотрикса*, флюоресцирует в УФ-лучах.

Методы диагностики: осмотр волос с помощью УФ-лампы; микроскопия волос и кожных чешуек из очагов поражения; посев материала из очагов поражения.

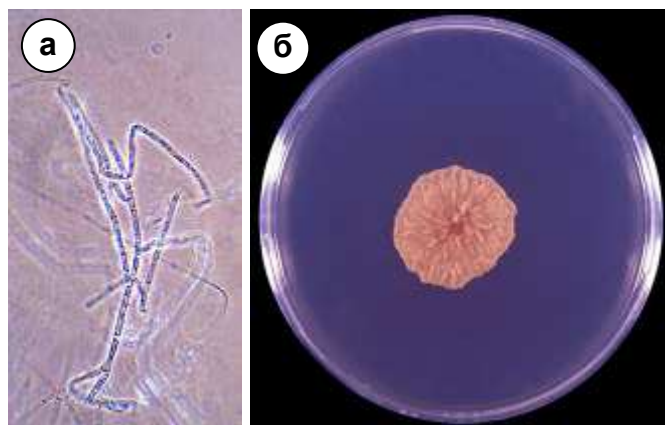


Рис. 2.7. *Microsporum ferrugineum*
а) мицелий с «бамбуковидными» сегментами; б) культура (реверзум).

Trichophyton rubrum (Castell.) Sabour., British Journal of Dermatology 23: 389 (1911); *Epidermophyton rubrum* Castell., Philipp. J. Sci., C, Bot. 5(2): 203 (1910); *Sabouraudiella rubra* (Castell.) Boedijn, Mycopathologia 6: 125 (1953); *Sabouraudites ruber* (Castell.) M. Ota & Langeron, Annls Parasit. hum. comp. 1: 328 (1923) – **рис. 2.8.**

Описание: культуры полиморфные – могут быть бархатистыми, белыми, с бороздками розового цвета, затем пурпурно-красными; мучнистыми или кожистыми, красно-коричневыми или с множеством концентрических зон красно-

коричневого или фиолетового оттенка. Реверзум красный или малиновый; пигмент диффундирует в питательную среду. Мицелий септированный, гифы гладкие, диаметром 2-3 μm . Хламидоспоры интеркалярные и терминальные. Микроконидии многочисленные, каплевидные или грушевидные, 3-5 μm длиной, располагаются на гифах плеврально. Макроконидии 5-6 клеточные, 4-6 \times 15-30 μm , тупоконечные, терминальные, встречаются не у всех штаммов.

Экология и биология: антропофильный вид. Распространен повсеместно, особенно среди городского населения. Передается от человека к человеку с предметами обихода, обувью и одеждой, в общественных душевых, спорткомплексах и т.п.

Вызываемые заболевания: заболевания, вызываемые *T. rubrum*, известны под общим названием руброфития или рубромикоз. Чаще всего грибок вызывает онихомикозы (*tinea unguium*), при которых ногти теряют прозрачность, трескаются, деформируются и разрастается. Часто развиваются межпальцевые (интердигитальные) микозы стоп (*tinea pedis*) и кистей рук (*tinea manum*), при которых пораженные ткани кератинизируются и трескаются, пациенты испытывают зуд и жжение. Иногда *T. rubrum* поражает гладкую кожу (*tinea corporis*). Волосы поражаются редко, по типу эктотрикса: в стержне волоса присутствуют питающие гифы, вокруг волоса – чехол из спороносных гиф с конидиями.

Методы диагностики: микроскопия кожных чешуек и соскобов с пораженного ногтя, посев материала из очагов поражения.

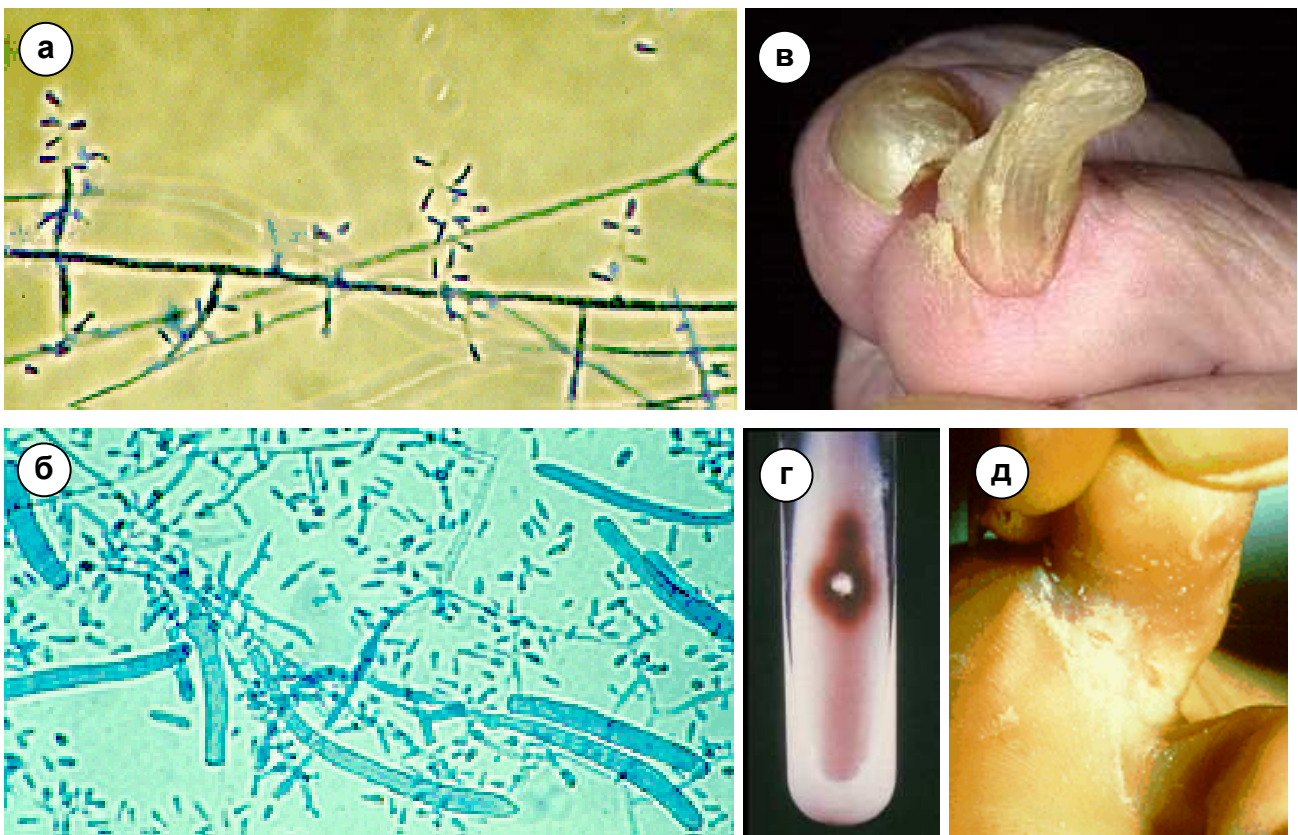


Рис. 2.8. *Trichophyton rubrum*

а) мицелий с микроконидиями; б) мицелий с макроконидиями; в) общий вид поражения при онихомикозе; г) культура; д) общий вид поражения при интердигитальном дерматомикозе.

***Trichophyton mentagrophytes* (C.P. Robin) Sabour.**, Bouchard Traite de Pathologie generale 2: 912 (1895); =*Ctenomyces mentagrophytes* (C.P. Robin) Langeron & Miloch., Anns Parasit. hum. comp. 8: 484 (1930); *Microides mentagrophytes* (C.P. Robin) De Vroey, Ann. Soc. belg. Méd. trop. 50(1): 25 (1970); *Microsporium mentagrophytes* C.P. Robin, Histoire naturelle des végétaux parasites qui croissent sur l'homme et sur les animaux vivants: 129 (1853); *Sabouraudites mentagrophytes* (C.P. Robin) M. Ota & Kawats. (1933); *Spiralia mentagrophytes* (C.P. Robin) Grigoraki, C. r. hebd. Séanc. Acad. Sci., Paris 109: 186 (1932); *Sporotrichum mentagrophytes* (C.P. Robin) Sacc., Syll. fung. (Abellini) 4: 100 (1886). – **рис. 2.9.**

Описание: колонии мучнистые, желтоватые. Мицелий ровный, ветвистый, септированный. Микроконидии округлые или грушевидные, располагаются плеврально, гроздьями. В зрелых культурах нередко образуются спиралевидные гифы из 10-12 петель. Макроконидии веретенообразные 10-30×5-8 μm, 3-5 клеточные, свободный конец закруглен.

Распространенной разновидностью данного вида является *T. mentagrophytes* var. *interdigitale*, отличающийся белыми бархатистыми колониями и короткими, 2-3-клеточными макроконидиями.

Экология и биология: зооантропофильный вид. Заражение происходит в общественных душевых, банях, плавательных бассейнах, школах и т.п. Часты случаи заражения от домашних животных (кошки, собаки).

Вызываемые заболевания: микоз бороды – паразитарный сикоз (tinea barbae), трихофития волосистой части головы (tinea capitis), окаймленная экзема (exema marginata), микоз стоп (tinea pedis).

Методы диагностики: микроскопия кожных чешуек и соскобов с пораженного ногтя, посев материала из очагов поражения.

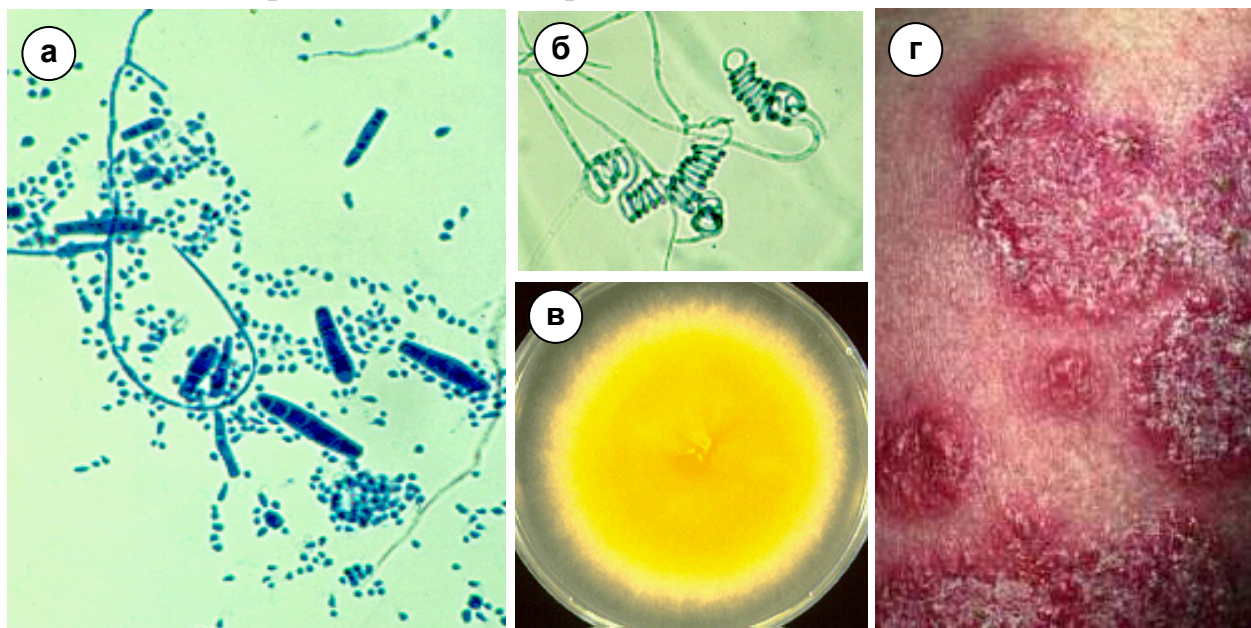


Рис. 2.9. *Trichophyton mentagrophytes*

а) мицелий с микро- и макроконидиями; б) спиральные гифы; в) культура; г) общий вид поражения кожи при окаймленной экземе.

Trichophyton violaceum Sabour. ex E. Bodin, Les Champignons parasites de l'homme et des animaux domestiques: 113 (1902); =*Bodinia violacea* (Sabour. ex E. Bodin) M. Ota & Langeron, Annls Parasit. hum. comp. 1: 329 (1923); *Favotrichophyton violaceum* (Sabour. ex E. Bodin) C.W. Dodge, Medical Mycology (Philadelphia): 523 (1935). – *рис. 2.10*.

Описание: колонии медленно растущие, фиолетовые, кожистые, радиально складчатые, бугристые. Реверзум желтоватый. Наряду с пигментированными колониями встречаются бесцветные или беловато-желтоватые (var. *glabrum*). В молодых колониях гифы гладкие, септированные, ветвящиеся, 3-4 μm в диаметре. При созревании сегменты гиф округляются, постепенно превращаясь в цепочки из интеркалярных хламидоспор. Микро- и макроконидии в культурах не образуются.

Экология и биология: антропофильный вид. Вызывает вспышки заболевания в кругу тесно контактирующих людей – в семьях, школьных классах и т.п. Широко распространен в странах Центральной и Восточной Европы, в Африке и Северной Америке.

Вызываемые заболевания: черноточечная трихофития волосистой части головы (*tinea capitis*), реже трихофития кожи (*tinea corporis*) и ногтей (*tinea unguium*). Волосы поражаются по типу крупноспорового эндотрикса, не флуоресцируют в УФ-лучах. На пораженных участках сохраняются основания разрушенных волос, имеющие вид черных точек (отсюда название заболевания).

Изредка *T. violaceum* вызывает генерализованные поражения мозга, печени, легких, лимфатических узлов и подкожной жировой клетчатки. При этом в поврежденных органах наблюдается дихотомически ветвящийся мицелий, окруженный грануляционной тканью.

Методы диагностики: микроскопия кожных чешуек и соскобов с пораженного ногтя, посев материала из очагов поражения. При подозрении на глубокий генерализованный микоз – гистологическое изучение и посев биопсийного материала.

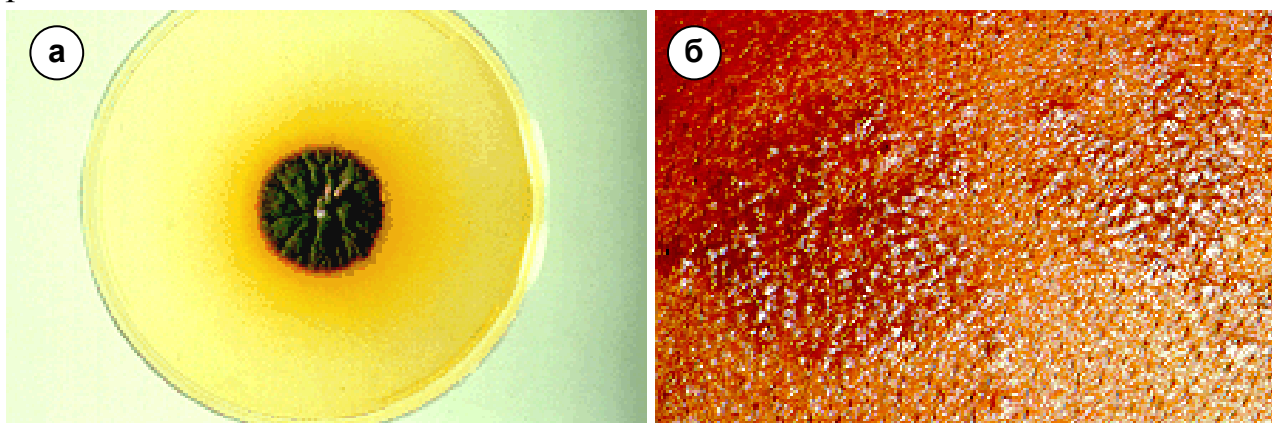


Рис. 2.10. *Trichophyton violaceum*
а) культура; б) общий вид поражения при черноточечной трихофитии.

***Trichophyton tonsurans* Malmsten**, Arch. Anat. Physiol. Wiss. Med., 1848: 14 (1848); =*Oospora tonsurans* (Malmsten) Sacc. & Traverso, Syll. fung. (Abellini) 20: 236 (1911); *Trichomyces tonsurans* (Malmsten) Guég., Calif. Acad. Sci.: 14 (1848) – **рис. 2.11.**

Описание: молодые колонии ровные, бархатистые, беловатого цвета; затем становятся мучнистыми, складчатыми, с ямкой в центре. Глубина ямки иногда достигает дна агаровой пластинки. Колонии как правило белые и сероватые, но встречаются также желтые, серно-желтые, с коричневым центром. Реверзум красновато-желтый. Мицелий септированный, гифы 2,5-4,5 μm диаметром. Встречаются интеркалярные и концевые хламидоспоры, 5-12 μm диаметром. Микроконидии грушевидные, 2-5 μm длиной, по мере развития становятся шаровидными. Макрокондии встречаются редко, сигаровидные, с расширенной терминальной частью, 5-6-клеточные.

Экология и биология: антропофильный вид. Распространен широко, у детей и у взрослых. Часто встречается в странах Европы и Америки.

Вызываемые заболевания: черноточечная трихофития волосистой части головы, трихофития гладкой кожи, онихомикозы. Волосы поражаются по типу крупноспорового эндотрикса, не флуоресцируют в УФ-лучах. На пораженный участках сохраняются основания разрушенных волос, имеющие вид черных точек

Методы диагностики: микроскопия кожных чешуек и соскобов с пораженного ногтя, посев материала из очагов поражения.

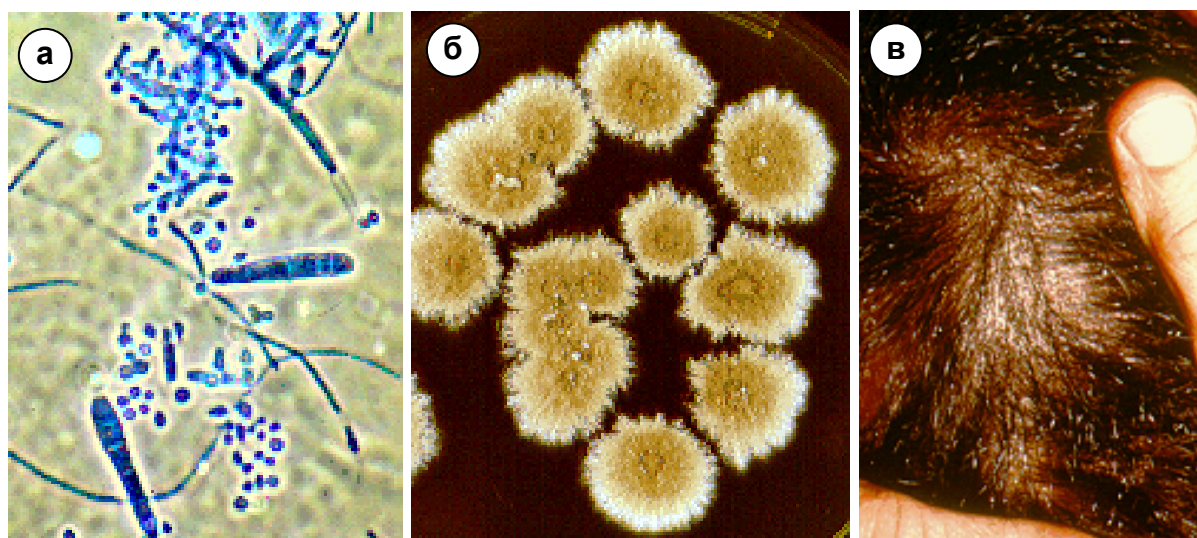


Рис. 2.11. *Trichophyton tonsurans*

а) мицелий с микро- и макроконидиями; б) культура;
в) общий вид поражения при трихофитии волосистой части головы.

***Trichophyton verrucosum* E. Bodin**, Les Champignons parasites de l'homme et des animaux domestiques: 121 (1902); =*Ectotrichophyton verrucosum* (E. Bodin) Castell. & Chalm., Man. trop. med., 3rd Edn (London): 1003 (1919); *Favotrichophyton verrucosum* (E. Bodin) Neveu-Lem., *Precis Parasitol.*, Edn 5: 55 (1921) – *рис. 2.12.*

Описание: колонии гладкие, «пуговицеобразные», кремово-белые, радиально-складчатые; поверхность бархатистая. Реверзум белый или желтоватый. Мицелий септированный, гифы широкие, неправильной формы, концы гиф булаво-видно утолщены, иногда образуя разветвления в виде «оленьих рогов». На мицелии образуются характерные цепочки крупных округлых хламидоспор. Микроконидии булавовидные до короткоцилиндрических. Макроконидии встречаются редко, многоклеточные, с крючковидно изогнутым основанием.

Экология и биология: зоофильный вид, поражающий крупный рогатый скот, реже лошадей. Заражение человека происходит при прямом контакте с животными, потому чаще всего болеют работники сельского хозяйства.

Вызываемые заболевания: инфильтративно-нагноительная трихофития; поражения глубоких слоев кожи, чаще на руках, вызывающее кораллоподобные разрастания эпидермиса (*tinea manum*); папулезная трихофития бороды (*tinea barbae*) и волосистой части головы. Поражение волос развивается по типу эктотрикса; волос флуоресцирует в УФ-свете.

Методы диагностики: микроскопия кожных чешуек и соскобов с пораженного ногтя, посев материала из очагов поражения.

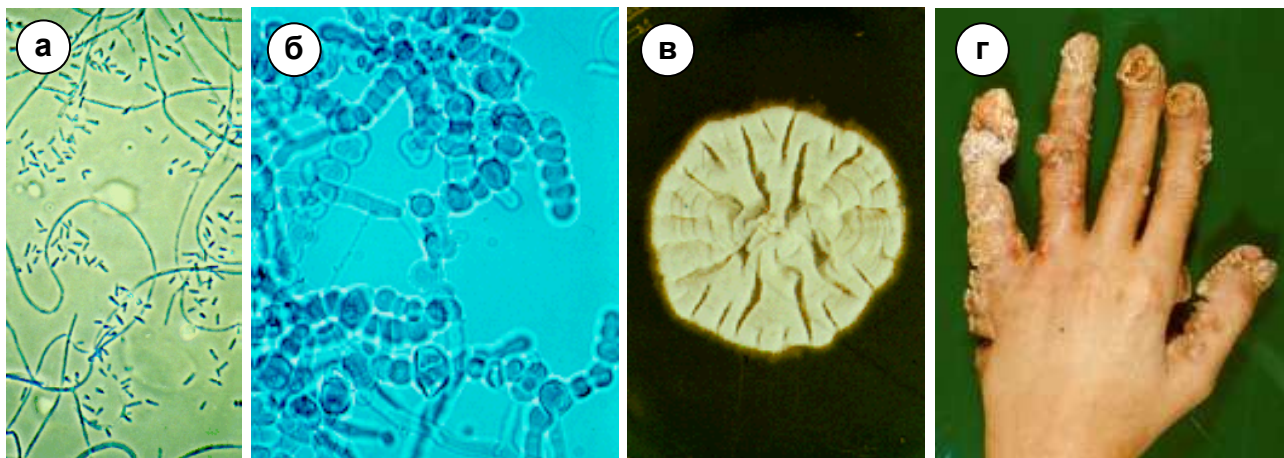


Рис. 2.12. *Trichophyton verrucosum*

а) мицелий с микроконидиями; б) цепочки хламидоспор; в) культура;
г) общий вид поражения при *tinea manum*.

***Trichophyton schoenleinii* (Lebert) Langeron & Miloch. ex Nann.**, Trattato di Micopatologia Umana (Firenze) 4: 198 (1934); =*Achorion schoenleinii* Remak ex Guég., Diagnostische und pathogenetische Untersuchungen, in der Klinik des Herrn Geh. Raths Dr. Schonlein, B: 13 (1845); *Arthrosporia schoenleinii* (Lebert) Grigoraki, Anns Sci. Nat., Bot., sér. 10 7: 414 (1925); *Grubyella schoenleinii* (Lebert) M. Ota & Langeron, Anns Parasit. hum. comp. 1: 330 (1923); *Oidium schoenleinii* Lebert, Physiol. Pl. Path. 2: 490 (1845); *Sporotrichum schoenleinii* (Lebert) Sacc., Encyclop. Mycol. 2: 69 (1931) – **рис. 2.13.**

Описание: колонии медленно растущие, бугристые, сморчковидно-складчатые, голые, беловато-желтоватые, иногда с темно-фиолетовыми и бесцветными секторами. **Мицелий** септированный, с концевыми разветвлениями в виде канделябров, гребешков и «оленьих рогов»; гифы 4-4,5 μm в диаметре. Характерны цепочки интеркалярных **хламидоспор**. **Конидии** в культуре не встречаются.

Экология и биология: антропофильный вид. Распространен в странах Азии, Африки и Северной Америки. Заражение происходит от больных людей при тесном контакте в семьях, через белье и предметы обихода.

Вызываемые заболевания: **фавус** или **парша** волосистой части головы, гладкой кожи, ногтей. Описаны поражения внутренних органов: мозга, мозговых оболочек, лимфатических узлов, легких. Заболевание хроническое, при отсутствии лечения может наблюдаться с раннего детства в течение всей жизни. Характерным признаком фавуса являются **скутулы** – щитки желтоватого цвета, 0,1-1,5 см в диаметре. Пораженные волосы становятся сухими и выпадают, после чего на пораженном месте развивается рубцовая ткань, приводящая к стойкой алопеции. Для пораженных участков характерен мышинный запах.

Методы диагностики: микроскопия кожных чешуек и соскобов с пораженного ногтя, посев материала из очагов поражения. При подозрении на системную инфекцию – гистологическое изучение и посев биопсийного материала.

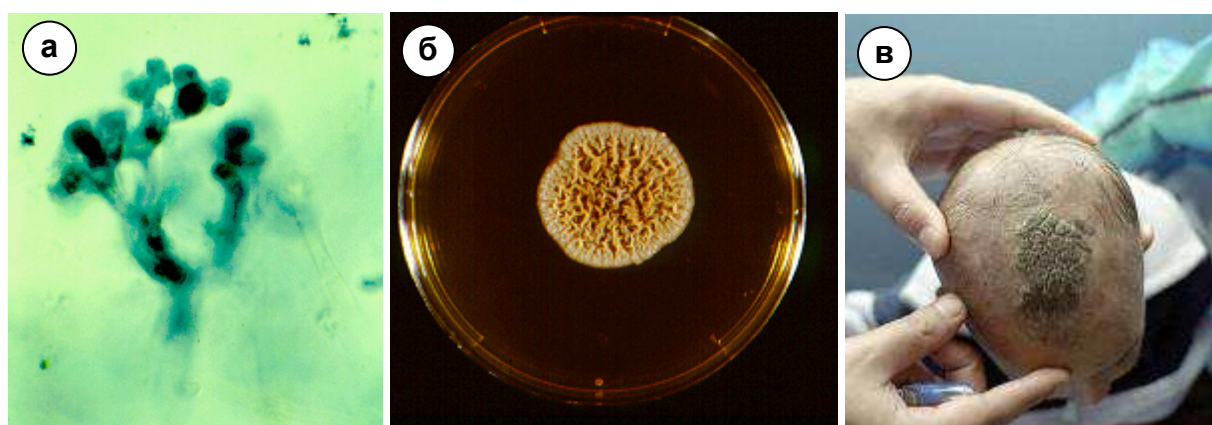


Рис. 2.13. *Trichophyton schoenleinii*

а) мицелий с концевыми разветвлениями в виде «оленьих рогов»; б) культура;
в) общий вид поражения волосистой части головы при фавусе.

Trichophyton ajelloi (Vanbreus.) Ajello, Sabouraudia 6(2): 148 (1968); =*Keratinomyces ajelloi* Vanbreus. 1952; *Epidermophyton ajelloi* (Vanbreus.) R.O. Novak & Galgoczy, Acta bot. hung. 15(1-2): 130 (1969); *Microsporum ajelloi* (Vanbreus.) Arieviditch & Stiepan., Med. Repos., ser. 2: 43 (1965). – **рис. 2.14.**

Телеоморфа: *Arthroderma uncinatum* C.O. Dawson & Gentles, Sabouraudia 1: 55 (1961)

Описание: поверхность колонии бархатистая, затем мучнистая, желто-оранжевая, на периферии белая, пушистая. Реверз темно-фиолетовый до черного. Мицелий септированный, ветвистый. Микроконидии встречаются непостоянно. Макроконидии многочисленные, с 6-10 перегородками, длиной 15-30 мкм, гладкие, толстостенные, веретенообразные или цилиндрические.

Экология и биология: геофильный вид; распространен повсеместно, но в невысокой численности.

Вызываемые заболевания: трихофития волосистой части головы.

Методы диагностики: микроскопия кожных чешуек и соскобов с пораженного ногтя, посев материала из очагов поражения.

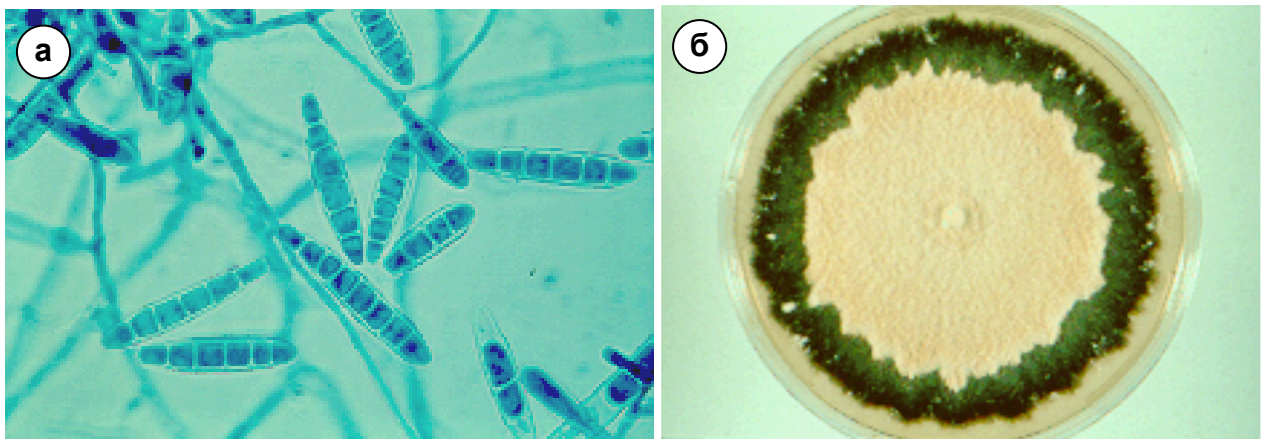


Рис. 2.14. *Trichophyton ajelloi*
а) мицелий с макроконидиями; б) культура.

2.3. ПОВЕРХНОСТНЫЕ (СУПЕРФИЦИАЛЬНЫЕ) МИКОЗЫ

Поверхностные микозы – наиболее «невинная» группа грибковых заболеваний. Связано это с самой их спецификой: возбудители этих заболеваний, называемые иногда *сапромицетами*, не являются паразитами в физиологическом смысле этого слова, т.е. не питаются живым органическим веществом. Однако это не означает, что они не могут поражать организм человека, ведь в нашем теле вполне достаточно мертвых клеток. Наиболее доступными из них являются кератоциты ороговевшего слоя кожи и волосяного стержня. Именно эти структуры и поражаются сапромицетами.

В то же время, не следует считать, что поверхностные микозы допускают к себе легкомысленное отношение. Практически все они вызывают серьезные косметически проблемы, самой известной из которых является *перхоть*, от которой страдает до 50% населения планеты.

Характеристика возбудителей

Piedraia hortae Fonseca & Leão, Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Supplemento 4: 124 (1928) – *рис. 2.15*.

Систематическое положение: семейство Piedraiaceae, порядок Capnodiales, класс Dothideomycetes, отдел Ascomycota, царство Fungi.

Описание: колонии мелкие, гладкие, темно серо-зеленые. Мицелий меланизированный, септированный. Узелки, образующиеся на волосе, содержат аски с 2-8 веретенообразными, слегка изогнутыми аскоспорами с полярным нитевидным придатком.

Экология и биология: сапротрофный кератофильный вид; распространен во влажном тропическом климате (Южная Америка, Юго-Восточная Азия, Япония).

Вызываемое заболевание: черная пьедра – поражение волос, при котором на стержне волоса образуются черные узелки.

Методы диагностики: микроскопия волос и посев из очагов поражения.

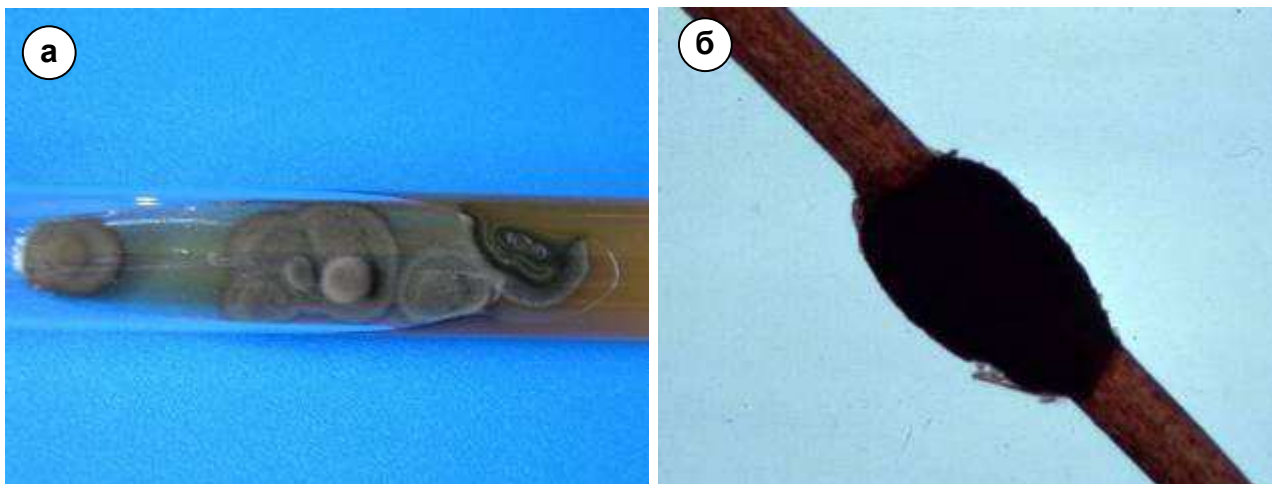


Рис. 2.15. *Piedraia hortae*

а) культура; б) узелок на волосе, пораженном «черной пьедрой».

***Trichosporon beigelii* (Küchenm. & Rabenh.) Vuill.**, Archs Parasit. 5: 59 (1902); =*Chlamydotomus beigelii* (Küchenm. & Rabenh.) Trevis., Rc. Ist. lomb. Sci. Lett., B (1879); *Geotrichum beigelii* (Küchenm. & Rabenh.) Coudert, Guide pratique de Mycologie medicale: 233 (1955); *Hyalococcus beigelii* (Küchenm. & Rabenh.) J. Schröt., in Cohn, Krypt.-Fl. Schlesien (Breslau) 3.1(1–8): 152 (1886); *Micrococcus beigelii* (Küchenm. & Rabenh.) Mig., Das System der Bakterien 1: 193 (1900); *Pleurococcus beigelii* Küchenm. & Rabenh., Hedwigia 6: 49 (1867); *Sclerotium beigelii* (Küchenm. & Rabenh.) Hallier, Parasitologische Untersuchungen: 75 (1868); *Sporotrichum beigelii* (Küchenm. & Rabenh.) Sacc. & Traverso, Syll. fung. (Abellini) 20: 871 (1911); *Zoogloea beigelii* (Küchenm. & Rabenh.) Eberth, Zentbl. med. Wiss. 11: 307 (1873) – **рис. 2.16.**

Систематическое положение: семейство Trichosporonaceae, порядок Tremellales, класс Tremellomycetes, отдел Basidiomycota, царство Fungi.

Описание: колонии зеленовато-белые до кремовых, с морщинистой поверхностью. Формирует псевдомицелий и истинный мицелий с цепочками артроспор, реже с бластоспорами.

Экология и биология: сапротрофный кератофильный вид; распространен повсеместно, но наиболее часто встречается в тропической и субтропической зоне.

Вызываемое заболевание: трихоспороз или белая пьедра, узелковое поражение волос, главным образом на груди. У больных с нейтропенией, а также при длительном использовании кортикостероидной терапии может вызывать острые и хронические поражения печени и селезенки. Возможны поражения легких в составе микст-инфекции у иммуносупрессированных больных.

Методы диагностики: микроскопия волос и посев из очагов поражения. При подозрении на системный трихоспороз – посев крови и биопсийного материала, гистологическое исследование биопсийного материала.

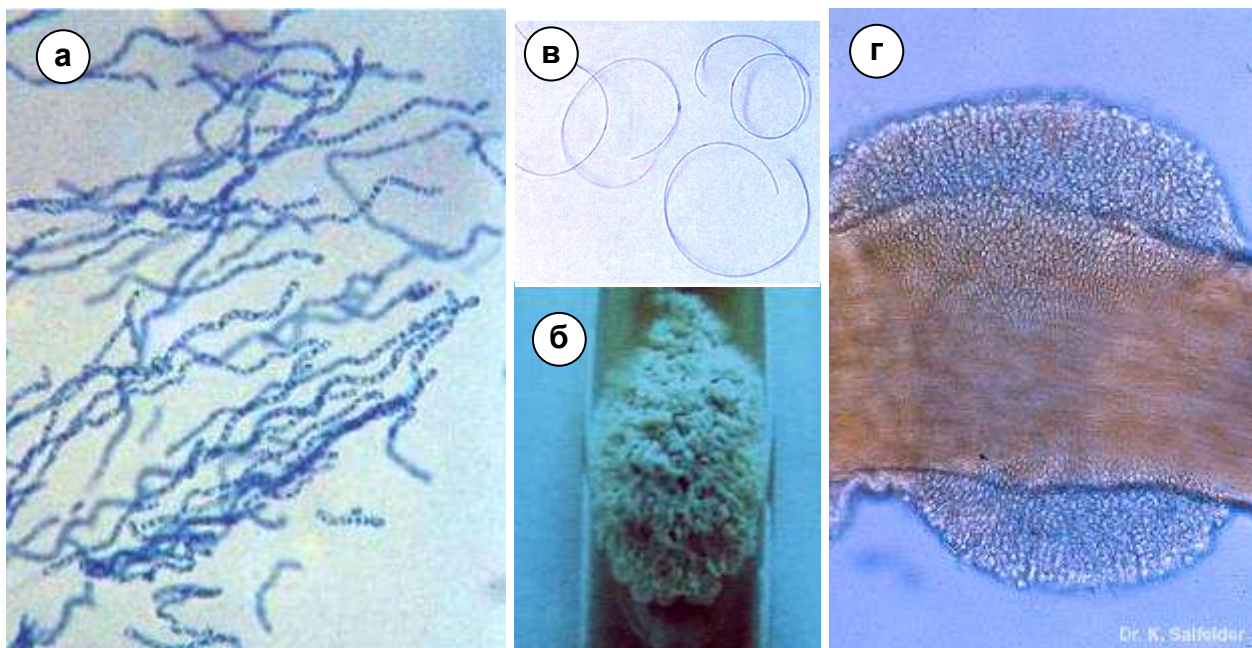


Рис. 2.16. *Trichosporon beigelii*

а) мицелий, распадающийся на артроспоры; б) культура; в) узелки волосах, пораженных «белой пьедрой»; г) увеличенный узелок.

Hortaea werneckii (Horta) Nishim. & Miyaji, Jap. J. Med. Mycol. 26(2): 145 (1984); =*Cladosporium werneckii* Horta, Rev. med.-cirurg. Brasil 29: 274 (1921); *Dematium werneckii* (Horta) C.W. Dodge, Medical Mycology (Philadelphia): 676 (1935); *Exophiala werneckii* (Horta) Arx, Gen. Fungi Sporul. Cult. (Lehr): 180 (1970); *Phaeoannellomyces werneckii* (Horta) McGinnis & Schell, in McGinnis, Schell & Carson, Sabouraudia 23(3): 184 (1985); *Pullularia werneckii* (Horta) G.A. de Vries, Contrib. Knowledge of the Genus Cladosporium Link ex Fries: 101 (1952) – **рис. 2.17.**

Систематическое положение: семейство Teratosphaeriaceae, порядок Capnodiales, класс Dothideomycetes, отдел Ascomycota, царство Fungi.

Описание: колонии кремовые, затем темно оливково-зеленые, бархатистые, поперечно-складчатые. Мицелий состоит из гладких, интенсивно ветвящихся гиф, распадающихся на округлые артроспоры.

Экология и биология: сапротрофный вид, обитающий в почве, компосте, гнилой древесине; распространен повсеместно, но наиболее часто встречается в Африке, Центральной и Южной Америке и Юго-Восточной Азии.

Вызываемое заболевание: черный лишай (tinea nigra) – очаговое поражение кожи, преимущественно на ладонях. Темноватые окаймленные пятна, не приподнимающиеся над поверхностью, не вызывают воспалительной реакции, зуда, шелушения и т.п. Заболевание может тянуться годами.

Методы диагностики: микроскопия соскобов и посев из очагов поражения.

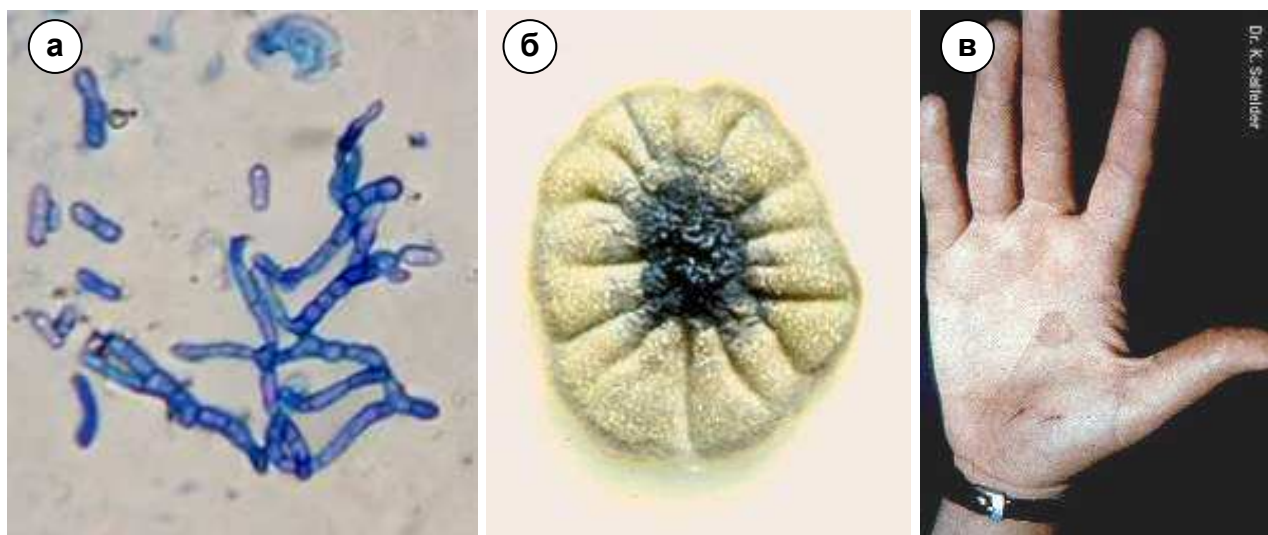


Рис. 2.17. *Hortaea werneckii*

а) мицелий, распадающийся на артроспоры; б) культура; в) «черный лишай» на ладони.

Malassezia furfur (C.P. Robin) Baill., Traité Bot. Méd. Crypt.: 234 (1889); =*Microsporum furfur* C.P. Robin, Histoire naturelle des végétaux parasites qui croissent sur l'homme et sur les animaux vivants: 136 (1853); *Monilia furfur* (C.P. Robin) Vuill., Encyclop. Mycol. 2: 89 (1931); *Oidium furfur* (C.P. Robin) Zopf, Die Pilze: 527 (1890); *Pityrosporum furfur* (C.P. Robin) C.W. Emmons, Binford & Utz,

J. Linn. Soc., Zool.: 159 (1970); *Sporotrichum furfur* (C.P. Robin) Sacc., Syll. fung. (Abellini) 4: 100 (1886) – **рис. 2.18.**

Систематическое положение: семейство Malasseziaceae, порядок Malasseziales, класс Exobasidiomycetes (inc. sedis), отдел Basidiomycota, царство Fungi

Описание: колонии кремовые, гладкие, мягкие, округлые, сливающиеся; состоят из почкующихся клеток диаметром 2-5×3-6 μm. В культуре мицелий отсутствует, однако тканевые формы образуют вытянутые, слегка изогнутые короткие нити, на которых развиваются «грозди» спор до 8 μm в диаметре.

Экология и биология: антропофильный вид. Распространен повсеместно, является компонентом постоянной микрофлоры кожи.

Вызываемые заболевания: малассезиозы: себорейный дерматит (перхоть) – шелушащиеся поражения волосистой части головы; разноцветный лишай (pityriasis versicolor) – нерезко очерченные желтовато-бурые пятна с отрубевидным шелушением; фоликулезный дерматит (pityriasis folliculitis) – гнойничковое поражение кожи. Заболевания протекают хронически.

В последнее время возросло число системных инфекций, вызываемых *M. furfur*. Ими страдают ослабленные и иммуносупрессированные больные, особенно после трансплантации органов, а также новорожденные (при использовании венозных катетеров).

Методы диагностики: микроскопия чешуек из очагов поражения; выявление скрытого шелушения кожи (проба с 5% раствором йода). Посев патологического материала (культивируется под слоем оливкового масла при 34-37°C). При подозрении на системную инфекцию – микроскопия окрашенных мазков крови, посев крови.

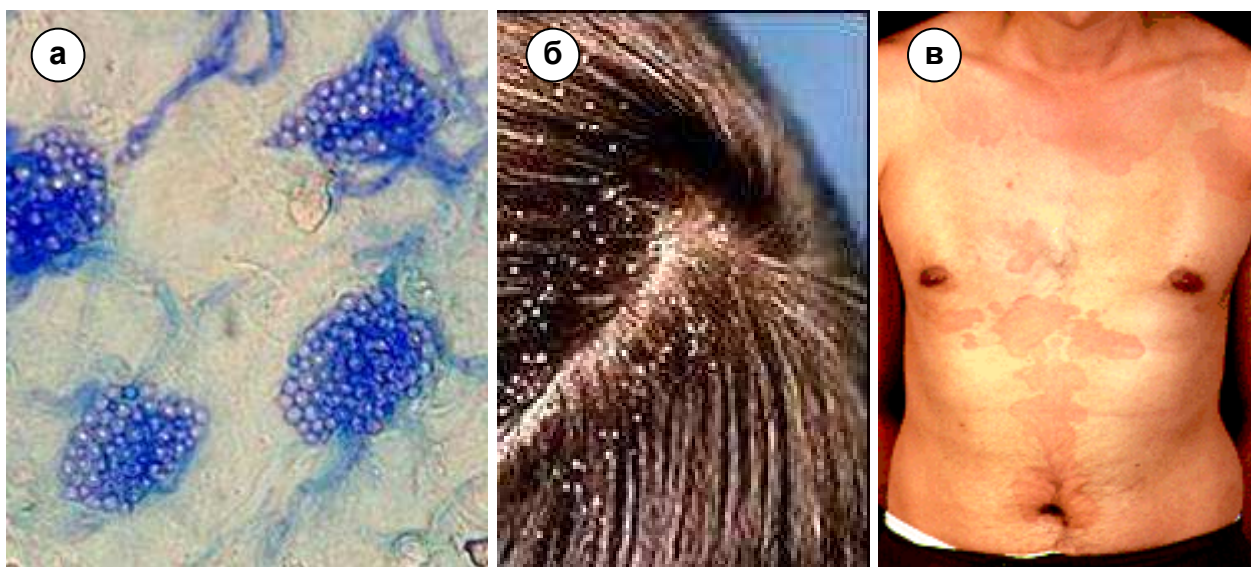


Рис. 2.18. *Malassezia furfur*

- а) мицелий, распадающийся на почкующиеся бластоспоры (дрожжевые клетки);
- б) общий вид поражения при себорейном дерматите;
- в) общий вид поражения при разноцветном лишае.

2.4. ПОДКОЖНЫЕ МИКОЗЫ

Подкожные микозы относятся к числу редких, но исключительно опасных заболеваний. В большинстве своем они распространены в тропической зоне. Адаптация свободноживущих видов грибов к характерным для тропиков условиям высокой температуры и влажности приводит к тому, что организм человека также становится для этих грибов приемлемым субстратом.

Заражение подкожными микозами имеет, как правило, посттравматический характер. Жители тропических стран редко придают значение мелким повреждениям кожи, происходящим при ходьбе босиком, сельскохозяйственных работах, охоте, перемещении по лесу и т. п. Именно через такие травмы, не обрабатываемые даже элементарными антисептиками, и проникают в организм человека возбудители подкожных микозов.

Большинство возбудителей подкожных микозов не специализированы к паразитизму на человеке, и даже к паразитизму вообще; среди них много паразитов растений, почвенных и подстилочных сапротрофов. Соответственно, вызываемые ими заболевания часто не имеют «видоспецифических» признаков, и классифицируются по клиническим проявлениям. В табл.2.2 приводится развернутый список возбудителей подкожных микозов, с указанием вызываемого заболевания и особенностей экологии вида.

Табл. 2.2. Основные возбудители подкожных микозов.

Заболевание	Возбудитель	Естественный очаг
Лобомикоз	<i>Loboa lobo</i>	почва, растительные остатки
Мицетома	<i>Acremonium atrogriseum</i>	почва, растительные остатки
	<i>Aspergillus nidulans</i>	в основном почва
	<i>Madurella grisea</i>	в основном почва
	<i>Madurella mycetomii</i>	в основном почва
	<i>Pseudallescheria boydii</i>	почва, сточные воды, навоз
Подкожный зигомикоз	<i>Mortierella wolfii</i>	мертвая древесина, почва
	<i>Mucor circinelloides</i>	гниющие фрукты, почва, земноводные
	<i>Rhizopus microsporus</i>	гниющие фрукты, овощи, компост
	<i>Syncephalestrum racemosum</i>	помет животных, почва
Подкожный энтомофторомикоз	<i>Basidiobolus ranarum</i>	почва, растительные остатки, помет земноводных, рыб, летучих мышей
	<i>Conidiobolus coronatus</i>	растительные остатки, наскомые
Подкожный феогифомикоз	<i>Exophiala jeanselmei</i>	мертвая древесина, почва, вода
	<i>Wangiella dermatitidis</i>	почва, растительные остатки
Споротрихоз	<i>Sporothrix schenckii</i>	почва, растительные остатки
Хромобластомикоз	<i>Cladophialophora carrionii</i>	почва, растительные остатки
	<i>Fonsecaea pedrosoi</i>	мертвая древесина, почва
	<i>Phialophora verrucosa</i>	мертвая древесина, почва

Характеристика возбудителей

Loboa lobo (Fonseca & Leão) Cif., P.C. Azevedo, Campos & Carneiro (1956) – рис. 2.19.

Телеоморфа – вероятно относится к роду *Ajellomyces* McDonough & A.L. Lewis, Mycologia 60: 77 (1968).

Систематическое положение: семейство Ajellomycetaceae, порядок Onygenales, класс Eurotiomycetes, отдел Ascomycota, царство Fungi.

Описание: культуры не получены. Тканевые формы патогена представляют собой темно-коричневые широкоовальные толстостенные клетки 9-12 μm в диаметре; почкующиеся и часто образующие цепочки. Вероятно, тканевая форма представляет собой пролиферирующие конидии мицелиального гриба.

Экология и биология: по всей видимости – сапротрофный вид, встречающийся в почве и растительных остатках. Вызывает заболевания пресноводных дельфинов. Распространен в Амазонии.

Вызываемые заболевания: лобомикоз. Заболевание хроническое, развивается очень медленно (годы). На пораженном участке формируются крупные келоидные, реже кератоидные разрастания, заполненные массой спор. С временем они могут изъязвляться; возможно самозаражение с распространением заболевания в другие участки тела. Основная локализация – конечности и лицо. Заражение происходит посттравматически, через укусы насекомых и неядовитых змей, ранение шипами растений, порезы и т.п.

Методы диагностики: гистологическое исследование биоптатов.



Рис. 2.19. *Loboa lobo*

а) почкующиеся клетки в пораженной ткани; б) общий вид поражения при лобомикозе.

Fonsecaea pedrosoi (Brumpt) Negroni, Revista Inst. Bacteriol. 'Dr. Carlos G. Malbrán': 424 (1936); =*Phialophora pedrosoi* (Brumpt) Redaelli & Cif., Trattato di Micopatologia Umana (Firenze) 5: 592 (1941) – *рис. 2.20*.

Телеоморфа: вероятно относится к роду *Capronia* Saccardo, Syll. Fungorum 2: 288 (1883).

Систематическое положение: семейство Herpotrichiellaceae, порядок Chaetothyriales, класс Eurotiomycetes, отдел Ascomycota, царство Fungi.

Описание: колонии до темно-оливкового до черного цвета, пушистые. Мицелий ветвистый, септированный, гифы диаметром 2-4 μm . Конидии бластические, собранные в акропетальные цепочки на вершинах конидиеносцев, одноклеточные, округлые и овоидные, меланизированные, 7-10 μm диаметром. Тканевые формы – вегетирующие конидии, называемые «фумаго» или «склеротическими клетками». Имеют вид темно-бурых, овальных или округлых клеточек 6-10 μm в диаметре, делящихся поперечной перегородкой (в отличие от культуральных конидий, они не способны к почкованию).

Экология и биология: сапротрофный вид, развивающийся на мертвой древесине и в почве. Распространен во всех климатических зонах.

Вызываемые заболевания: хромобластомикоз или веррукозный дерматит (dermatitis verrucosa). *F. pedrosoi* – наиболее частый возбудитель этого заболевания (до 84% случаев). Хромомикоз характеризуется бородавчатыми поражениями кожи, изъязвляющимися, реже гиперкератотическими и сквамозными. В области поражения формируются гранулемы, заполненные склеротическими клетками гриба. Пролиферирующий эпидермис выталкивает гранулемы на поверхность кожи, формируя крупные узловатые наслоения черноватой окраски. В подавляющем большинстве случаев поражения локализуются на нижних конечностях, но известны поражения рук, лица, редко головного мозга.

Методы диагностики: микроскопирование материалов из очагов поражения, посев на культуральные среды, гистологические исследования биоптатов.

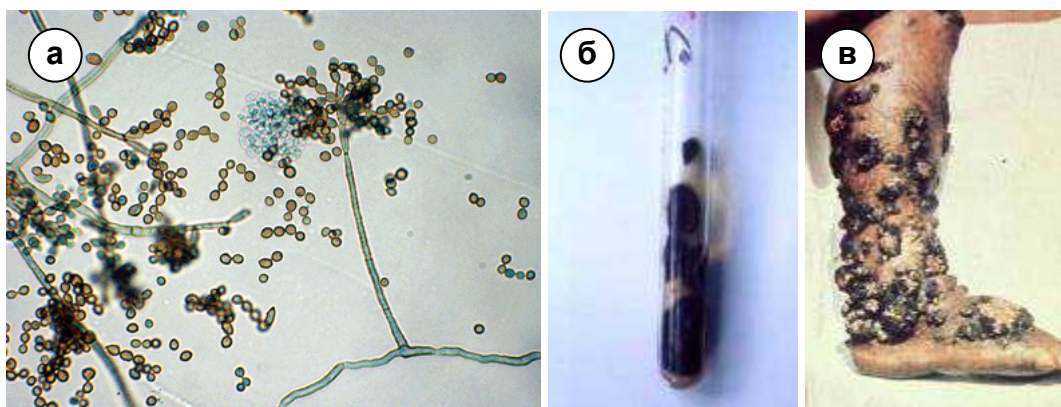


Рис. 2.20. *Fonsecaea pedrosoi*

а) мицелий с акропетальными бластоспорами; б) культура;
в) общий вид поражения при хромобластомикозе.

Phialophora verrucosa Medlar, Mycologia 7(4): 203 (1915); =*Cadophora americana* Nannf., in Melin & Nannfeldt, Svensk Skogsvårdsförening Tidskr., Hefte: 412 (1934); *Phialophora americana* (Nannf.) S. Hughes, Can. J. Bot. 36: 795 (1958) – **рис. 2.21.**

Телеоморфа: вероятно из рода *Capronia* Saccardo, Syll. Fungorum 2: 288 (1883)

Систематическое положение: род *Capronia*, семейство Herpotrichiellaceae, порядок Chaetothyriales, класс Eurotiomycetes, отдел Ascomycota, царство Fungi.

Описание: культуры медленно растущие, бархатистые, зеленовато-черные. Реверзум черный, с диффундирующим пигментом. Мицелий септированный, интенсивно ветвящийся, гифы 2-5 μm в диаметре, толстостенные. Конидиеносцы не дифференцированы, на них плеврально располагаются крупные бутылковидные фиалиды с выраженным периклиным сужением и чашевидным устьем. Фиалоконидии меланизированные, овальные до лимоновидных, 4 \times 2 μm , собраны в группы по 4-20. В культурах также образуются интеркалярные и терминальные хламидоспоры 8-12 μm в диаметре. Тканевые формы – «склеротические клетки», делящиеся поперечной перегородкой.

Экология и биология: сапротрофный вид, развивающийся на мертвой древесине и в почве. Встречается в Северной и Южной Америке, на севере Африки.

Вызываемые заболевания: хромобластомикоз или веррукозный дерматит (dermatitis verrucosa). Как и при поражениях *F. pedrosoi*, заболевание характеризуется крупными бородавчатыми поражениями кожи со значительным тератогенным эффектом. Поражения, как правило, локализуются на нижних конечностях, куда возбудитель заносится через микротравмы, возникающие при ходьбе босиком.

Методы диагностики: микроскопирование материалов из очагов поражения, посев на культуральные среды, гистологические исследования биоптатов.

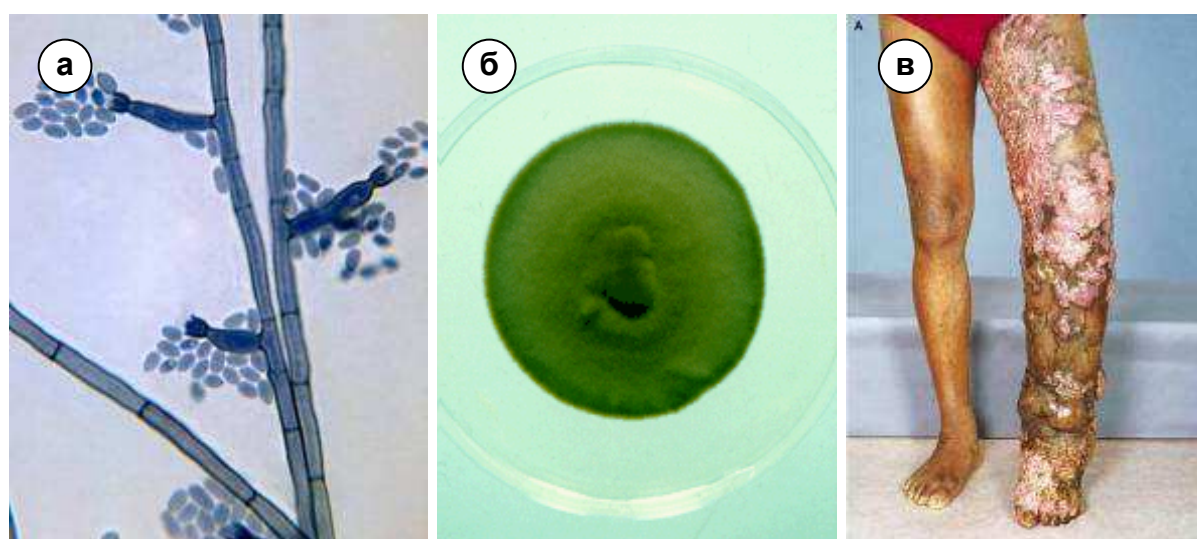


Рис. 2.21. *Phialophora verrucosa*

а) мицелий с фиалидами и фиалоконидиями; б) культура;
в) общий вид поражения при хромобластомикозе.

Exophiala jeanselmei (Langeron) McGinnis & A.A. Padhye, Mycotaxon 5(1): 345 (1977); =*Phialophora jeanselmei* (Langeron) C.W. Emmons, Arch. Path. (Lab. Med.) 39: 368 (1945); *Pullularia jeanselmei* (Langeron) C.W. Dodge, Medical mycology. Fungous diseases of men and other mammals: 675 (1935); *Torula jeanselmei* Langeron, Bull. Soc. fr. Derm. Syph.(no. 5): 360 (1928) – **рис. 2.22.**

Телеоморфа: вероятно из рода *Capronia* Saccardo, Syll. Fungorum 2: 288 (1883)

Систематическое положение: род *Capronia*, семейство Herpotrichiellaceae, порядок Chaetothyriales, класс Eurotiomycetes, отдел Ascomycota, царство Fungi.

Описание: колонии медленно растущие, темно-зеленые до черных; в зависимости от преобладающего типа роста (дрожжевой или мицелиальный) – кожистые или бархатистые. **Реверзум** черный. **Мицелий** септированный, ветвистый. Аннелофоры (ранее интерпретировались как фиалиды) – в виде боковых ответвлений, удлинненно-цилиндрические, иногда септированные. Аннелоконидии одноклеточные, гладкие, эллиптические, 2-6 μm длиной. Массово образуются также темноокрашенные, аннелидно почкующиеся клетки (так наз. «черные дрожжи»). Тканевая форма – черные зернистые образования диаметром 0,5-1 μm , состоящие из коротких гиф и артроспор.

Экология и биология: сапротроф, развивающийся на мертвой древесине, в воде и почве. Встречается в странах с тропическим климатом.

Вызываемые заболевания: спектр заболеваний широк: вызывает подкожные кистозные феогифомикозы, чернозернистую мицетому, веррукозные формы хромобластомикоза. Заболевания носят посттравматический или послеожоговый характер.

Методы диагностики: микроскопирование материалов из очагов поражения, посев на культуральные среды, гистологические исследования биоптатов.

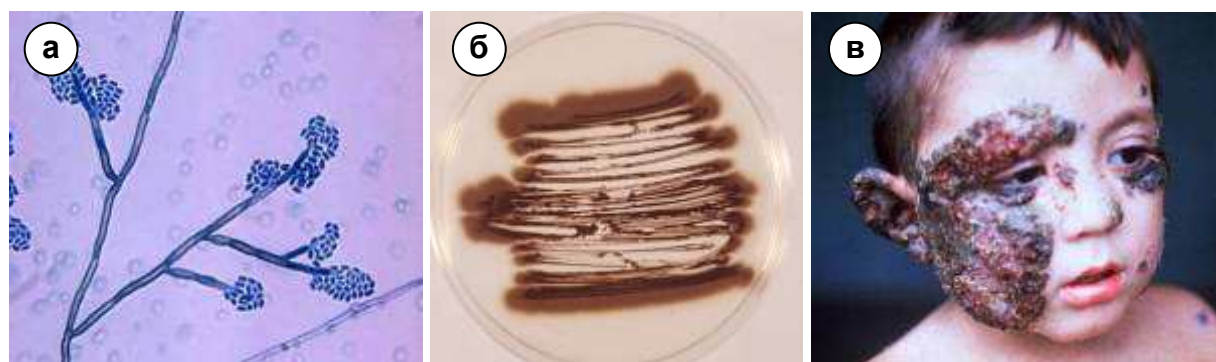


Рис. 2.22. *Exophiala jeanselmei*

- а) мицелий с аннелофорами и аннелоконидиями;
б) общий вид поражения при подкожном феогифомикозе.

Madurella mycetomii (Laveran) Brumpt, Comptes rendu Seanc. Soc. Biol. 57: 997-999 (1905) – *рис. 2.23*.

Телеоморфа: неизвестна; видо принадлежит к Sordariales

Систематическое положение: семейство не установлено, порядок Sordariales, класс Sordariomycetes, отдел Ascomycota, царство Fungi.

Описание: колонии плоские, лопастные, бархатисто-пушистые, охряно-желтые. Реверзум коричневый, с диффундирующим пигментом. Мицелий септированный, ветвящийся, распадающийся на артроспоры длиной 2-10 μm . Фиалиды расположены в пучках, напоминающих кисточки *Penicillium*. Фиалоконидии грушевидные, 3-4 μm в диаметре, собраны в группы. В культурах образуются склероции, черные, 0,5-1 мм диаметром. В очагах поражения развиваются т.н. гранулы (микроскопические колонии гриба) – хрупкие черные тельца с плотным покровом, овальные или лопастные, диаметром до 2 мм.

Экология и биология: почвенный сапротроф, заражающий человека в результате микротравм, например укола шипом растения. Распространен в Африке, Азии, Северной и Южной Америке.

Вызываемые заболевания: чернозернистая мицетомма. Заболевание проявляется в виде плотных подкожных узелков, которые со временем смягчаются и изъязвляются. Зрелые узелки открываются, преобразуясь в дренированные синусы, экссудат которых содержит грибковые гранулы. Инфекция может распространиться вглубь, затрагивая кости и вызывая их деформацию. Поражения, как правило, локализуются на нижних конечностях, реже на руках, шее, лице, груди.

Методы диагностики: микроскопирование материалов из очагов поражения, гистологические исследования биоптатов. Диагноз опирается на триаду: узелки, синусы, гранулы.

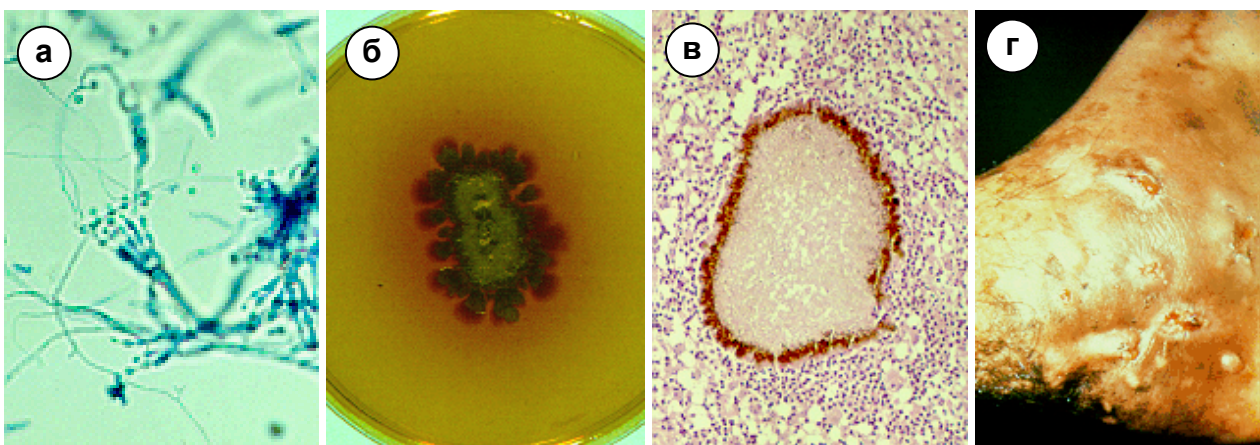


Рис. 2.23. *Madurella mycetomii*

а) мицелий с конидиеносцем и фиалоконидиями; б) культура; в) гранула в пораженной ткани (поперечный срез); г) общий вид поражения при чернозернистой мицетомме.

Sporothrix schenckii Hektoen et C.F. Perkins, J. Exp. Med. 5: 80 (1900); *Rhinocladium schenckii* (Hektoen & C.F. Perkins) Verdun, (1913); *Rhinotrichum schenckii* (Hektoen & C.F. Perkins) M. Ota, (1927) – **рис. 2.24.**

Телеоморфа: неизвестна; видимо принадлежит к Ophiostomataceae.

Систематическое положение: семейство Ophiostomataceae, порядок Ophiostomatales, класс Sordariomycetes, отдел Ascomycota, царство Fungi.

Описание: колонии бархатисто-ворсистые или мучнистые, белые, серовато-желтые, коричневые, рыжевато-коричневые, зеленоватые. Поверхность складчатая или бугристая. При температуре 25°C наблюдается мицелиальный рост. Мицелий септированный, ветвистый, гифы диаметром от 1-8 μm. Конидии двух типов – бесцветные симподулоконидии образуются группами на боковых конидиеносцах; темноокрашенные сидячие алевриоспоры образуют «муфты» вокруг гиф. При температуре 37°C образуются дрожжевые колонии, из округлых или яйцевидных клеток с биполярным и множественным почкованием. Тканевые формы имеют вид веретенообразных и звездчатых телец, окруженных массой лейкоцитов (преимущественно нейтрофильных гранулоцитов).

Экология и биология: сапротрофный вид, встречающийся в почве и растительных остатках. Распространен повсеместно. Человек инфицируется при травме, например при уколе шипом растения. Описаны вспышки споротрихоза среди рабочих шахт, где грибок развивается на деревянных конструкциях.

Вызываемое заболевание: споротрихоз, характеризующийся язвенными поражениями кожи и слизистых оболочек. Заболевание часто сопровождается лимфаденитом. Реже поражаются легкие, органы пищеварения, суставы и мышцы. Системные инфекции часто заканчиваются летальным исходом.

Методы диагностики: микроскопия материала из очагов поражения при окраске; посев гнойного отделяемого, биопсийного материала, крови; гистологическое исследование биопсийного материала.

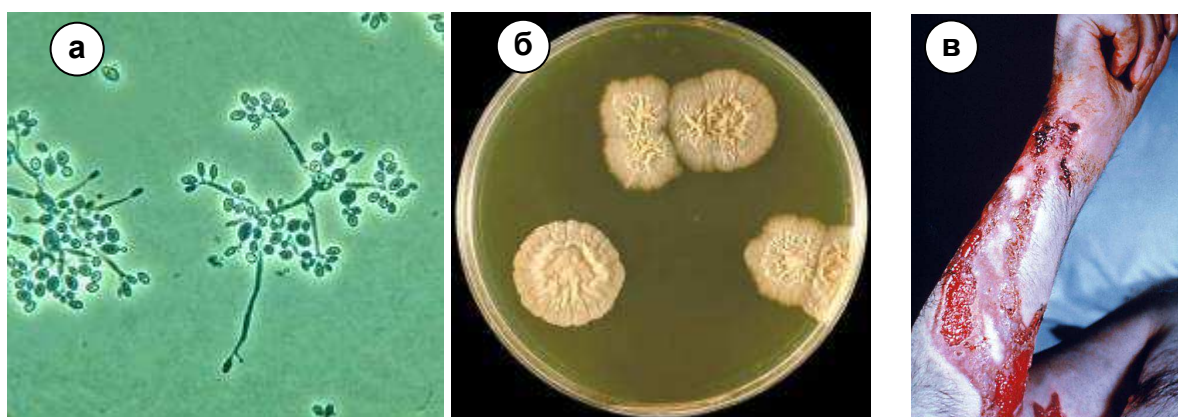


Рис. 2.24. *Sporothrix schenckii*

а) мицелий с симподулоконидиями; б) дрожжевая культура;
в) общий вид поражения при споротрихозе.

***Basidiobolus ranarum* Eidam**, Beitr. Biol. Pfl. 4: 194 (1886); =*Basidiobolus hapto*spor^{us} Drechsler, Bull. Torrey bot. Club 74: 411 (1947); *Basidiobolus heterosporus* Sriniv. & Thirum., Mycopath. Mycol. appl. 33: 60 (1967); *Basidiobolus meristo*spor^{us} Drechsler, Journal of the Washington Academy of Science 45: 50 (1955) – **рис. 2.25.**

Систематическое положение: семейство Basidiobolaceae, порядок Basidiobolales, класс Entomophthoromycetes, отдел Zygomycota, царство Fungi.

Описание: колонии серые, по краю темно-желтые, со временем радиально-складчатые, покрытые короткими воздушными гифами. Реверзум белый. Мицелий состоит из слабоветвящихся, широких, несептированных гиф 8-20 μm шириной. Бесполое размножение с помощью спорангиолей, образующихся по 1-2 на концах укороченных веретеновидно-вздутых спорангиеносцев. Спорангиоли округлые или широкоовальные, с клювовидным рубцом; при созревании они активно отстреливаются. Зигоспоры толстостенные, круглые, интеркалярные, с остатками конъюгационных перемычек, 20-50 μm в диаметре.

Экология и биология: сапротрофный вид, встречающийся в почве, растительных остатках, а также в помете земноводных, пресмыкающихся, рыб и летучих мышей. Чаще встречается в тропических странах.

Вызываемые заболевания: подкожный энтомофторомикоз. Заболевание хроническое, проявляется в виде подкожных узелков, развивающихся в плотные массивные вздутия, не связанные с подлежащей мускулатурой. Поражения могут быть гиперпигментированы, но не подвергаются обширному изъязвлению. Локализация поражений – преимущественно на конечностях и туловище. Чаще болеют дети и лица мужского пола. Связь с травмированием не прослеживается.

Методы диагностики: микроскопирование материалов из очагов поражения. Культуры легко идентифицируются благодаря порошку спорангиолей, накапливающихся на крышке чашки Петри. Характерным является накопление в пораженных тканях эозинофильных инфильтратов (синдром Спландора-Хоппли).

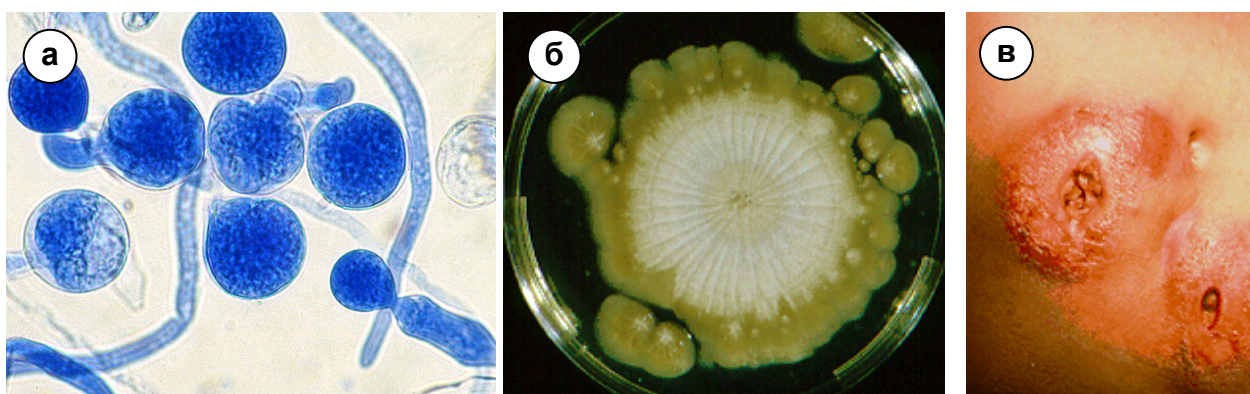


Рис. 2.25. *Basidiobolus ranarum*

а) споридиоли и гифы; б) культура; в) общий вид поражения при подкожном энтомофторомикозе.

2.5. ГЛУБОКИЕ МИКОЗЫ

Глубокие микозы – наиболее опасные из грибковых заболеваний. Они вызываются специализированными патогенами, способными развиваться в жизненно-важных органах человека, таких как легкие, сердце, печень, головной мозг. В большинстве случаев заболевание завершается летальным исходом.

Эпидемиологическая опасность глубоких микозов обусловлена тем, что они, в отличие от всех вышерассмотренных заболеваний, имеют ингаляционное происхождение. Патогены попадают в дыхательные пути вместе с вдыхаемым воздухом, после чего заселяют органы-мишени. В связи с крайне высокой контагиозностью, 4 вида возбудителей глубоких микозов (*Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* и *Paracoccidioides brasiliensis*) являются объектами международного карантина.

Единственной «обнадеживающей» особенностью глубоких микозов является их эндемичность (см. выше) – распространение этих заболеваний ограничено несколькими регионами преимущественно тропической зоны.

Возбудители глубоких микозов имеют ряд общих биологических особенностей. Все они диморфны, т.е. в зависимости от температуры и условий развития способны образовывать либо мицелиальные, либо дрожжевые талломы. В этом, собственно, и проявляется их адаптация к паразитизму: в естественных условиях, при температуре 20-30°C, эти организмы образуют мицелий, питающийся мертвым органическим веществом. При температуре 37°C, соответствующей условиям внутри человеческого организма, патогены переходят к дрожжевому росту, более эффективному при развитии в полужидких, насыщенных органическими веществами средах. Таким образом, в организме человека возбудители глубоких микозов почти всегда обнаруживаются в дрожжевой форме, в то время как в культуре, при комнатной температуре, образуют развитый септированный мицелий. Эта особенность широко используется в их диагностике. Важным диагностическим признаком является и то, что дрожжевые клетки возбудителей глубоких микозов, как правило, меланизированы.

Работа с культурами возбудителей глубоких микозов крайне опасна в силу их контагиозности. В связи с многочисленными случаями заражения персонала лабораторий, культивирование и изучение этих организмов вне закрытых ламинаров строго запрещено. Микроскопические исследования рекомендуется заменять иммуноферментным анализом и ДНК-зондированием.

Характеристика возбудителей

Blastomyces dermatitidis Gilchrist & W.R. Stokes, J. Exp. Med. 3: 76 (1898); = *Blastomyces dermatitidis* (Gilchrist & W.R. Stokes) Castell., Am. J. Trop. Med. 8: 383 (1928), *Cryptococcus dermatitidis* (Gilchrist & W.R. Stokes) Castell. & Chalm., Manual of tropical medicine, Edn 2 (London): 769 (1913), *Mycoderma dermatitidis* (Gilchrist & W.R. Stokes) Brumpt, Precis Parasitol.: 934 (1922) – **п. 2.26.**

Телеоморфа: *Ajellomyces dermatitidis* McDonough & A.L. Lewis, *Mycologia* 60(1): 77 (1968)

Систематическое положение: семейство Ajellomycetaceae, порядок Onygenales, класс Eurotiomycetes, отдел Ascomycota, царство Fungi.

Описание: при температуре 24°C развиваются мицелиальные колонии: серовато-белые или рыжеватые, рыхлые, бархатисто-пушистые. Реверзум цвета слоновой кости. Мицелий септированный, разветвленный. Конидиеносцы плевральные, укороченные. Алевриоконидии округлые, бесцветные, 3-10 μm в диаметре. Отмечаются округлые или овальные хламидоспоры 7-18 μm. При температуре 37° развиваются дрожжевые колонии: беловатые, блестящие, сметанообразной консистенции. Дрожжевые клетки униполярно почкующиеся, 3-16 μm в диаметре. Тканевые формы аналогичной морфологии, клетки 8-25 μm в диаметре, с толстой двухконтурной стенкой.

Экология и биология: сапротрофный вид, обнаруживаемый в почве, пылевых массах. Эндем Северной и Центральной Америки; спорадически отмечается в северной Африке.

Вызываемое заболевание: североамериканский бластомикоз (болезнь Джилкрайста). В 50% случаев протекает бессимптомно, или с признаками ОРВИ. Возможно полное выздоровление с приобретением иммунитета. У предрасположенных пациентов может протекать в двух формах – кожной и висцеральной. Кожная форма проявляется в виде папуло-пустулезных изъязвлений и бородавчатых папилломатозных разрастаний (типичная локализация – нос и туловище). Висцеральная форма протекает в виде легочной инфекции, клинически похожей на туберкулез. В тяжелых случаях наблюдается диссеминация возбудителя с поражением ЦНС, печени, селезенки и предстательной железы. Летальность высока.

Методы диагностики: микроскопия и посев гноя, мокроты, бронхоальвеолярного отделяемого, мочи при 25°C и 37°C. Гистологическое исследование биопсийного материала из очагов поражения. Иммунологические исследования.

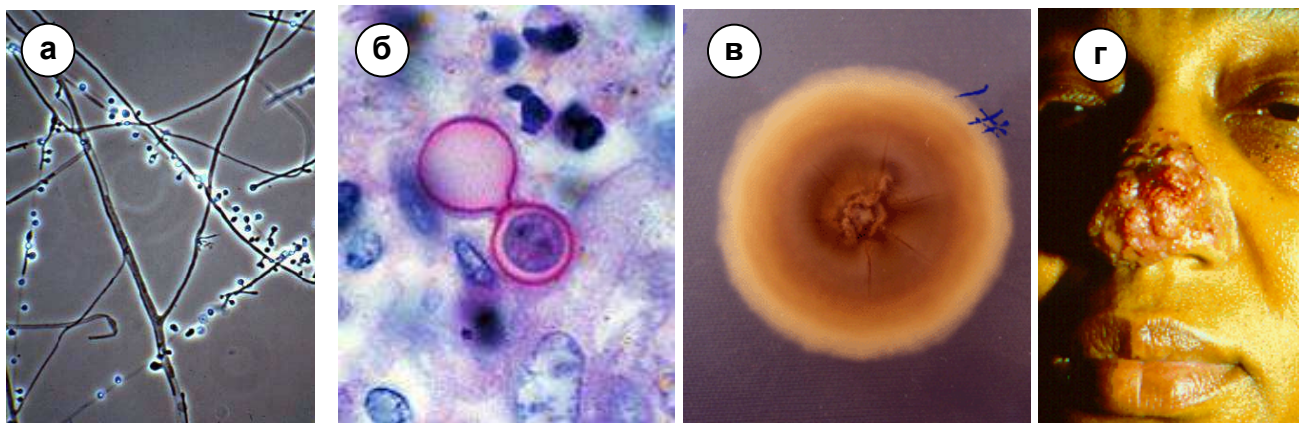


Рис. 2.26. *Blastomyces dermatitidis*

а) мицелий с конидиями; б) дрожжевая форма в пораженной ткани; в) культура; г) общий вид поражения при кожном бластомикозе.

***Coccidioides immitis* G.W. Stiles, in Rixford & Gilchrist, Rep. Johns Hopkins Hosp. 1: 243 (1896); =*Aleurisma immite* (G.W. Stiles) Bogliolo & J.A. Neves, Mycopathologia 6: 147 (1952); *Blastomycoides immitis* (G.W. Stiles) Castell., Am. J. Trop. Med. 8: 385 (1928); *Geotrichum immite* (G.W. Stiles) A. Agostini, J. Trop. Med. Hyg. 35: 266 (1932) – рис. 2.27.**

Систематическое положение: семейство Onygenaceae, порядок Onygenales, класс Eurotiomycetes, отдел Ascomycota, царство Fungi.

Описание: при 28°C развивается мицелиальная культура с плоскими, бархатисто-пушистыми, затем мучнистыми колониями серовато-белого цвета. Реверзум желтовато-коричневый. Поверхность колонии иногда концентрически исчерчена. Мицелий септированный, ветвящийся, гифы 2-4 μm в диаметре. Бесполое спороношение в виде артроспор 3-4 μm в диаметре, чередующихся с отмершими клетками-дизъюнкторами. Иногда образуются округлые хламидоспоры. При 37°C развивается дрожжевая форма с кожистыми, складчатыми колониями. Дрожжевые клетки 3-4×5-7 μm. В пораженных тканях образуются так называемые сферулы (синаски) диаметром от 10 до 200 μm, заполненные аскоспорами (эндоспорами). Высвободившиеся аскоспоры дают начало новым сферулам.

Экология и биология: в природе встречается в форме почвенного сапротрофа. Патогенен для человека, грызунов, собак, домашнего скота. Заражение человека происходит при помощи артроспор. Эндем Северной и Центральной Америки; распространен в Калифорнии, Мексике, Гватемале, Венесуэле, Аргентине..

Вызываемое заболевание: кокцидиомикоз. В 40% случаев протекает с признаками ОРВИ и завершается выздоровлением и стойкой иммунностью. У предрасположенных пациентов протекает в хронической форме, клинически напоминающей туберкулез. Поражаются легкие, затем органы средостения, селезенка, кости, головной мозг. Летальность высока. Неоднократно описаны случаи заболевания персонала лабораторий.

Методы диагностики: микроскопия и посев мокроты, гноя, суставной жидкости, центрифугата спинномозговой жидкости при 25°C и 37°C. Гистологическое исследование биопсийного материала из очагов поражения. Иммунологические исследования.

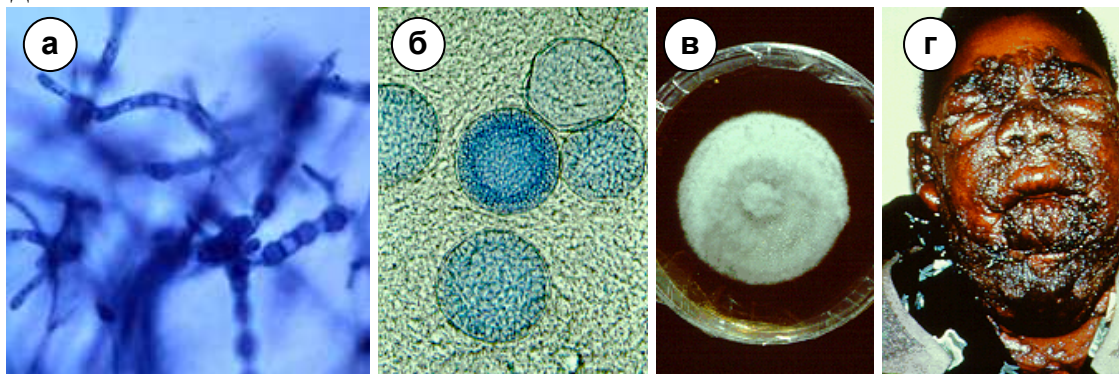


Рис. 2.27. *Coccidioides immitis*

а) мицелий с артроспорами; б) сферулы в пораженной ткани; в) культура; г) общий вид кожных поражений на терминальной стадии кокцидиоза.

***Histoplasma capsulatum* Darling**, Journal of the American Medical Association 46: 1285 (1906); =*Cryptococcus capsulatus* (Darling) Castell. & Chalm., Manual of tropical medicine (London): 1076 (1919); *Posadasia capsulata* (Darling) M. Moore, (1934); *Torulopsis capsulata* (Darling) F.P. Almeida, (1933) – **рис. 2.28.**

Телеоморфа – *Ajellomyces capsulatus* (Kwon-Chung) McGinnis & Katz, *Mycotaxon* 8(1): 158 (1979)

Систематическое положение: семейство Ajellomycetaceae, порядок Onygenales, класс Eurotiomycetes, отдел Ascomycota, царство Fungi.

Описание: при 25°C развиваются мицелиальные культуры в виде белых, реже светло-коричневых колоний ватообразной консистенции. Реверзум от белого до желто-оранжевого. Мицелий септированный, разветвленный. Конидии двух типов: крупные толстостенные алевриоспоры 8-15 µm в диаметре, снабженные пальцевидными выростами, а также мелкие микрokonидии диаметром 2-4 µm. Дрожжевые колонии, развивающиеся при 37°C, кремовые или серые, состоят из почкующихся клеток, напоминающих микрokonидии, 2×4 µm. Почкуются униполярно.

Экология и биология: эндем стран Северной, Центральной и Южной Америки. В Европе описаны случаи заболевания, обусловленные миграцией носителей. Отмечены заболевания среди работников лабораторий.

Вызываемое заболевание: гистоплазмоз. Возбудитель размножается в клетках макрофагальной системы. Первичные очаги поражения наблюдаются в легких, затем вовлекаются лимфатические узлы, печень и селезенка, желудочно-кишечный тракт, иногда мозг, в органы зрения. Поражения кожи и слизистых оболочек носят гранулематозный характер, локализуются около рта, на языке, в носу и глотке. Очаги поражения склонны к кальцификации, после чего возбудитель сохраняется в них длительное время, иногда несколько лет. Предрасполагающим к заражению фактором является ВИЧ-инфекция.

Методы диагностики: Микроскопия и посев крови, мокроты, костного мозга, гноя, другого материала из очагов поражения при 25°C и 37°C. Гистологическое исследование биопсийного материала. Иммунологические исследования.

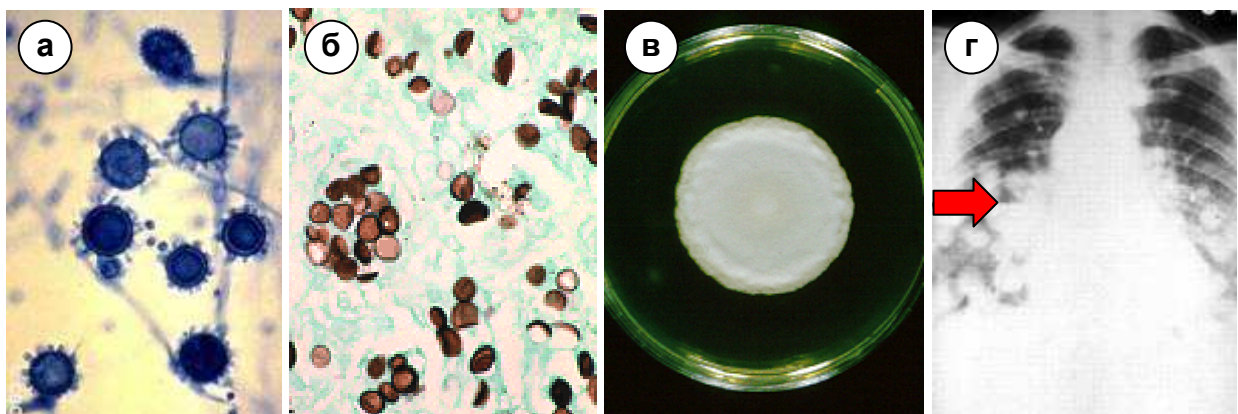


Рис. 2.28. *Histoplasma capsulatum*

а) мицелий с алевриоспорами; б) дрожжевые клетки в пораженной ткани; в) культура; г) рентгенограмма очагов поражения в легких.

***Paracoccidioides brasiliensis* (Splend.) F.P. Almeida**, Spicilegium Pl. neglect. 105: 316 (1930); =*Aleurisma brasiliense* (Splend.) J.A. Neves & Bogliolo, Mycopathologia 5: 140 (1951); *Blastomyces brasiliensis* (Splend.) Conant & Howell{?}, Meded. Landbouwhogeschool 46: 428 (1941); *Coccidioides brasiliensis* (Splend.) Almeida, Annals Fac. Med. S. Paulo 4: 95 (1929); *Mycoderma brasiliense* (Splend.) Brumpt, (1922) – **рис. 2.29.**

Систематическое положение: семейство Ajellomycetaceae, порядок Onygenales, класс Eurotiomycetes, отдел Ascomycota, царство Fungi.

Описание: при 25°C развиваются мицелиальные культуры – складчатые, беловато-серые, затем желтеющие. Мицелий септированный, гифы 4-5 μm в диаметре. Алевриоконидии плевральные, 3-5 μm в диаметре, овальные, расположены на коротких конидиеносцах. Отмечаются хламидоспоры 30-40 μm, а также артроспоры. При температуре 37°C развиваются дрожжевые колонии, гладкие или мозговидно-складчатые. Дрожжевые клетки овальные или округлые, крупные, 30-60 μm. Почкуются мультиполярно, образуя характерные структуры в виде «корабельного штурвала». Тканевые формы в виде крупных, напоминающих дрожжевые, клеток.

Экология и биология: в природе развивается как сапротроф на растительных остатках и в почве. Эндемичен для Южной и Центральной Америки.

Вызываемое заболевание: южноамериканский бластомикоз (паракокцидиодная гранулема). Заболевание характеризуется грануломатозными очагами, развивающимися на слизистых оболочках верхних дыхательных путей, а затем и на коже в области лица. При генерализованной форме поражаются лимфатические узлы, желудочно-кишечный тракт, легкие, костная система. Летальность высокая.

Методы диагностики: микроскопия и посев мокроты, гноя, материала из гранулематозных поражений при 25°C и 37°C. Гистологическое исследование биопсийного материала из очагов поражения. Иммунологические исследования.

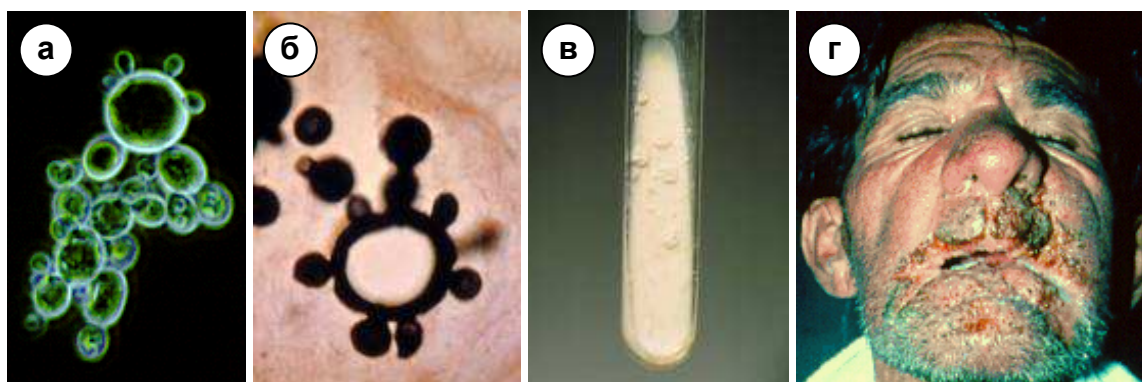


Рис. 2.29. *Paracoccidioides brasiliensis*

- а) дрожжевая форма в культуре; б) дрожжевая форма в пораженной ткани (характерная структура «корабельного штурвала»); в) культура; г) общий вид поражения кожи при южноамериканском бластомикозе.

2.6. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ МИКОЗЫ

Оппортунистические микозы в последнее время приобрели особое значение для клинической практики. Внедрение иммуносупрессантов, цитостатиков, кортикостероидов, антибиотиков широкого спектра действия, распространение ВИЧ, загрязнение окружающей среды и повышение радиационного фона привели к широкому распространению иммунодефицитных состояний. В организме, лишенном естественных защитных механизмов, могут развиваться многие, непатогенные в своей основе, виды грибов. Иммунодефицит предоставляет этим организмам возможность (англ. *opportunity*) развиваться в тканях человека, питаясь, по сути дела, сапротрофно. В связи с этим, возникающие инфекции и называются оппортунистическими микозами.

В отличие от специализированных паразитов возбудители оппортунистических микозов не заинтересованы в длительном поддержании жизнеспособности организма-хозяина. Поэтому в пораженных тканях они сохраняют мицелиальный рост и стремительно распространяются, поражая жизненно-важные органы и системы в течение нескольких месяцев. Системная оппортунистическая инфекция практически всегда заканчивается летальным исходом, причем современные методы противогрибковой терапии пока не позволяют кардинально изменить эту ситуацию.

Одной из главных причин увеличения частоты грибковых инфекций является химиотерапия больных с различными опухолевыми заболеваниями и посттрансплантационных пациентов. Применение цитостатиков позволяет продлить жизнь тысяч больных, но в то же время у 50% из них стимулируются микотические осложнения, зачастую приводящие к гибели пациента.

Не менее серьезной проблемой являются иммунодефицитные состояния, вызванные инфекционными и раковыми процессами, затрагивающими систему крови. Кистозный фиброз, острый лейкоз, СПИД и другие смертельные заболевания зачастую лишь способствуют массивной грибной инфекции, которая непосредственно приводит к смерти. Так, из 13000 больных, ежегодно умирающих от лейкемии, 9000 погибают от грибковых инфекций, вызванных *Pseudallescheria boydii*. Микозы составляют 70% осложнений СПИДа. 60-90% ВИЧ-инфицированных страдают различными формами кандидоза, у 60% больных диагностируют пневмоцистисовую пневмонию, 5-20% больных погибает от криптококкового менингита.

Наименее опасными, но наиболее распространенными оппортунистическими инфекциями являются кандидозы слизистых оболочек. Для их развития достаточно сезонного ослабления иммунитета, вызванного авитаминозом, недостатком микроэлементов, простудой, вирусной инфекцией и приемом антибиотиков. Будучи компонентами нормальной микрофлоры слизистых оболочек, возбудители кандидозов практически не подлежат полной элиминации. В результате заболевание тянется годами, вызывая значительный дискомфорт, сочетающийся с постоянной угрозой осложнений. В связи с этим, борьба с канди-

дозами, равно как и с другими оппортунистическими инфекциями, является одной из наиболее актуальных областей медицинской микологии.

Неспециализированный характер возбудителей оппортунистических микозов обуславливает их крайнее разнообразие. Ни одна больше группа грибковых заболеваний не вызывается таким количеством разнообразных патогенов самого различного систематического положения. Оппортунистический характер имеет большинство зигомикозов, феогифомикозов, гиалогифомикозов (включая рассматриваемые обособленно аспергиллёзы и пенициллёз Марнеффа), а также инфекций, вызываемых базидиальными грибами (криптококкоз, родоторулёз, схизофиллёз). В табл. 3 приведен список возбудителей оппортунистических микозов. Ниже мы рассмотрим лишь наиболее распространенные из них.

Табл. 2.3. Возбудители оппортунистических микозов

Заболевание	Возбудитель
Аспергиллёз	<i>Aspergillus candidus</i> , <i>A. flavipes</i> , <i>A. flavus</i> , <i>A. fumigatus</i> , <i>A. glaucus</i> , <i>A. nidulans</i> , <i>A. niger</i> , <i>A. restrictus</i> , <i>A. sydowii</i> , <i>A. terreus</i> , <i>A. ustus</i> , <i>A. versicolor</i>
Базидиомикоз	<i>Schizophyllum commune</i>
Гиалогифомикоз	<i>Acremonium atrogriseum</i> , <i>Beauveria</i> spp., <i>Fusarium chlamydosporum</i> , <i>F. dimerum</i> , <i>F. moniliforme</i> , <i>F. napiforme</i> , <i>F. oxysporum</i> , <i>F. proliferatum</i> , <i>F. semitectum</i> , <i>F. solani</i> , <i>F. sporotrichoides</i> , <i>Geotrichum candidum</i> , <i>Paecilomyces lilacinus</i> , <i>P. variotii</i> , <i>Penicillium chrysogenum</i> , <i>P. citrinum</i> , <i>P. janthinellum</i> , <i>P. purpurogenum</i> , <i>Scopulariopsis brevicaulis</i> , <i>S. brumptii</i>
Зигомикоз	<i>Absidia corymbifera</i> , <i>Apophysomyces elegans</i> , <i>Cunninghamella bertholletiae</i> , <i>Mortierella wolfii</i> , <i>Mucor ramosissimus</i> , <i>Rhizomucor pusillus</i> , <i>Rhizopus arrizus</i> , <i>R. microsporus</i> , <i>R. schipperae</i> , <i>Saksenaea vasiformis</i> , <i>Syncephalestrum racemosum</i> .
Кандидоз	<i>Candida albicans</i> , <i>C. dubliniensis</i> , <i>C. famata</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. guilliermondii</i> , <i>C. haemulonii</i> , <i>C. kefyr</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. lusitaniae</i> , <i>C. norvegensis</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. viswanathii</i>
Криптококкоз	<i>Cryptococcus neoformans</i>
Пенициллёз Марнеффа	<i>Penicillium marneffeii</i>
Псевдаллешериоз	<i>Pseudallescheria boydii</i>
Пневмоцистоз	<i>Pneumocystis carinii</i>
Родоторулёз	<i>Rhodotorula rubra</i>
Феогифомикоз	<i>Alternaria alternata</i> , <i>Aureobasidium pullulans</i> , <i>Bipolaris austarliensis</i> , <i>B. hawaiiensis</i> , <i>B. spicifera</i> , <i>Cladophialophora bantiana</i> , <i>Curvularia lunata</i> , <i>Exophiala jeanselmei</i> , <i>E. spinifera</i> , <i>Exserohilum rostratum</i> , <i>Phialophora verrucosa</i> , <i>Wangiella dermatitidis</i>

Характеристика возбудителей

Candida albicans (С.Р. Robin) Berkhout, De Schimmelgesl. Monilia, Oidium, Oospora en Torula, Disset. Utrecht: 44 (1923); *Monilia albicans* (С.Р. Robin) Zopf, Die Pilze in morphologischer, physiologischer, biologischer und systematischer Beziehung: 478 (1890) *Oidium albicans* С.Р. Robin, Histoire naturelle des Vegetaux Parasites (Paris): 488 (1853); *Saccharomyces albicans* (С.Р. Robin) Reess, (1877) – **рис. 2.30.**

Систематическое положение: семейство не установлено, порядок Saccharomycetales, класс Saccharomycetes, отдел Ascomycota, царство Fungi.

Описание: колонии блестящие, кремово-белые, состоят из овальных почкующихся клеток 6-10 μm в диаметре. По периферии колоний могут образовываться нити псевдомицелия, состоящие из цилиндрических клеток, в промежутках между которыми группируются клетки округлой формы. При определенных условиях (на рисовом агаре) формирует толстостенные хламидоспоры. В пораженных тканях гриб существует как в виде почкующихся клеток, так и в виде псевдомицелия.

Экология и биология: сапротрофный гриб, компонент естественной микрофлоры слизистых оболочек; в ротовой полости встречается у 46-52% людей, в толстом кишечнике – у 80%, на коже у 10%, на слизистой влагалища – у 12%. Причиной заболевания чаще всего является бесконтрольное применение антибиотиков, реже – иммуносупрессивная терапия, лечение кортикостероидами, радиационные поражения, злокачественные новообразования, СПИД. Кандидоз часто развивается на фоне диабета, дисфункции щитовидной и паращитовидной желез.

Вызываемые заболевания: кандидозы слизистых оболочек или «молочница» (вульвовагинит, стоматит, гингивит, орофарингит, конъюнктивит, баланопостит); кандидоз кожи (молочница новорожденных, паронихии), кандидоз пищеварительного тракта (эзофагит, кандидоз желудка, толстой кишки); генерализованный кандидоз с вовлечением респираторного тракта, почек, эндокарда, головного мозга; кандидозный сепсис.

Методы диагностики: микроскопия, гистологическое исследование и посев материала из пораженных участков, выявление очагов поражения (фиброгастроскопия, рентгеноскопия пищевода), иммунологические исследования.

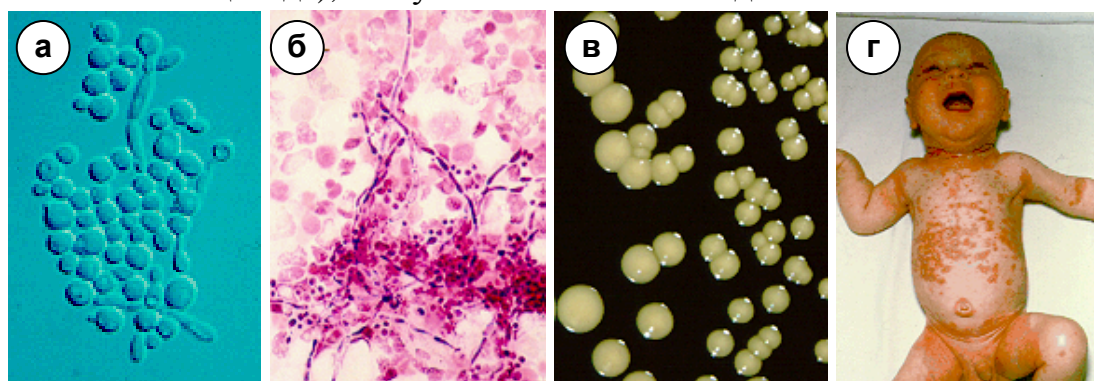


Рис. 2.30. *Candida albicans*

а) дрожжевая форма в культуре; б) псевдомицелий в пораженной ткани; в) культура; г) общий вид поражения при кандидозе кожи у новорожденного.

Cryptococcus neoformans (San Felice) Vuill., Rev. Gén. Sci. Pures Appl. 12: 747-750 (1901); = *Blastomyces neoformans* (San Felice) Arzt, (1924); *Debaryomyces neoformans* (San Felice) Redaelli et al., (1937); *Saccharomyces neoformans* San Felice, Annali Sper. agr. 5: 241 (1895); *Torula neoformans* (San Felice) Weiss, (1902) – *рис. 2.31.*

Телеоморфа – *Filobasidiella neoformans* Kwon-Chung, Mycologia 67(6): 1199 (1976)

Систематическое положение – семейство Tremellaceae, порядок Tremellales, класс Tremellomycetes, отдел Basidiomycota, царство Fungi.

Описание: один из очень немногих патогенных для человека базидиальных грибов. Колонии при 37°C кремовые, желтоватые, затем темно-коричневые, округлые, гладкие, блестящие, вязкие. В колониях преобладают округлые дрожжеподобные клетки 6-20 μm диаметром, как правило с единственной почкой; клетки окружены слизистой капсулой, значительно превышающей их в диаметре (при ВИЧ-инфекции встречаются бескапсульные формы). Псевдомицелий образуется только у некоторых штаммов.

Экология и биология: сапротрофный гриб, встречающийся в почве и испражнениях птиц (голубя). Человек и животные инфицируются респираторно, возможно также через кожу и загрязненную пищу. Предрасполагающими факторами являются гематологические заболевания, кортикостероидная терапия, лечение цитостатиками. Криптококковый менингит является одним из наиболее тяжелых осложнений ВИЧ-инфекции.

Вызываемые заболевания: криптококкоз (болезнь Буссе-Бушке) поражает преимущественно легкие и ЦНС, значительно реже кожу и слизистые; при диссеминации поражаются также внутренние органы и кости. Хронический криптококкоз легких клинически напоминает туберкулез. Криптококкоз ЦНС протекает как правило в форме менингита, развивается постепенно, без лихорадки. Кожная форма приводит к развитию абсцессов. Криптококковые менингиты, менингоэнцефалиты, иногда абсцессы мозга характерны для ВИЧ-инфекции: криптококкоз встречается у 10-20% больных при СПИДом.

Диагностика: компьютерная томография головного мозга; рентгенография легких; биохимический анализ, микроскопия и посев спинномозговой жидкости, крови, мочи, секрета простаты, пунктата из очагов поражения; иммунологические исследования.

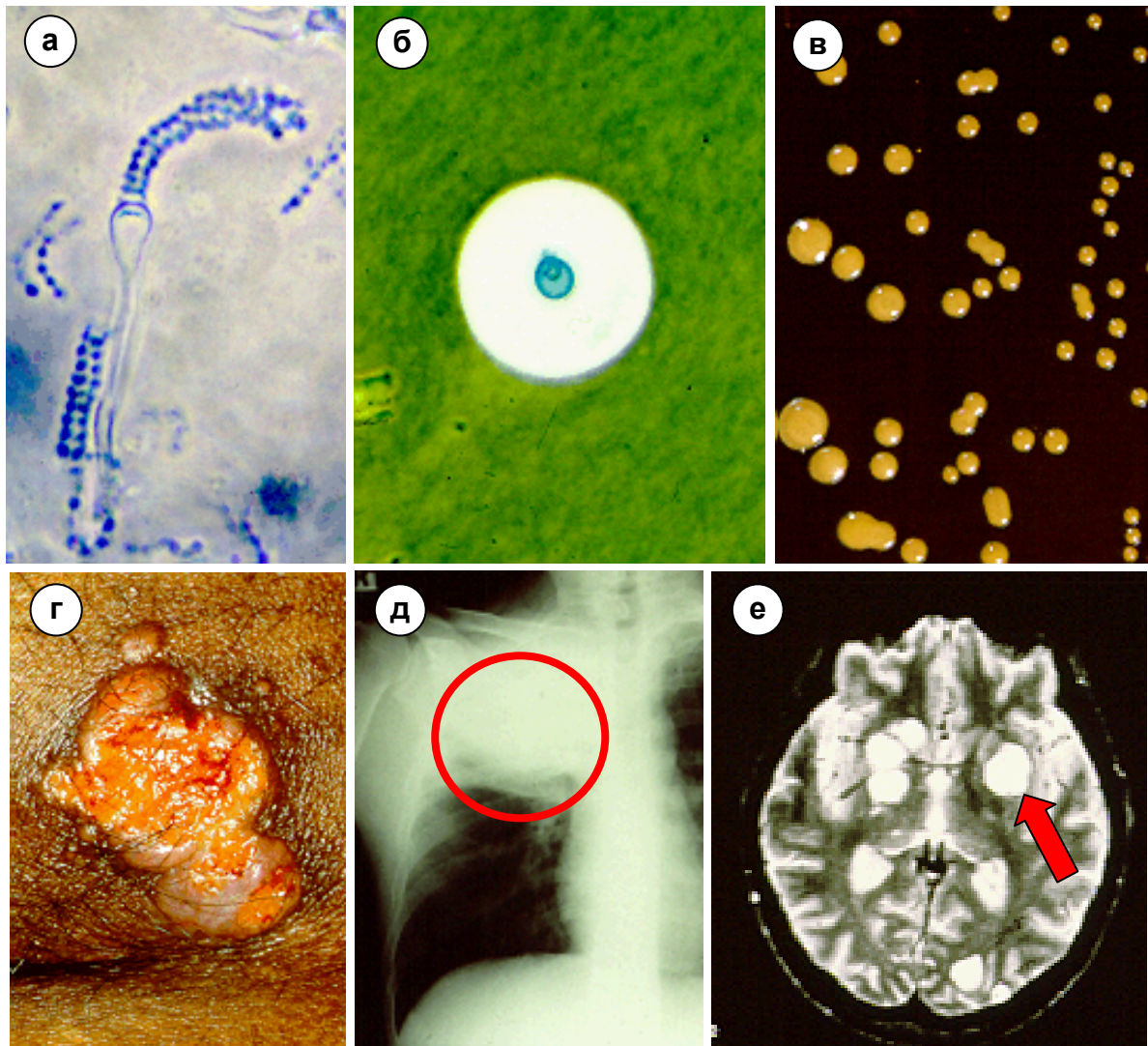


Рис. 2.31. *Cryptococcus neoformans*

а) мицелиальная стадия с базидией (ранее рассматривались как конидиальные спороношения); б) дрожжевая клетка, окруженная капсулой; в) культура; г) общий вид поражения при криптококковом абсцессе кожи; д) рентгенограмма легкого при криптококкозе; е) компьютерная томограмма головного мозга при криптококкозе.

***Pneumocystis carinii* P. Delanoë & Delanoë, C. r. hebd. Séanc. Acad. Sci., Paris 155: 660 (1912) – рис. 2.32.**

Систематическое положение – семейство Pneumocystidaceae, порядок Pneumocystidales, класс Pneumocystidomycetes, отдел Ascomycota, царство Fungi.

Описание: данный вид длительное время относили к простейшим животным. Он не культивируется на искусственных питательных средах, за исключением культур легочной ткани куриных эмбрионов и фибробластов эмбриональной легочной ткани человека. Тканевые формы возбудителя, так называемые пневмоцисты, представляют собой округлые клетки до 10 μm в диаметре с плотной многослойной клеточной стенкой. По своей природе это – аски, в которых иногда можно наблюдать лишенные оболочки аскоспоры. После высвобождения, аскоспоры приобретают амебоидную морфологию; на этой стадии их называют трофозоидами. По мере развития трофозоиды попарно копулируют, образуется

зигота (прецисты). Оболочка зиготы постепенно утолщается и она преобразуется в пневмоцисту.

Вызываемое заболевание: пневмоцистоз или пневмоцистисовая пневмония, характеризующаяся наличием пенистого экссудата и инфильтративно-пролиферативного процесса в межальвеолярных перегородках. Характерно отсутствие в инфильтратах нейтрофильных гранулоцитов. Описаны также диссеминированные формы пневмоцистоза с поражением почек, селезенки, лимфоузлов, головного мозга, сетчатки глаза, перикарда, капсулы тимуса, печени, поджелудочной железы.

Экология и биология: инфекция возникает на фоне различных иммунодефицитных состояний: тяжелые роды, врожденные иммунодефициты, иммуносупрессивная терапия злокачественных новообразований, кортикостероидная терапия, радиационные поражения. Наибольшее распространение пневмоцистоз имеет при ВИЧ-инфекции – 65% больных СПИДом страдают от пневмоцистидоза.

Методы диагностики: диагноз ставится на основании типичной патогистологической картины и обнаружения зрелых форм пневмоцист в патологической материале. Чаще всего применяется биопсия, хотя возможно обнаружение возбудителя в промывных бронхоальвеолярных водах и мокроте.

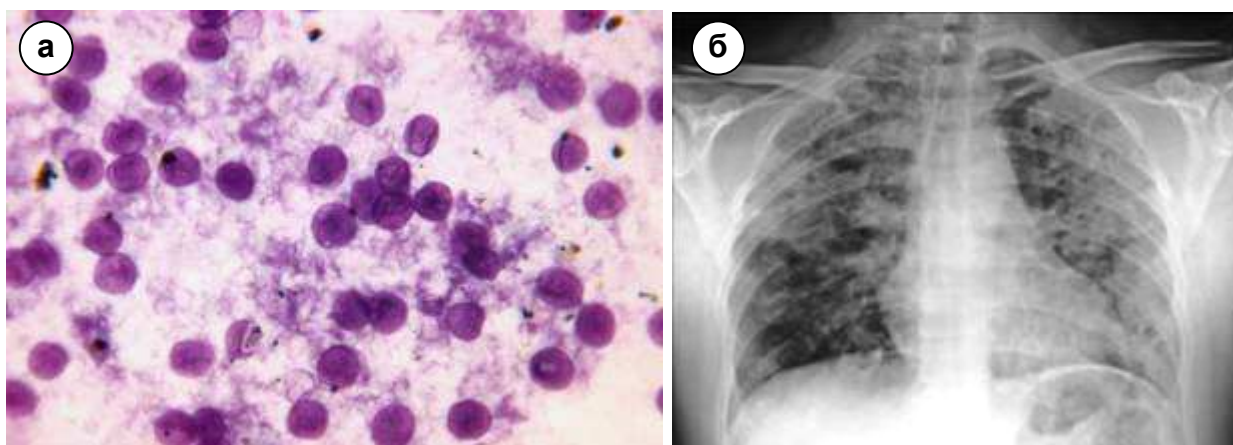


Рис. 2.32. *Pneumocystis carinii*

а) пневмоцисты (аски) в пораженной ткани;
б) рентгенограмма легкого при пневмоцистозной пневмонии.

***Pseudallescheria boydii* (Shear) McGinnis, A.A. Padhye & Ajello, Mycotaxon 14(1): 97 (1982); =*Allescheria boydii* Shear, Mycologia 14(5): 242 (1922); *Petriellidium boydii* (Shear) Malloch, Mycologia 62(4): 738 (1970); *Polycytella hominis* C.K. Campbell, J. Med. Vet. Mycol. 25(5): 302 (1987).**

Анаморфа – *Scedosporium apiospermum* Sacc. ex Castell. & Chalm., Manual of tropical medicine (London): 1122 (1919) = *Aleurisma apiospermum* (Sacc.) Maire, Bulletin Soc. Path. Exot. 14: 290 (1921); *Monosporium apiospermum* Sacc., Annls mycol. 9(3): 254 (1911) – **рис. 2.33.**

Систематическое положение – семейство Microascaceae, порядок Microascales, класс Sordariomycetes, отдел Ascomycota, царство Fungi.

Описание: колонии беловатые, позже серые, дымчато-зеленые, дымчато-розоватые; зрелые колонии окрашены концентрически. Мицелий септированный, ветвящийся, с крупными широкими гифами. Конидиеносцы прямые, короткие, моноподиально разветвленные, несут эллипсоидные или грушевидные антелоконидии 3-6×5-13 μm. В природе развивается альтернативная анаморфа типа *Graphium*, образующая коремии. В культуре часто образуется телеоморфа с клейстотециями, заполненными асками с аскоспорами. Тканевая форма представлена белыми или желтоватыми гранулами до 2 мм в диаметре, по форме напоминающими плоды ежевики. Гранулы состоят из сплетения гиф и крупных хламидоспор до 20 μm в диаметре.

Экология и биология: сапротрофный гриб, развивающийся в сточных водах, почве, навозе, разлагающихся корнеплодах. Заболевания человека связаны с попаданием возбудителя в организм через травмы и дыхательные пути, а также при оперативном вмешательстве.

Вызываемые заболевания: псевдаллешериоз (*Scedosporium*-инфекция) протекает разнообразно. Чаще всего наблюдаются медленно прогрессирующие локальные или системные инфекции после травм и хирургического вмешательства, включая септический артрит, остеомиелит, менингит, кератит, синусит. Является основным возбудителем белозернистой мицетомы. При остром лейкозе и СПИДе развиваются системные поражения, как правило имеющие летальный исход. У лиц, переживших утопление с попаданием воды в легкие, *P. boydii* вызывает летальные бронхолегочные поражения.

Методы диагностики: микроскопия и посев пораженных тканей: мокроты, бронхоальвеолярного отделяемого, спинномозговой жидкости, биопсийного материала.

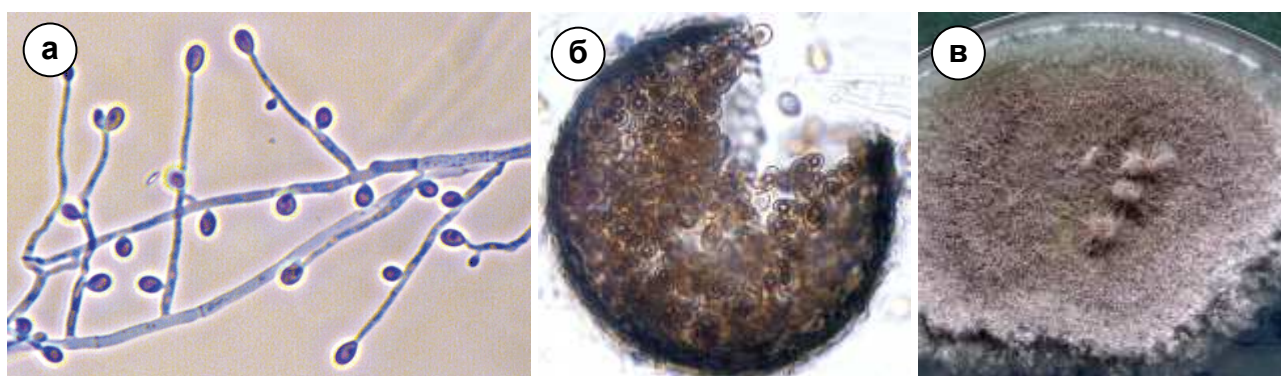


Рис. 2.33. *Pseudallescheria boydii*

а) мицелий с антелоконидиями (стадия *Scedosporium apiospermum*);
б) клейстотеций (плодовое тело); в) культура.

Penicillium marneffei Segretain, Bull. trimest. Soc. mycol. Fr. 75(4): 416 (1960)

Телеоморфа не установлена, относится к роду *Eupenicillium* F. Ludw., Lehrbuch die Niederen Kryptogamen (Stuttgart): 256, 257, 263 (1892) – *рис. 2.34*.

Систематическое положение – семейство Trichosomaceae, порядок Eurotiales, класс Eurotiomycetes, отдел Ascomycota, царство Fungi.

Описание: данный вид, в силу высокой патогенности и культурального диморфизма, занимает особое положение среди видов рода *Penicillium*, поэтому вызываемые им заболевания не рассматривают в ряду гиалогифомикозов. *P. marneffei* – диморфный гриб, способный к образованию как мицелиальных, так и дрожжевых талломов. Мицелиальная форма развивается при температуре 25°C. Колонии пушистые, розовые, в центре светло-коричневые, на периферии дымчато-зеленоватые, радиально складчатые. Воздушный мицелий короткий. Реверзрум красновато-рыжеватый, пигмент диффундирует в субстрат. Конициальные спороношения организованы в виде «кисточек», состоящих из группы субтерминальных ответвлений конидиеносца – метул. Метулы сильно расходящиеся, короткие (равной длины с фиалидами), размещены по 4-6. На метулах располагаются бутылковидные фиалиды с цепочками округлых гладкостенных конидий. При температуре 37°C образуется дрожжевая колония: мягкая, мозговидно-складчатая, светло-коричневая. Дрожжевые клетки округлые и овальные, 3-5 μm в диаметре; иногда также встречаются гифальные элементы, формирующие артроспоры.

Экология и биология: повсеместно распространенный сапротрофный гриб со склонностью к паразитизму. Чаще всего встречается в странах Юго-Восточной Азии. Поражает человека, грызунов, домашних животных.

Вызываемые заболевания: пенициллез Марнеффа протекает в виде папулезного дерматита, напоминающего акне (на лице, теле, конечностях); системные поражения рассматриваются как диагностический показатель ВИЧ-инфекции (преимущественно поражается желудочно-кишечный тракт, дыхательная система, лимфатические узлы).

Методы диагностики: микроскопия и посев гноя, мокроты, биоптатов лимфатических узлов. Гистологическое исследование биопсийного материала. Иммунологические исследования.

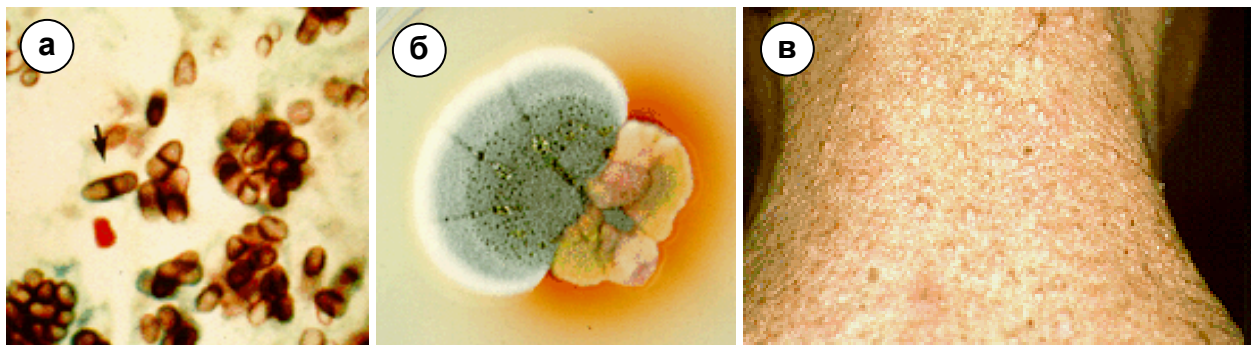


Рис. 2.34. *Penicillium marneffei*

а) дрожжевая стадия; б) культура; в) общий вид поражений при папулезном дерматите.

Aspergillus fumigatus Fresen., Beitr. Mykol. 3:81 (1863)

Телеоморфа не установлена, относится к роду *Emericella* Berk., Intr. crypt. bot. (London): 340 (1857).

Систематическое положение – семейство Trichosomaceae, порядок Eurotiales, класс Eurotiomycetes, отдел Ascomycota, царство Fungi.

Описание: колонии гладкие, бархатистые или шерстисто-кочковатые, зеленые (разных оттенков), с возрастом коричневеющие. **Реверзум** белый или желтоватый. **Конидиеносцы** гладкие, зеленоватые, септированные или несептированные, 300-500 μm длиной и 2-8 μm в диаметре. **Ампула** (терминальное вздутие конидиеносца) колбовидная, 20-30 μm в диаметре. **Фиалиды** расположены непосредственно на ампуле, причем только на ее верхней полусфере. Фиалиды 6-8 \times 2-3 μm . **Фиалоконидии** 2,0-3,5 μm , собраны в параллельные цепочки (макроскопически напоминают «кисточки» *Penicillium*).

Экология и биология: сапротрофный термофильный вид, вегетирующий при температуре до 52°C. Распространен повсеместно, встречается на пищевых продуктах (фруктах, овощах), мертвой древесине, компосте. Инфицирование человека происходит при массовом заражении дыхательных путей у лиц, занятых при обмолоте зерна, скирдовании сена, сортировке пищевых продуктов. Кроме того, заболевание может развиваться на фоне иммунодефицитных состояний – лейкемии, саркоида, при длительной кортикостероидной терапии и применении иммуносупрессоров, при злокачественных опухолях, туберкулезе, агранулоцитозе.

Вызываемые заболевания: *A. fumigatus* является наиболее частой причиной аспергиллеза, прежде всего, бронхов, легких, внутреннего уха. Аспергиллез легких может протекать в форме острой гнойной пневмонии или в хронической грануломатозной форме с выраженным фиброобразованием. В пораженных органах грибок сохраняет мицелиальную форму, быстро колонизирует субстрат. Вокруг мицелия некротизируются ткани, накапливаются нейтрофильные гранулоциты, затем формируются гранулемы с многочисленными гигантскими многоядерными клетками. На терминальной стадии процесса в пораженном органе образуются полости, выстланные мицелием.

A. fumigatus также может быть причиной белозернистой мицетомы, язвенного кератита, менингита.

Методы диагностики: микроскопия и посев мокроты, отделяемого из носа, биопсийного материала; компьютерная томография, рентгенография легких, бронхоскопия; иммунологические исследования.

Другие патогенные виды рода *Aspergillus*:

Aspergillus flavus Link, Magazin Ges. naturf. Freunde, Berlin 3(1-2): 16 (1809)

Описание: отличается желтой или зеленовато-желтой окраской колоний и шероховатыми фиалоконидиями.

Экология и биология: повсеместно распространенный сапротроф на зерне, арахисе, хлебопродуктах. Образует **афлатоксины** – гепатотоксические соединения, являющиеся причиной массовых отравлений.

Вызываемые заболевания: микотическая гранулема в синусах носа, аспергиллез легких, отит, поражени сосудистой системы, приводящие к инфаркту.

***Aspergillus terreus* Thom, in Thom & Church, Am. J. Bot. 5: 85-6 (1918)**

Описание: отличается терракотовой окраской колоний, наличием метул (два уровня «стеригм»), их размещением на всей поверхности ампулы, а также узко-веретеновидной формой метул и фиалид.

Экология и биология: повсеместно распространенный сапротроф на растительных остатках.

Вызываемые заболевания: аллергический и инвазивный бронхо-легочный аспергиллез, онихомикоз, кожный, глазной и диссеминированный микозы.

***Aspergillus niger* Tiegh., Anns Sci. Nat., Bot., sér. 58:240 (1867)**

Описание: отличается темно-бурой окраской колоний, наличием метул (два уровня «стеригм»), окрашенными фиалоконидиями.

Экология и биология: повсеместно распространенный сапротроф на растительных остатках, пищевых продуктах, постоянно увлажняемых промышленных материалах (бельевых веревках, водопроводных трубах и т.п.).

Вызываемые заболевания: чаще всего выявляется как элемент вторичной инфекции после бактериального отита; реже отмечается пневмомикоз и поражения ЦНС.

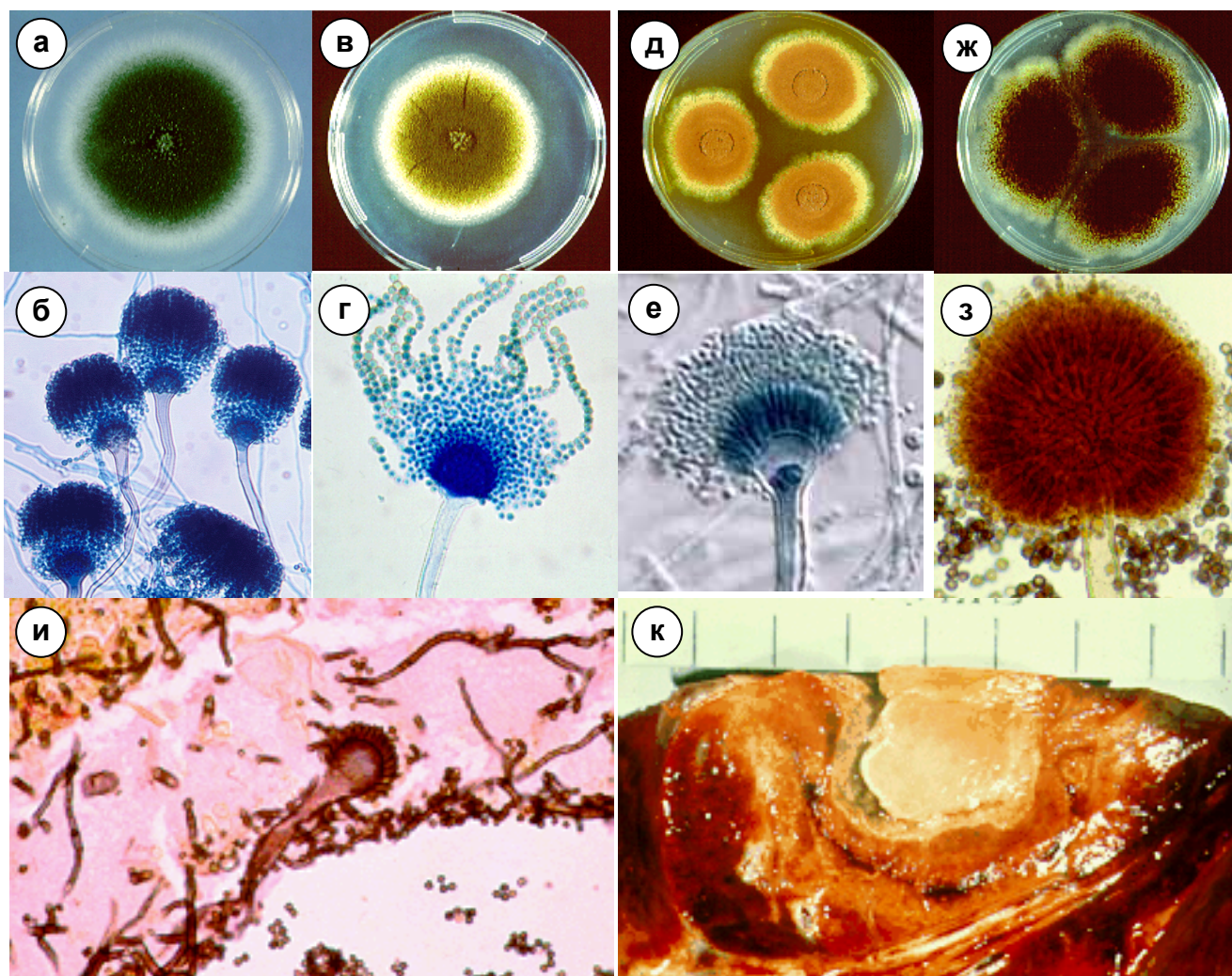


Рис. 2.35. Патогенные виды рода *Aspergillus*

- а-б) *A. fumigatus*: а) культура, б) конидиеносцы с фиалоконидиями;
в-г) *A. flavus*: в) культура, г) конидиеносец с фиалоконидиями;
д-е) *A. terreus*: в) культура, г) конидиеносец с фиалоконидиями;
ж-з) *A. niger*: в) культура, г) конидиеносец с фиалоконидиями;
и) *A. fumigatus* в гистологическом препарате;
к) общий вид легкого при аспергиллезе, вызванном *A. fumigatus*.

РАЗДЕЛ 3. ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

3.1. МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

Лечение микозов, как и любых других инфекционных заболеваний, невозможно без адресного воздействия на патоген. Эталонном такого воздействия в медицине является терапия бактериальных инфекций при помощи антибиотиков. Однако эффективность истинных антибиотиков ограничена прокариотическими организмами, отличия которых от человека так глубоки, что вещества, блокирующие жизненно-важные физиологические процессы в клетках бактерий, могут оказаться практически безопасны для человека.

Грибы, как и человек, являются эукариотами, поэтому основные «мишени» антибиотического воздействия (геном, рибосомы, мембраны) у них сходны. Следовательно, препарат, токсичный для грибов, будет в той же степени токсичен и для человека. В связи с этим, для воздействия на патогенные грибы были разработаны специфические соединения, получившие название **антимикотиков** (по аналогии с антибиотиками). Разработка этих препаратов на первом этапе сводится к поиску соединений, воздействующих на те составляющие метаболизма грибов, которые отличают их от человека.

На сегодняшний день в клетках грибов выявлено лишь 4 «мишени», специфическое воздействие на которые подавляет развитие грибка, не нанося аналогичный вред человеку – *клеточная стенка, цитоплазматическая мембрана, цитоскелет* и *полимеразы нуклеиновых кислот* (рис. 3.1).

Клеточные стенки настоящих грибов состоят из *хитина* и β -1,3-гликана (см. разд. 1). Оба соединения в организме человека не синтезируются, поэтому субстанции, блокирующие синтез этих полисахаридов, могут быть нетоксичны для человека. К веществам, действующим подобным образом, относятся *полиоксины*, блокирующие синтез хитина, а также *эхинокандины*, препятствующие образованию β -1,3-гликана.

Цитоплазматическая мембрана грибов содержит *эргостерол* – специфический стероид, придающий текучесть липидному бислою (рис. 3.2). В клетках животных, включая человека, аналогичную функцию выполняет *холестерол* (холестерин), поэтому разрушение эргостерола или блокирование его синтеза и интеграции в мембраны безопасно для человека, но смертельно для грибов. На разрушении эргостерола основан механизм действия *полиенов*, на блокировании его синтеза – *азолов, аллиламинов* и *морфолинов*.

Цитоскелет грибов по своему составу практически не отличается от человеческого. Однако для грибов характерен интенсивный открытый рост с постоянным делением ядер, в то время как в организме человека активная пролиферация клеток происходит лишь в немногих тканях. Поэтому соединения, приводящие к дезинтеграции цитоскелета, для грибов значительно токсичнее, чем для зараженного человека, особенно при наружном применении. На данном ме-

ханизме основано действие *гризеофульвина* – это соединение блокирует митоз, нарушая сборку микротрубочек.

Метаболизм нуклеиновых кислот у грибов и животных отличается незначительно. Однако поскольку интенсивность деления ядра в клетках грибов несравнимо выше, воздействие на эти макромолекулы может быть использовано как средство жесткой противогрибковой терапии. Подобной активностью обладает *5-флуцитозин*, конкурентно блокирующий метаболизм пиримидинов.

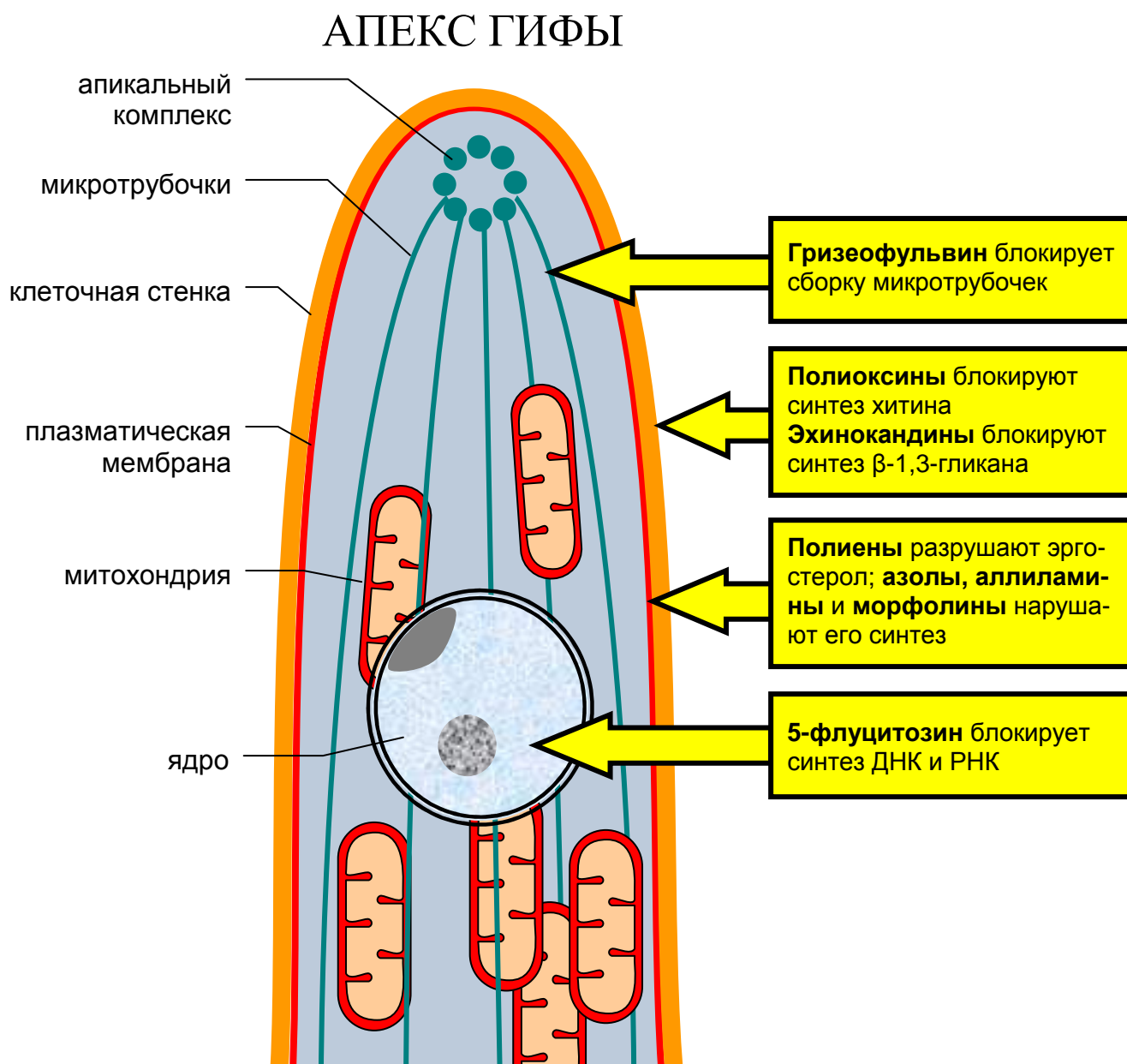


Рис. 3.1. Механизмы действия основных групп антимикотиков (ориг.)

Разнообразие веществ, обладающих антимикотическим действием, относительно невелико (в сравнении, к примеру, с антибиотиками). Дополнительно оно

уменьшается в связи с тем, что многие из них, не имея адресного воздействия на организм человека, тем не менее являются токсичными, либо образуют токсичные продукты распада. В общей сложности можно выделить 8 основных химических групп антимикотиков, допустимых к применению в медицине, причем некоторые из них представлены всего одним эффективным соединением (табл. 3.1).

Таблица 3.1. Классификация противогрибковых препаратов

ГРУППЫ	ОСНОВНЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ	МИШЕНЬ
Аллиламины	Ламизил, Нафтифин, Тербинафин	Скваленэпоксидаза
Азолы	Имидазолы: Бифоназол, Изоконазол, Кетоконазол, Клотримазол, Миконазол, Оксиконазол, Эконазол Триазолы: Итраконазол, Флуконазол	C ₁₄ -деметилаза
Гризеофульвины	Гризеофульвин	Тубулин
Морфолины	Аморолфин	D ₁₄ -редуктаза, D ₇ D ₈ -изомераза
Полиены	Амфотерицин В, Леворин, Нистатин, Натамицин	Эргостерол
Полиоксины	Никкомицин Z	Хитин-синтаза
Пиримидины	Флуцитозин	Синтез пиримидинов
Эхинокандины	Каспофунгин	β-1,3-D-глюкан-синтаза

Наибольшее распространение в современной медицинской практике получили препараты *антиэргостеролового* действия – *азолы, аллиламины, морфолины и полиены*. Все они имеют общую мишень – эргостерол клеточной мембраны грибов, – но воздействуют на нее по-разному (рис. 3.3).

Наиболее простой способ воздействия – разрушение эргостерола – присущ полиеновым антимикотикам. Так, представитель этой группы Амфотерицин В разрушает водородную связь, обеспечивающую закоривание молекулы эргостерола в липопротеиновое бислое, и, тем самым, нарушает интеграцию этого соединения в мембрану. Однако данная реакция ведет к образованию токсичных продуктов, поэтому более безопасным является не разрушение эргостерола, а блокирование его синтеза.

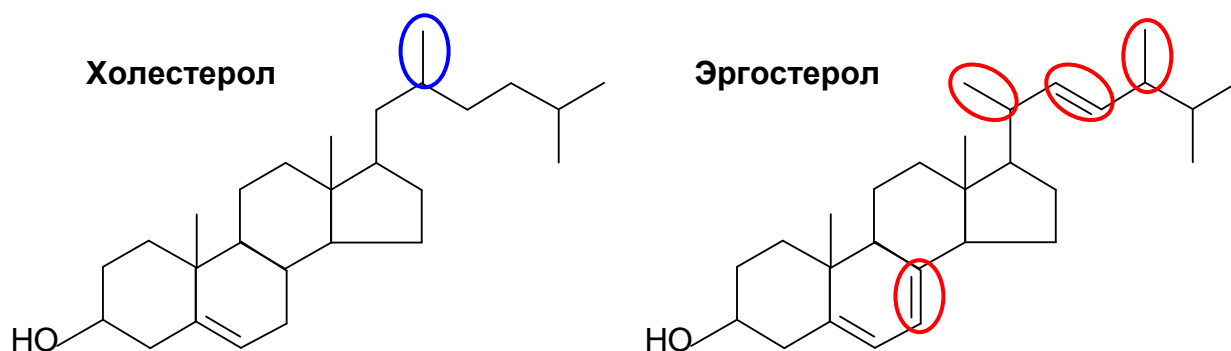


Рис. 3.2. Структура молекул мембранных стероидов – холестерина и эргостерола.

Образование эргостерола из исходного углеводорода сквалена проходит в несколько этапов (рис. 3.3). Реакцию эпексидирования сквалена катализирует фермент скваленоэпексидаза. Препараты из группы алиламинов и тиокарбаматов ингибируют этот фермент, что приводит к прекращению образования эргостерола и разрушению мембран грибной клетки. Аналогично, препараты из группы азолов ингибируют фермент C_{14} -деметилазу, катализирующую первый этап превращения ланостерола в фекостерол, а морфолины – D_{14} -редуктазу и D_7D_8 -изомеразу, катализирующие, соответственно, второй и четвертый этапы этого процесса.

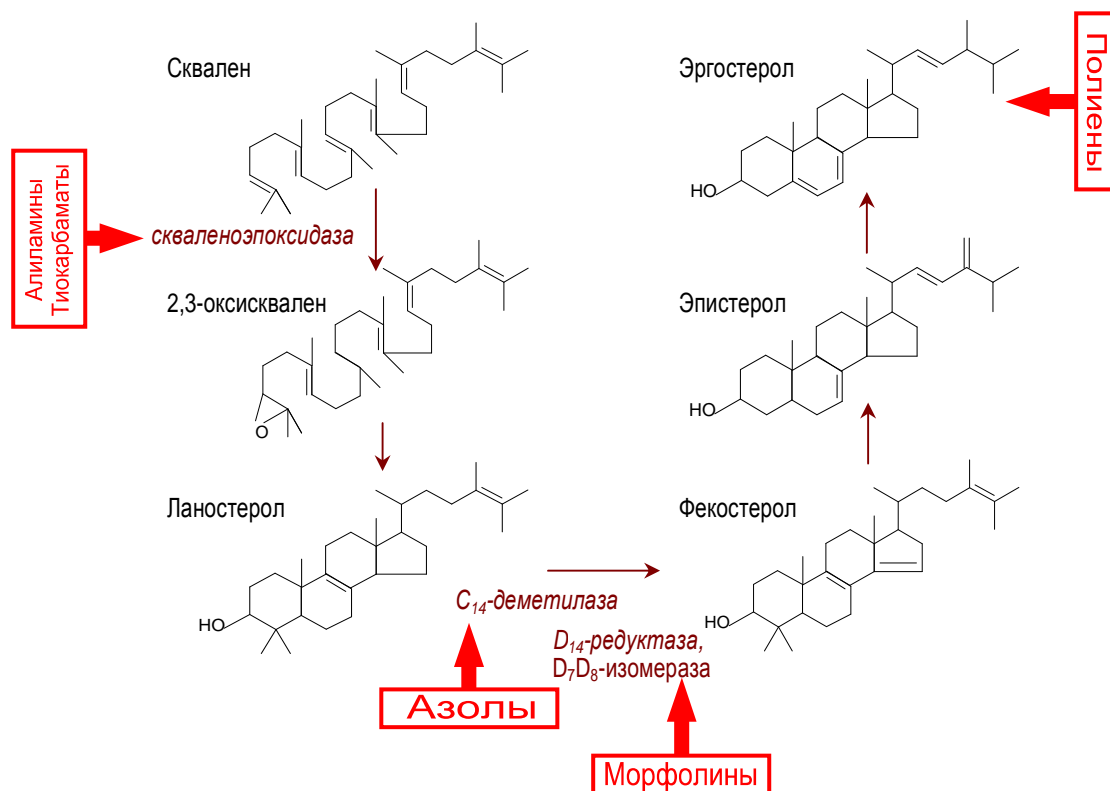


Рис. 3.3. Этапы синтеза эргостерола и ингибирующее влияние антимикотиков на этот процесс.

3.2. ПОЛИЕНЫ

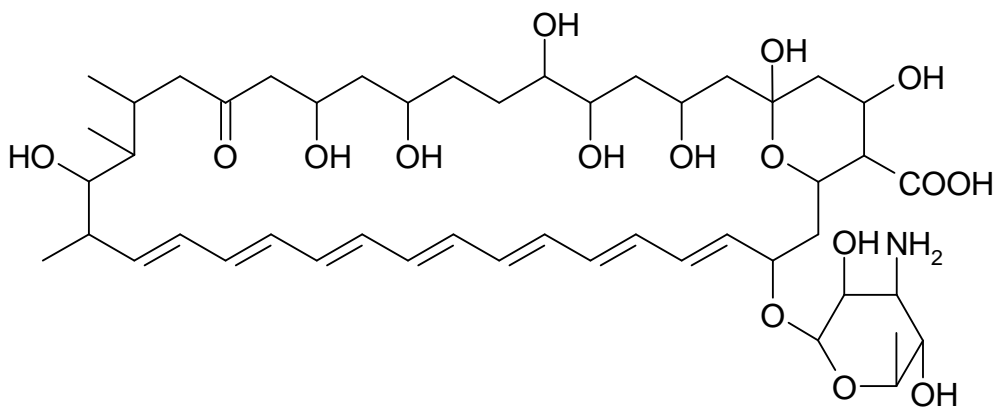
Полиеновые антимикотики – гликозилированные циклические производные полиненасыщенных жирных кислот. Эти вещества формируют комплексы с молекулой эргостерола, и, тем самым, нарушают текучесть плазматической мембраны клеток грибов, что приводит к увеличению ее проницаемости, утечке содержимого плазмы и, как следствие, к гибели клетки. Высокая специфичность действия полиенов обуславливает эффективность их применения для лечения микозов всех этиологических групп.

Полиены – единственные антимикотические препараты, которые формально причисляют к *антибиотикам*.

НИСТАТИН

Нистатин – первый известный медицине специфический антимикотик. Он был открыт Брауном и Хейзенем в 1949 г. в образцах почвы, содержащих актиномицеты *Streptomyces noursei*. С 1951 г. препарат используется в медицинской практике под своим названием, происходящим от аббревиатуры N-Y-State (штат Нью-Йорк).

Нистатин достаточно токсичен, поэтому не применяется системно. Он используется в составе мазей и кремов, а также принимается перорально, однако при этом практически не всасывается в ЖКТ.



Спектр активности: поскольку препарат не попадает в кровь, спектр его применения достаточно узок и ограничивается грибами рода *Candida*.

Показания: кандидозный вульвовагинит, кандидозы полости рта, пищевода, кишечника, кожи.

Дозировка: *взрослые* – внутрь 0,5-1 млн. ЕД каждые 6 ч. независимо от еды. При кандидозе полости рта и пищевода – рассасывать таблетки каждые 6-8 ч. после еды. При кандидозном вульвовагините – по 1-2 вагинальных таблетки на ночь. *Дети* – внутрь по 125-250 тыс. ЕД каждые 6 ч.

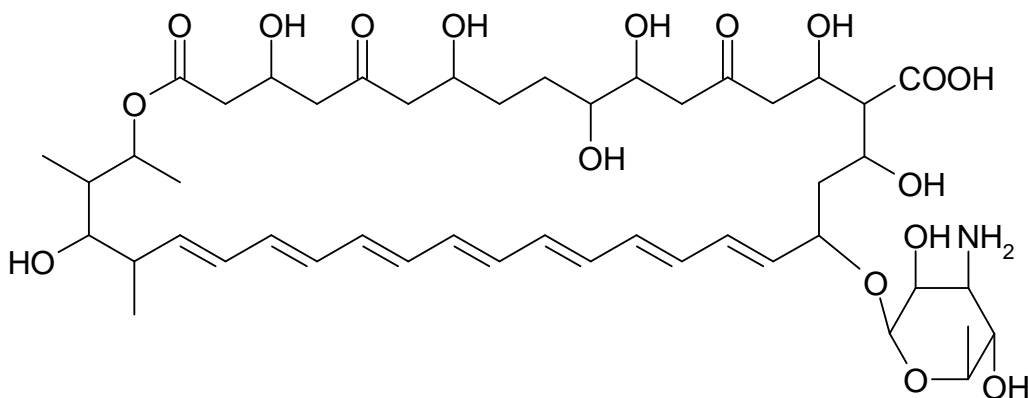
Побочные эффекты: диспептические расстройства, синдром Стивенса-Джонсона (в единичных случаях).

Формы выпуска: таблетки по 250 тыс ЕД и 500 тыс ЕД; вагинальные таблетки по 100 тыс ЕД; мазь, 100 тыс ЕД/1 г.

Особенности применения: Применение нистатина в целях профилактики одновременно с антибиотиками оказалось малоэффективным, так как, в случае развития дисбактериоза, вторичная грибковая инфекция может иметь не только кандидозную этиологию.

ЛЕВОРИН

Этот препарат сходен с нистатином по спектру активности, фармакокинетике и показаниям к применению. Предполагается, что в отдельных случаях он действует эффективнее нистатина.



Спектр активности: используется при местной терапии заболеваний, вызываемых грибами рода *Candida*.

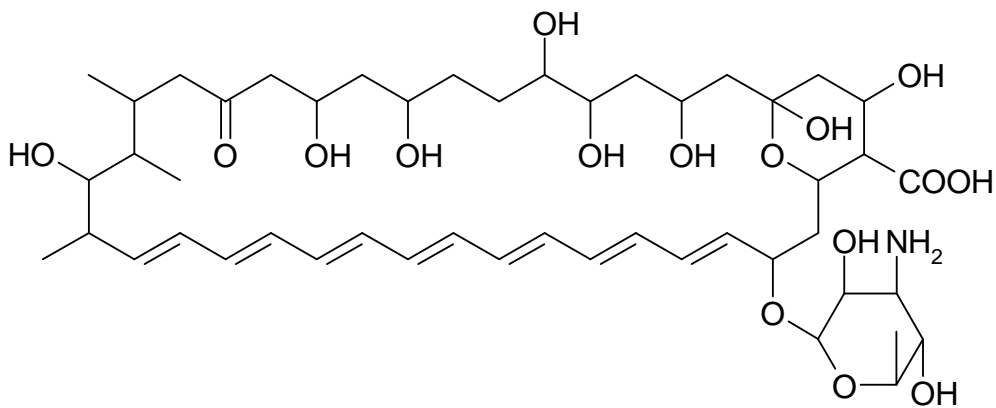
Показания: кандидозный вульвовагинит, кандидозы полости рта, пищевода, кишечника, кожи.

Дозировка: *взрослые* – внутрь – по 500 тыс ЕД каждые 8 ч. При кандидозе полости рта и пищевода – рассасывать таблетки каждые 8-12 ч. после еды. *Дети* – внутрь – до 6 лет: по 20-25 тыс ЕД/кг каждые 8-12 ч, старше 6 лет: 250 тыс ЕД каждые 8-12 ч. *Защечно* – 3-10 лет: 1/4 таблетки каждые 8 ч, 10-15 лет: 1/2 таблетки каждые 8 ч.

Формы выпуска: таблетки по 500 тыс ЕД; мазь, 500 тыс ЕД/1 г.

АМФОТЕРИЦИН В

Амфотерицин В был выделен В. Голдом с сотр. в 1953 г. из актиномицета *Streptomyces nodosus*. В настоящее время он является единственным полиеновым антимикотиком, предназначенным для внутривенного введения, что обуславливает его эффективность против широкого спектра грибных (а также протозойных) патогенов, включая возбудителей системных и оппортунистических микозов.



Торговое название: «Фунгизон».

Спектр активности: *Aspergillus spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Mucor spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporotrix schenckii*. Эффективен против большинства видов рода *Candida*, исключая *C. lusitanae*. Не эффективен против дерматомицетов, *Fusarium spp.*, *Trichosporon spp.* и *Pseudoallescheria boydii*.

Используется против простейших *Leishmania* и *Entamoeba*.

Показания к применению: тяжёлые формы системных микозов: кандидоз, аспергиллез, бластомикоз, кокцидиоидомикоз, криптококкоз, гистоплазмоз, споротрихоз, мукомикоз. Протозойные инфекции: висцеральный и слизистокожный лейшманиоз.

Побочные реакции: аллергические реакции, диспептические расстройства, лихорадка, озноб, гипотония, нейротоксические эффекты (парезы, тремор, судороги), нефротоксичность, электролитные расстройства (гипокалиемия, гипомagneмия), гематотоксичность (анемия), местнораздражающее действие (флебиты).

В связи с высокой токсичностью препарата и значительной частотой побочных эффектов необходимо тщательное наблюдение пациентов, принимающих амфотерицин В. Требуется постоянный контроль картины крови, уровня электролитов, функции печени и почек. Желательно исключить нефротоксичные препараты и цитостатики. Для компенсации нежелательных эффектов назначаются анальгетики (парацетамол, ибупрофен) и антигистаминные препараты (димедрол).

Противопоказания: нарушения функции печени и почек, сахарный диабет.

Дозировка: взрослые и дети – тест-доза 1 мг в 20 мл 5% глюкозы внутривенно капельно в течение 1 ч. Лечебная доза – 0,7-1,5 мг/кг/сут. (в среднем 1 мг/кг/сут.) разводится в 400 мл 5% глюкозы, вводится внутривенно капельно со скоростью 0,2-0,4 мг/кг/ч (при массе тела около 70 кг – 50-100 мг в течение 6 ч); при лейшманиозе – 0,5-1,0 мг/кг через день в течение 8 недель или до курсовой дозы 1,5-2,0 г. Риск нежелательных реакций, включая нефротоксичность, значительно снижается при постоянном внутривенном введении.

Форма выпуска: флаконы по 0,05 г порошка для приготовления раствора для инфузий с приложением растворителя (5% глюкоза); мазь, 3%.

ЛИПИД-АССОЦИИРОВАННЫЙ АМФОТЕРИЦИН В

Торговые названия: «Амбизом», «Абелсет», «Амфотек», «Амфоцил».

Липид-ассоциированные формы амфотерицина В (коллоидные, липосомальные и др.) были разработаны для уменьшения токсичности данного препарата. Молекулы амфотерицина, встроенные в мембраны липосом, интактны по отношению к тканям человека и высвобождаются только при контакте с грибной клеткой.

Спектр активности и показания: те же, что и у стандартного амфотерицина В.

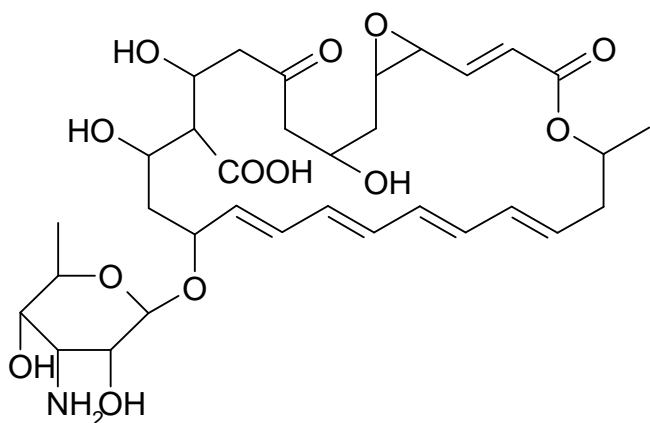
Побочные реакции: препарат практически не проникает в паренхиму почек, поэтому имеет более низкую нефротоксичность (показан прежде всего пациентам с нарушением функции почек); реже вызывает лихорадку, озноб, гипотензию, анемию; не требует введения тест-дозы.

Дозировка: взрослые и дети – внутривенно капельно – 1-3 мг/кг/сут. в течение 0,5-1 ч.

Форма выпуска: флаконы по 0,05 г порошка для приготовления инфузионного раствора.

НАТАМИЦИН

Аналог нистатина, отличающийся несколько более широким спектром активности. Принимается местно, в составе мазей и кремов, а также перорально, однако при этом практически не всасывается в ЖКТ.



Торговые названия: «Пимафуцин», «Пимафукорт» (комбинированный препарат).

Спектр активности: *Candida spp.*, *Fusarium spp.* Используется против простейших *Trichomonas*.

Показания к применению: кандидозный и трихомонадный вульвовагинит, кандидоз полости носа и рта, кандидоз кишечника, кандидоз кожи, кандидозный баланопостит, глазные грибковые инфекции – конъюнктивит, блефарит, кератит (кандидозной или фузариозной природы).

Дозировка: *взрослые* – внутрь по 0,1 г каждые 6 ч. При оральной кандидозе – обрабатывать пораженные участки 1-2 мл суспензии 4-6 раз в день. При вульвовагините – по 1 вагинальной свече на ночь. *Дети* – внутрь – по 0,1 г каждые 12 ч. При оральной кандидозе – 0,5 мл суспензии для обработки слизистой.

Форма выпуска: таблетки по 0,1 г; вагинальные свечи по 0,1 г; крем, 2%; суспензия, 2,5%; глазная мазь, 1%; глазная суспензия, 5%.

Входит в состав комбинированного препарата «Пимафукорт»: мазь и крем содержат: натамицин 10 мг, неомицин 3,5 мг, гидрокортизон-17-бутират 10 мг; лосьон – натамицин 10 мг, неомицин 1,75 мг, гидрокортизон-17-бутират 5 мг. Применяются при дерматозах бактериально-грибковой этиологии.

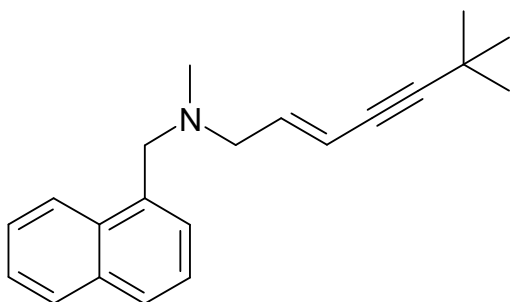
3.3. АЛЛИЛАМИНЫ

Аллиламины являются производными нафталина. Это – синтетические ингибиторы фермента скваленэпоксидазы, который совместно со скваленциклазой переводит сквален в ланостерол (см. рис. 3.3).

Данная группа включает два препарата – тербинафин, применяемый внутрь и местно, и нафтифин для местного применения. Несмотря на довольно широкий спектр активности, аллиламины не используются для лечения системных микозов, поскольку при приеме внутрь они не достигают эффективной концентрации в пораженных тканях. В связи с этим, аллиламины используются главным образом при дерматомикозах и онихомикозах.

ТЕРБИНАФИН

Популярный противогрибковый препарат для лечения дерматомикозов и онихомикозов, для которых в настоящее время считается препаратом выбора.



Торговые названия: «Ламизил», «Ламикон», «Бинафин», «Экзифин», «Терби-зил».

Спектр активности: дерматомицеты, *Candida* spp., *Malassezia furfur*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix schenckii*.

Препарат подавляет развитие бактерий *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Propionibacterium acnes*, однако в клинике это свойство в настоящее время не используется.

Показания к применению: дерматомикозы стоп, кистей, паховых областей, волосистой части головы; онихомикозы; разноцветный лишай.

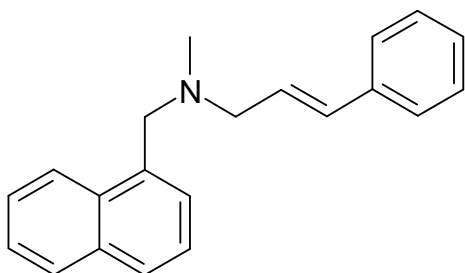
Побочные реакции: диспептические расстройства, изменения вкуса, головные боли, кожные реакции: раздражение, жжение, зуд.

Дозировка: *взрослые* – внутрь – по 0,25 г/сут. в один прием в течение 2-6 недель, при онихомикозах – 1,5-3 месяца. При клиренсе креатинина меньше 50 мл/мин и при тяжелых нарушениях функции печени доза снижается в 2 раза. Местно – 2 раза в сутки в течение 1-4 недель. *Дети старше 2 лет* – внутрь: при массе тела меньше 20 кг – 0,0625 г/сут., 20-40 кг – 0,125 г/сут., более 40 кг – 0,25 г/сут. в один прием.

Форма выпуска: таблетки по 0,125 г и 0,25 г; крем, 1%; спрей, 1%; раствор, 1%.

НАФТИФИН

Близкое к тербинафину противогрибковое средство для местного применения.



Торговое название: «Экзодерил».

Спектр активности: дерматомицеты, *Malassezia furfur*, *Aspergillus* spp.

Обладает антибактериальной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, которые часто встречаются в сочетании с грибковыми поражениями. Оказывает также противовоспалительное действие, которое способствует быстрому исчезновению симптомов воспаления, в особенности зуда.

Показания к применению: грибковые инфекции кожи и кожных складок, онихомикоз, кандидоз кожи, орубевидный лишай, микозы с вторичной бактериальной инфекцией. Нафтифин особенно эффективен при лечении микозов волосистых частей тела, а также при явлениях гиперкератоза.

Побочные реакции: возможны сухость кожи, гиперемия и ощущение жжения в месте нанесения препарата. Побочные эффекты носят обратимый характер и не требуют отмены терапии.

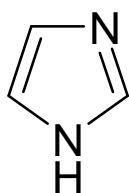
Дозировка: наносят 1 раз в сутки на пораженную поверхность кожи или ногтей и соседние с ними участки после их предварительного очищения и просушивания. Длительность лечения при дерматомикозах – 2–4 нед., при кандидозе кожи – 4 нед., при онихомикозах — до 6 мес. с нанесением препарата 2 раза в сутки. Для предотвращения рецидивов инфекции следует продолжать терапию в течение не менее 2 нед. после достижения клинического излечения.

Форма выпуска: крем (10 мг/мл).

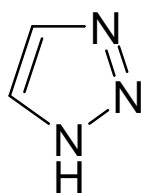
3.4. АЗОЛЫ: ИМИДАЗОЛЫ

Азолы – вещества, в состав которых входит пятичленный азотсодержащий гетероцикл. В составе *имидазольного* цикла атомов азота два, в составе *триазольного* – три (рис. 3.4). Кроме вышеназванных группировок, в состав молекул азольных препаратов входят бензольные, циклогексановые и, реже, пиразиновые (кетоназол, итраконазол) группировки, а также атомы галогенов – хлора (клотримазол, миконазол) или фтора (флуконазол).

Азолы являются ингибиторами фермента C_{14} -деметилазы, обеспечивающего первый этап превращения ланостерола в фекостерол (см. рис. 3.3).



имидазол



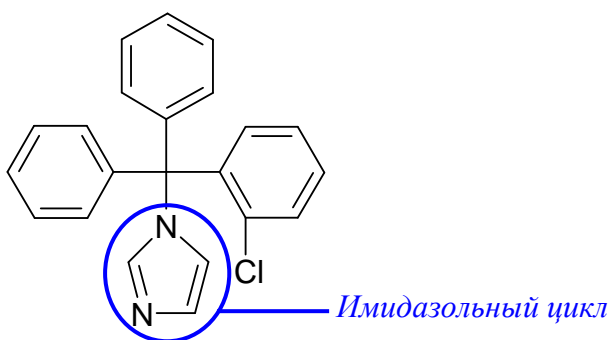
триазол

Рис. 3.4. Варианты азольных циклов.

Имидазольные препараты применяются в основном местно, и лишь кетоназол – также перорально. Между препаратами для местного применения (клотримазол, миконазол, оксиконазол, эконазол и др.) нет принципиальных различий по эффективности и спектру воздействия на патогенные грибы.

КЛОТРИМАЗОЛ

Популярное противогрибковое средство для местного применения, являющееся препаратом выбора при лечении кандидоза слизистых оболочек. Был открыт в 1969 г.



Торговые названия: «Кандибене», «Амиклон», «Имидил», «Кандид», «Кандизол», «Канестен», «Канизон», «Фунгинал», «Фунгицип».

Спектр активности: *Candida* spp., дерматомицеты.

Препарат также активен против бактерий – *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Bacteroides* spp., а также против трихомонад, однако эти свойства пока не используются в клинической практике.

Показания к применению: кандидозный вульвовагинит, кандидоз кожи и слизистых оболочек дерматомикозы (трихофития, микроспория, эпидермофития), онихомикозы.

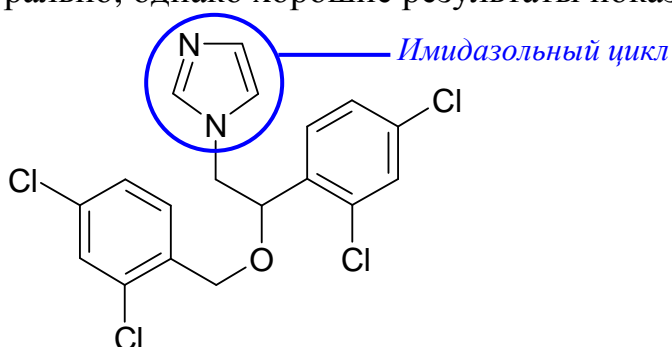
Побочные реакции: может вызывать легкую эритему, жжение, зуд, сыпь.

Форма выпуска: крем, 1%; раствор, 1%; вагинальные таблетки по 0,1 г.

Входит в состав комбинированного препарата «Тридерм» – мазь и крем: клотримазол 1%, гентамицин 0,1%, бетаметазон 0,05%. Применяется при дерматитах, осложненных вторичной инфекцией, и эпидермофитии стоп.

МИКОНАЗОЛ

Препарат для местного применения, по спектру активности близкий к клотримазолу. Также был открыт в 1969 г. и первоначально назначался перорально, однако хорошие результаты показал только при наружном применении.



Торговое название: «Микозолон», «Клион-Д» (комбинированные препараты).

Спектр активности: *Candida* spp., в меньшей степени дерматомицеты.

Показания к применению: кандидозный вульвовагинит, бактериальный вагиноз; поражения кожи смешанной грибково-бактериальной этиологии, сопровождающихся выраженным воспалением и зудом.

Форма выпуска: Микозолон – мазь: в 1 г – 20 мг миконазола и 2,5 мг преднизолона. «Клион-Д» – вагинальные таблетки: миконазол 0,1 г, метронидазол 0,1 г.

ОКСИКОНАЗОЛ

Препарат для местного применения, близкий по спектру активности к клотримазолу.

Торговое название: «Мифунгар».

Спектр активности: *Candida* spp., а также дерматомицеты.

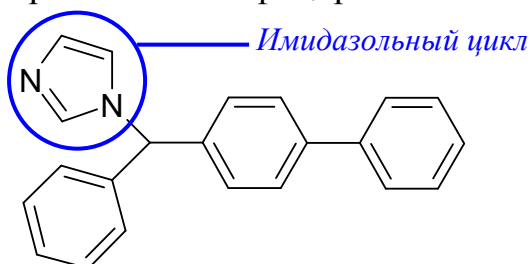
Показания к применению: кандидоз кожи, дерматомикозы (трихофития, микроспория, эпидермофития), онихомикозы.

Побочные реакции: иногда вызывает эритему, жжение, покалывание, зуд в месте применения.

Форма выпуска: крем, 1%.

БИФОНАЗОЛ

Препарат для местного применения, широкого спектра активности. Хорошо проникает в инфицированные слои кожи и длительно там сохраняется.



Торговое название: «Микоспор».

Спектр активности: эффективен против *Malassezia furfur*, *Candida* spp., дерматомицетов и плесневых грибов. Кроме того, бифоназол используется для подавления развития бактерии *Corynebacterium minutissimum* – возбудителя эритразмы.

Показания к применению: дерматомикозы (трихофития, микроспория, эпидермофития), онихомикозы, кандидоз кожи, разноцветный лишай, эритразма. При вагинальном кандидозе препарат не применяется.

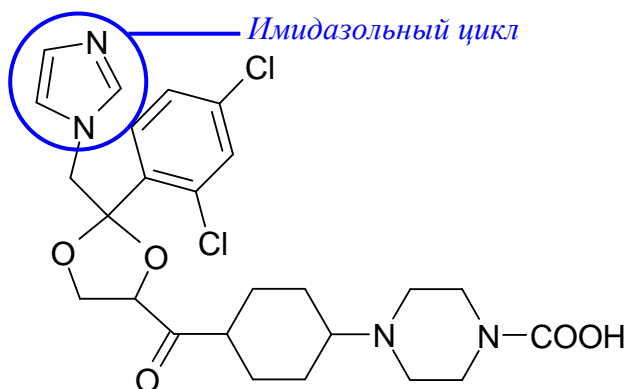
Побочные реакции: может вызывать местные кожные реакции (покраснение, шелушение и др.).

Дозировка: применяется местно, 1 раз в день, лучше перед сном.

Форма выпуска: крем, 1%; гель, 1%; раствор, 1%; крем в наборе для лечения онихомикоза (с добавлением мочевины); пудра.

КЕТОКОНАЗОЛ

Кетоконазол, открытый в 1978 г., обладает очень широким спектром активности, и эффективен против практически всех грибных патогенов, кроме аспергиллов и мукоров. Это – единственный имидазол, применяемый перорально. Основным недостатком кетоконазола является его гепатотоксичность и способность вызывать гормональные расстройства, такие как снижение уровня тестостерона и синтеза АКТГ.



Торговые названия: «Низорал», «Ветозорал», «Ливарол», «Микозорал», «Микокет», «Ороназол», «Себозол», «Фунгинок», «Фунгистаб».

Спектр активности: *Blastomyces dermatitidis*, *Candida* spp., *Histoplasma capsulatum*, *Malassezia furfur*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Pseudoallescheria boydii*, дерматомицеты.

Показания к применению: системные микозы (бластомикоз, паракокцидиоидомикоз, гистоплазмоз у пациентов с сохраненным иммунитетом), псевдаллергический синусит и эндофтальмит (препарат выбора), хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек, хронический резистентный кандидозный вульвовагинит, себорейный дерматит (препарат выбора – в виде шампуня).

Побочные реакции: поражение печени, вплоть до развития фатального гепатита; диспептические расстройства; нейротоксические эффекты (головная боль, сонливость); нарушение биосинтеза стероидных гормонов, приводящее к гинекомастии, олигоспермии и импотенции (антиандрогенное действие).

Дозировка: *взрослые* – внутрь 0,4 г один раз в сутки во время еды в течение 6-12 месяцев; при кандидозном вульвовагините – по 0,4 г/сут. в течение 5 дней.

Дети: внутрь – 3 мг/кг/сут. в 1 прием.

Форма выпуска: таблетки по 0,2 г; шампунь, 2%.

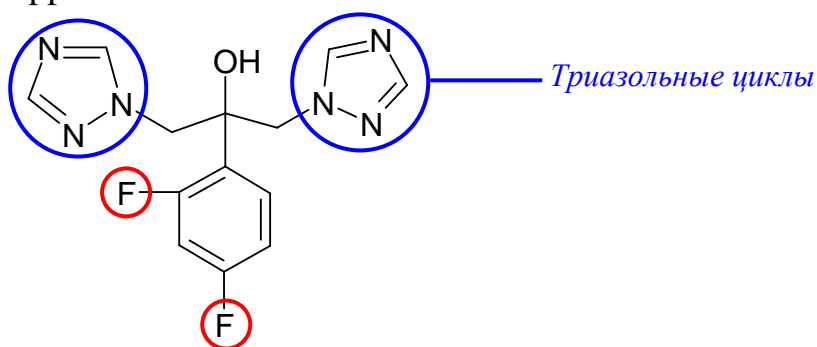
3.5. АЗОЛЫ: ТРИАЗОЛЫ

Триазолы – антимикотики нового поколения. Они значительно менее токсичны, чем имидазолы, и поэтому могут применяться системно. Это существенно расширяет спектр их активности, позволяя применять в качестве препаратов выбора при системных и подкожных микозах, тяжелых оппортунистических инфекциях, кандидозах и малассезиозах тяжелого течения.

ФЛУКОНАЗОЛ

Флуконазол был открыт в 1981 г. Это – метаболически стабильный, водорастворимый препарат, который слабо связывается с белками плазмы крови. Препарат активен как при приеме внутрь, так и внутривенно, и эти два пути имеют идентичную фармакокинетику. Флуконазол уникален среди известных антифунгальных агентов тем, что он выводится через почки преимущественно в неизменном виде (69-90%)

Флуконазол хорошо переносится, имеет очень низкий уровень побочных эффектов и широкий спектр противогрибковой активности, исключая *Aspergillus* spp.



Торговые названия: «Дифлазон», «Дифлюзол», «Дифлюкан», «Медофлюкон», «Микомакс», «Микосист», «Микофлюкан», «Нофунг», «Проканазол», «Флузол», «Флукозан», «Флукозид», «Флуконорм», «Флунол», «Флюкостат», «Форкан», «Фунзол», «Фуцис», «Цискан».

Спектр активности: препарат наиболее активен против трех видов рода *Candida* (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*), а также *Cryptococcus neoformans* и *Coccidioides immitis*, в меньшей степени – против дерматомицетов, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*.

Резистентность к флуконазолу часто отмечается у *Candida glabrata* и *C. krusei*.

Показания к применению: системный кандидоз (менингит, перитонит, сепсис, пневмония и др.), вызванный *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*; кандидозный вульвовагинит; кандидозный цистит; местный кандидоз (пищевода, кожи, слизистой рта и глотки); криптококковый менингит у пациентов с ВИЧ-инфекцией; дерматомикозы.

Побочные реакции: диспептические расстройства, повышение уровня аминотрансфераз, кожная сыпь. В последнем случае необходимо прекратить прием.

Дозировка: *взрослые* – при кандидозе кожи и слизистых – перорально или внутривенно капельно 0,1 г/сут. в одно введение (в первые сутки можно вводить 0,2 г) в течение 7-14 дней (иногда до 1 месяца). При кандидозном цистите – внутрь в 1-й день 0,2 г, далее по 0,1 г/сут. в течение 4 дней. При криптококкозе и системном кандидозе – внутривенно капельно в 1-й день – 0,4 г, в последующие дни по 0,2 г, при стабилизации состояния – внутрь по 0,1-0,2 г/сут., курс 6-12 месяцев. При дерматомицетах – внутрь 0,05 г/сут. в течение 4-6 недель. При кандидозном вульвовагините – внутрь 0,15 г однократно (так наз. «пульс-терапия»).

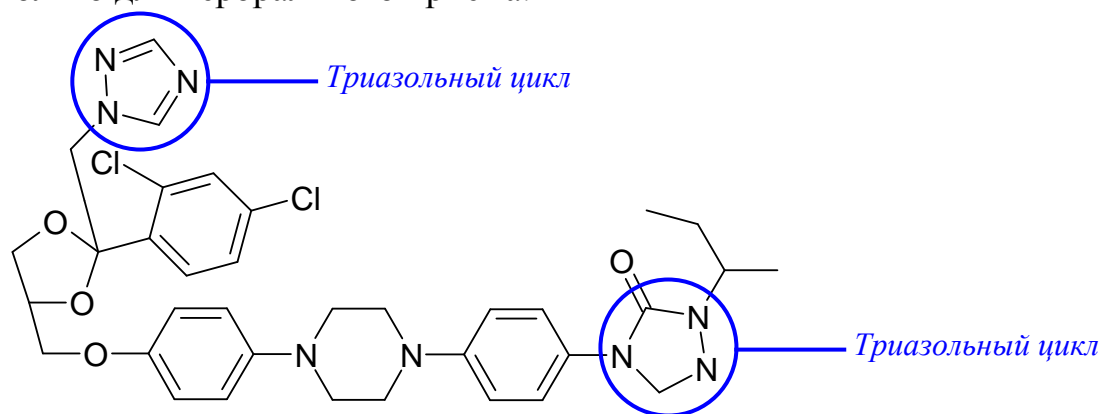
Дети – при системном кандидозе и криптококкозе – внутрь или внутривенно капельно 3-6 мг/кг/сут. в одно введение. При кандидозе кожи и слизистых – внутрь или внутривенно капельно 1-2 мг/кг/сут.

Форма выпуска: капсулы по 0,05 г, 0,1 г, 0,15 г и 0,2 г; флаконы с раствором по 0,05 г, 0,1 г и 0,2 г.

ИТРАКОНАЗОЛ

Итраконазол был открыт в 1986 году. Это – современный противогрибковый препарат с несколько отличным от флуконазола спектром действия. Наиболее важной его особенностью является эффективность против аспергиллов, на которые не действует флуконазол.

Итраконазол плохо растворим в воде, поэтому в настоящее время выпускается только для перорального приема.



Торговые названия: «Ирунин», «Итразол», «Миконихол», «Орунгал», «Орунгамин», «Орунит», «Румикоз».

Спектр активности: *Asprgillus* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Candida* spp. (наиболее чувствительны *C. albicans*, наименее – *C. glabrata* и *C. krusei*), *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Pseudoallescheria boydii*, *Malassezia furfur*, дерматомицеты.

Побочные реакции: головные боли, диспептические расстройства. При применении в высоких дозах (более 0,4-0,6 г/сут.) возможны водно-электролитные

нарушения (гипокалиемия, отеки), артериальная гипертензия, надпочечниковая недостаточность.

Ингибируя микросомальные ферменты печени (цитохром P₄₅₀), итраконазол нарушает печеночный метаболизм и тем самым увеличивает концентрацию в крови многих препаратов: непрямых антикоагулянтов, пероральных антидиабетических препаратов, циклоспорина, дигоксина и др. Поэтому этот препарат нельзя сочетать с цизапридом, терфенадином и астемизолом. Антациды, холиноблокаторы, H₂-блокаторы и ингибиторы протонного насоса, снижая кислотность в желудке, ухудшают всасывание итраконазола и примерно в 2 раза снижают его концентрацию в плазме. Индукторы микросомальных ферментов печени (рифампицин, фенobarбитал и др.) уменьшают концентрацию итраконазола в крови.

Показания к применению: тяжелые системные и местные микозы: аспергиллез (легочный и внелегочный, особенно при резистентности или плохой переносимости амфотерицина В), споротрихоз (препарат выбора), бластомикоз, гистоплазмоз; кандидоз (кроме вызванного *C. glabrata* и *C. krusei*), криптококкоз (но не криптококковый менингит!), кокцидиоидомикоз, паракокцидиоидомикоз, разноцветный лишай, дерматомицетозы (включая тяжёлые поражения кистей, стоп), онихомикозы.

Итраконазол нельзя применять при церебральных микозах, так как он не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Дозировка: *взрослые* – при кандидозе слизистой рта и глотки – 0,1-0,2 г/сут. в 1-2 приёма в течение 15 дней. При кандидозном вульвовагините – по 0,2 г каждые 12 ч. (1 день) или по 0,2 г ежедневно в течение 3 дней. При дерматомицетозах – по 0,1 г/сут. в течение 30 дней или по 0,2 г каждые 12 ч. в течение 7 дней. При онихомикозах – по 0,2 г/сут. в течение 3 месяцев; альтернативный режим – по 0,2 г каждые 12 ч. в течение 7 дней в месяц. Курс повторяется в течение двух (при поражении пальцев рук) или трех (при поражении пальцев ног) последовательных месяцев. При разноцветном лишае – по 0,2 г/сут. в течение 7 дней. При системных микозах – 0,1-0,2 г каждые 12 ч. в течение 6-12 месяцев (у больных с ВИЧ-инфекцией – пожизненно), при угрожающих жизни состояниях используют дозу насыщения – по 0,2 г каждые 8 ч. в течение 3 дней.

Форма выпуска: капсулы по 0,1 г; раствор для приёма внутрь, 100 мг/10 мл; раствор для инъекций в ампулах, 10 мг/мл.

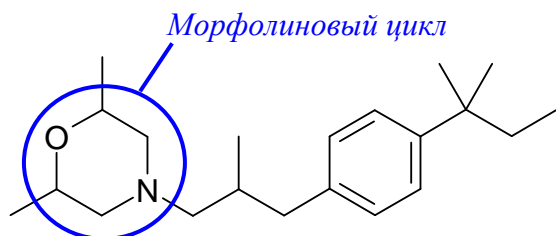
3.6. МОРФОЛИНЫ

Морфолиновые антимикотики – производные гетероциклического соединения морфолина, шестичленный цикл которого включает атомы азота и кислорода. Их антимикотическая активность основана на блокировании двух ферментов, D₁₄-редуктазы и D₇D₈-изомеразы, катализирующих превращение ланостерола в фекостерол. Морфолины широко применяются в сельском хозяйстве для борьбы

с грибами, паразитирующими на растениях, и лишь один препарат этого ряда, аморолфин, используется в медицине.

АМОРОЛФИН

Сравнительно новый препарат, эффективный *in vitro* против большинства патогенных грибов, однако в настоящее время используемый лишь для наружной терапии онихомикозов и дерматомикозов.



Торговое название: «Лоцерил».

Спектр активности: *in vitro* аморолфин высокоэффективен в отношении дрожжевых грибов (*Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia furfur*), дерматомицетов, плесневых грибов (*Alternaria spp.*, *Cladosporium spp.*, *Fonsecaea pedrosii*, *Scopuluriopsis spp.*, *Wangiella*), диморфных грибов (*Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix schenckii*).

In vitro и *in vivo* аморолфин обладает аддитивным и даже синергическим действием с несколькими противогрибковыми препаратами, включая кетоконазол, итраконазол, тербинафин, гризеофульвин.

Показания к применению: онихомикозы, вызванные дерматомицетами, дрожжевыми и плесневыми грибами: микозы стоп, межпальцевые микозы, паховые микозы, микоз гладкой кожи и кистей рук, разноцветный лишай, кандидоз кожи.

Дозировка: нанесение препарата на пораженные участки один или два раза в неделю. Поскольку до настоящего времени клинические данные по применению у детей отсутствуют, препарат не следует назначать детям раннего возраста и новорожденным.

Формы выпуска: лак для ногтей, раствор для наружного применения 5% (флаконы темного стекла) – 2,5 или 5 мл, в комплекте с лопаточками пластиковыми – 10 шт., тампонами – 30 шт. и пилками – 30 шт.

3.7. ПИРИМИДИНЫ

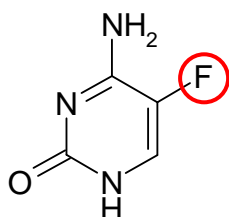
Пиримидиновые антимикотики представляют собой крайне узкую группу соединений, представленную на настоящий момент лишь одним признанным препаратом – 5-фторцитозин, более известным как флуцитозин. Это соединение, как следует из его названия, является фторпроизводным азотистого основания цитозина, которое входит в состав ДНК и РНК всех живых организмов.

Молекула флуцитозина способна связываться с многими ферментами пиримидинового метаболизма, и блокировать их активный центр. Тем самым, она подавляет рост и деление клеток, приводя их, в конечном счете, к гибели. Грибы поражаются флуцитозином в силу интенсивности их ростовых процессов, однако для организма человека это вещество также достаточно токсично и вызывает серьезные побочные эффекты. В связи с этим, в современной практике применение флуцитозина весьма ограничено.

5-ФТОРЦИТОЗИН

5-фторцитозин был направленно синтезирован в 1957 году для лечения лейкемии, однако в связи с отсутствием цитотоксичности его не использовали для этих целей. Антифунгальная активность 5-фторцитозина была открыта позднее и впервые доказана в 1963 г. на экспериментальных моделях кандидоза.

Используется при тяжелых системных микозах, как правило, в сочетании с амфотерицином В, так как при монотерапии этим препаратом у кандид и криптококков быстро развивается резистентность. В последнее время триазольные препараты практически полностью вытеснили флуцитозин.



Торговые названия: «Флуцитозин», «Анкотил»

Спектр активности: *Candida* spp. (включая виды, устойчивые к флуконазолу), *Aspergillus* spp., *Cryptococcus. neoformans*, возбудители хромобластомикозов.

Показания к применению: монотерапия – хромобластомикозы (препарат выбора); кандидозный цистит. В сочетании с амфотерицином В – тяжёлый системный кандидоз, криптококковый менингит, резистентный к монотерапии аспергиллез, грибковый эндокардит.

Побочные реакции: диспептические расстройства, иногда тяжёлый энтероколит; нейротоксические эффекты – головная боль, головокружение, заторможенность, галлюцинации, судороги; гематотоксичность – лейкопения, тромбоцитопения (чаще при сочетании с амфотерицином В и при нарушении функции почек); гепатотоксичность (вплоть до тяжелых поражений печени). Описано развитие агранулоцитоза и фатальной апластической анемии.

Флуцитозин следует с осторожностью применять у пациентов с нарушениями функций печени и почек, а также с цитопениями.

Дозировка: взрослые и дети – внутрь и внутривенно – 100-200 мг/кг/сут. в 4 приёма.

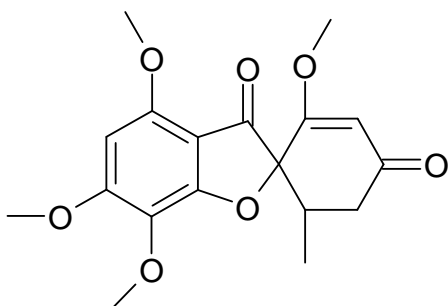
Форма выпуска: капсулы по 0,5 г; раствор, 10 мг/мл.

3.8. ГРИЗЕОФУЛЬВИН

Гризеофульвин – единственный широко используемый представитель группы хлорпроизводных триптофана, обладающих антимикотической активностью. Противогрибковый эффект гризеофульвина обусловлен его блокирующим влиянием на полимеризацию молекул тубулина в гифах грибов. Грибы более чувствительны к гризеофульвину, чем организм человека, поскольку ростовые процессы в их клетках происходят намного интенсивнее.

ГРИЗЕОФУЛЬВИН

Классический антимикотический препарат, полученный из сапротрофных грибов *Penicillium griseofulvum*. В настоящее время его применение ограничено случаями, когда местная терапия дерматомикозов оказывается неэффективной.



Торговые названия: «Фульцин», «Гризовин».

Спектр активности: препарат обладает очень узким спектром активности и действует только на грибы-дерматомицеты, в особенности на *Epidermophyton floccosum*. При кандидозе и системных микозах неэффективен.

Показания к применению: дерматомикозы стоп, кистей, кожи головы, волос при неэффективности местной терапии; онихомикозы.

Препарат противопоказан при беременности, тяжёлых поражениях печени, системной красной волчанке.

Побочные реакции: диспептические расстройства; нейротоксические эффекты (головная боль, головокружение), фотосенсибилизация, перекрестная аллергия с пенициллинами.

Гризеофульвин является индуктором микросомальных ферментов печени, поэтому ускоряет метаболизм непрямых антикоагулянтов, оральных контрацептивов, пероральных антидиабетических препаратов, теофиллина. Усиливает действие алкоголя.

Дозировка: *взрослые* – внутрь по 0,25-0,5 г каждые 12 ч, при поражении кожи и волос в течение 2-6 недель, при поражении ногтей – 6-12 месяцев. *Дети* – внутрь 10 мг/кг/сут. в 1-2 приёма.

Форма выпуска: таблетки по 0,125 г и 0,5 г; суспензия 125 мг/5 мл.

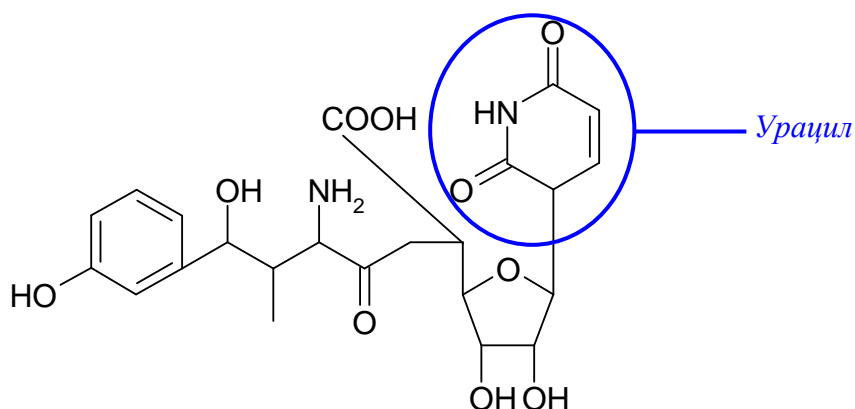
3.9. ПОЛИОКСИНЫ

Полиоксины являются производными дефосорилированных урациловых нуклеотидов. Их антимикотическое действие основано на блокировании активного центра грибного фермента *хитин-синтазы*, обусловленном сходством нуклеозидной части его молекулы со структурой субстрата фермента – УДФ-К-ацетилглюкозамина. Производителями полиоксинов являются актиномицеты семейства *Streptomycetaceae*.

Полиоксины применяются для борьбы с грибами не только (и не столько) в медицине, сколько в сельскохозяйственной практике. Использование этих соединений в качестве лекарственных субстанций в последнее время ограничено, поскольку они достаточно токсичны.

НИККОМИЦИН Z

Никкомицин – один из немногих полиоксинов, применяемых в современной медицинской практике. Его использование особенно эффективно при борьбе с эндемичными микозами.



Спектр активности: эффективен против диморфных грибов *Coccidioides immitis* и *Blastomyces dermatitidis*, умеренно активен *in vitro* против *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* и *Histoplasma capsulatum*. Синергическую активность *in vitro* наблюдали при комбинации никкомицина с флуконазолом или итраконазолом против *Candida spp.*, *C. neoformans* и *Aspergillus fumigatus* и *in vivo* – против *H. capsulatum*.

Показания: эндемические микозы: бластомикоз и кокцидиоидоз.

Дозировка: принимают перорально, 1-3 табл./сут., совместно с флуконазолом и итраконазолом.

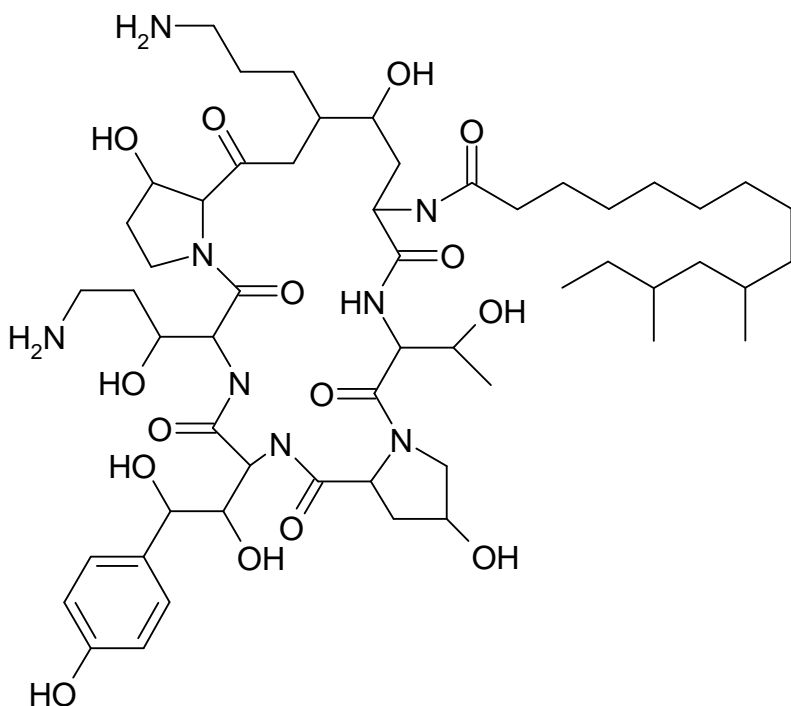
3.10. ЭХИНОКАНДИНЫ

Эхинокандины – циклические липопротеиновые фунгицидные агенты, которые неконкурентно ингибируют фермент β -1,3-D-глюкан-синтазу, и, тем самым, нарушают синтез клеточной стенки грибов. Воздействие препарата высоко специфично и эффективно: даже единичный прием ведет к гибели грибной клетки. Эхинокандины имеют широкий спектр действия, и могут успешно использоваться против системных инфекций, за исключением криптококкоза.

Обособленное положение в группе эхинокандинов занимают *пневмокандины* – вещества, эффективные против *Pneumocystis carinii*, *Candida spp.* и *Aspergillus spp.*

КАСПОФУНГИН

Каспофунгин – препарат с весьма узким спектром применения: он используется при лечении системных аспергиллезов в случае, если терапия амфотерицином В оказывается неэффективной.



Показания: инвазивные формы аспергиллеза при резистентности к стандартной терапии или непереносимости других антимикотиков. Исследованиями на здоровых добровольцах показано, что каспофунгин не взаимодействует с другими антифунгальными препаратами (итраконазолом или Амф-В). Когда каспофунгин назначают вместе с индукторами лекарственного клиренса, такими как рифампицин, дексаметазон, арбамазепин, то доза каспофунгина может быть увеличена до 70 мг, если нет адекватного клинического ответа. Отсутствуют какие-либо данные о возможности применения каспофунгина параллельно с циклоспорином, поэтому такое сочетание пока не рекомендуют.

Побочные действия: лихорадка, флебиты, тромбозы в месте вливаний, головная боль, тошнота, сыпь, покраснение кожи, умеренное повышение уровня ферментов печени. Известны случаи анафилаксии.

Дозировка: в первый день 70 мг один раз, затем 50 мг один раз в день внутривенно.

Лекарственная форма: препарат выпускается в форме для внутривенного введения (флакон содержит 50 мг препарата, который разводят в 0,9% растворе натрия хлорида).

3.11. ВЫБОР ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МИКОЗОВ

Данные, рассмотренные в предыдущих разделах, показывают, что современная медицина располагает достаточным по эффективности и спектру действия набором противогрибковых препаратов. В связи с этим, наиболее важной для практикующего врача проблемой становится выбор наиболее эффективного и при этом безопасного лекарственного средства. Этот выбор должен осуществляться индивидуально и определяться видовой принадлежностью возбудителя, формой и тяжестью патологического процесса. Ниже представлены перечни препаратов, которые рекомендуется использовать для лечения различных микозов (табл. 3.2), а также дополнительные сведения, касающиеся терапии онхомикозов (табл. 3.3) и кандидозов (табл. 3.4).

Табл. 3.2. Препараты выбора при дифференцированной терапии микозов

ЗАБОЛЕВАНИЕ	ПРЕПАРАТ
<i>Системные диморфные микозы</i>	
Бластомикоз легочный	<i>Итраконазол, кетоконазол, никкомицин Z,</i>
Бластомикоз острый, менингиальный	<i>Амфотерицин В</i>
Гистоплазмоз	<i>Амфотерицин В, кетоконазол</i>
Кокцидиоидомикоз легкой и средней тяжести	<i>Флуконазол, итраконазол, никкомицин Z</i>
Кокцидиоидомикоз тяжелый	<i>Амфотерицин В, флуконазол, итраконазол</i>

Паракокцидиоидомикоз легкой и средней тяжести	<i>Итраконазол</i>
Паракокцидиоидомикоз тяжелый	<i>Амфотерицин В</i>
<i>Опportunистические гифомикозы</i>	
Аспергиллез	<i>Амфотерицин В + флуцитозин, итраконазол, каспофунгин</i>
Мукоромикоз	<i>Амфотерицин В</i>
Псевдоаллешериоз	<i>Кетоконазол, итраконазол</i>
Споротрихоз	<i>флуконазол, амфотерицин В</i>
Фузариоз	<i>Амфотерицин В, натамицин</i>
<i>Опportunистические дрожжевые микозы</i>	
Кандидоз слизистых оболочек	<i>Флуконазол, клотримазол, нистатин</i>
Кандидоз острый диссеминированный	<i>Амфотерицин В + флуцитозин, флуконазол</i>
Кандидоз хронический диссеминированный	<i>Флуконазол, кетоконазол</i>
Криптококкоз легочный и диссеминированный, криптококкоз с поражением ЦНС	<i>Амфотерицин В + флуцитозин, флуконазол, итраконазол</i>
Криптококкоз при ВИЧ-инфекции (превентивная терапия)	<i>Флуконазол</i>
<i>Подкожные микозы</i>	
Споротрихоз лимфоузлов, кожи, костей и суставов, легких	<i>Итраконазол</i>
Споротрихоз с поражением ЦНС, диссеминированный споротрихоз	<i>Амфотерицин В</i>
Хромобластомикозы	<i>Флуцитозин</i>
<i>Кожные микозы</i>	
Дерматомикозы	<i>Тербинафин, нафтифин, итраконазол, гризеофульвин</i>
Онихомикозы	<i>Тербинафин, итраконазол, гризеофульвин</i>
<i>Поверхностные микозы</i>	
Малассезиоз	<i>Кетоконазол, тербинафин, нафтифин</i>

Табл. 3.3. Дозировка и длительность курса при лечении онихомикозов

ПРЕПАРАТ	СУТОЧНАЯ ДОЗА, МГ	ДЛИТЕЛЬНОСТЬ КУРСА
Гризеофульвин	500-1000	6-12 месяцев
Тербинафин («Ламизил»)	250	3-6 месяца
Кетоконазол («Низорал»)	200	6-9 месяцев
Итраконазол («Орунгал»)	400	пульс-терапия: 2-4 однонедельных курса с интервалом 3 недели.

Таблица 3.4. Основные препараты для лечения вагинального кандидоза

ПРЕПАРАТ	ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА	СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ
<i>Полиены</i>		
<i>Нистатин</i>	свечи	по 1 свече на ночь 10-12 дней
	таблетки	500000 ЕД. 4 раза в день
	мазь	2-3 раза в сутки 10-14 дней
<i>Леворин</i>	таблетки	500000 ЕД. 3-4 раза в сутки 10-15 дней
	вагинальные таблетки	250000 ЕД. 1-2 раза в сутки 10-14 дней
<i>Натамицин («Пимафуцин»)</i>	таблетки по 100мг	1 табл. 4 раза в день 5 дней
	влагалищные свечи 100мг	по 1 свече на ночь 6 дней
	крем (30г в тубике)	2-3 раза в сутки 7-10 дней
<i>Имидазолы</i>		
<i>Клотримазол («Канестен», «Бифанозол»)</i>	вагинальные таблетки 1 табл. содержит 0,1 г клотримазола	1 табл. на ночь 6-12 дней
	вагинальный крем 35 и 50 г в тубах с 6 аппликаторами	1-2 раза в сутки 6-12 дней
<i>Кетоконазол («Низорал»)</i>	таблетки 0,2 г	400мг в сутки 5 дней
	крем 1г – 0,02 кетоконазола	1 раз в сутки 2-3 недели
<i>Миконазол</i>	оральный гель 1 г – 0,02 миконазола нитрат, 40г в тубе	1/2 дозировочной ложки 4 раза в день

(«Монистат», «Гино-дактарин», Гино-дактанол»)	крем 2% 1г – 0,02 микро- назола нитрат	2 раза в день 2-4 недели
Эконазол («Гино-певарил»)	вагинальные свечи 0,15 3 шт. в упаковке	по 1 свече на ночь 3 дня
	вагинальный крем 1% 78г в тубах	1 раз в сутки 10-14 дней
	с аппликаторами	
Изоконазол («Гино-травоген»)	вагинальные шарики 0,6г	1 раз в сутки 3-6 дней
Триазолы		
Флуконазол («Дифлюкан»)	капсулы перорально	150 мг однократно
Итраконазол	таблетки 200 мг	1 раз в день 3 дня
Другие препараты		
Циклопироксоламин («Дафниджин», «Батрафен»)	вагинальный крем 40г в тубе (1г содержит 10 мг активного вещества)	1 раз в день 6 дней в дозе 5г крема (1 аппликатор)
«Иодат поливинил пиромедон»	вагинальные свечи 200 мг	1 свеча на ночь 14 дней
Комбинированные препараты		
«Полижинакс»	вагинальные капсулы	1 свеча на ночь 6-12 дней
Клион Д»	вагинальные таблетки	1 ваг. таблетка на ночь 10 дней
«Пимафукорт»	крем 15 г в тубах	2-4 раза в сутки 2-4 недели
	мазь 15 г в тубах	2-4 раза в сутки 2-4 недели

РАЗДЕЛ 4. ТОКСИНЫ МИКРОМИЦЕТОВ

4.1. МИКОТОКСИКОЗЫ И МИЦЕТИЗМЫ

Микотоксикология – это наука о токсическом воздействии грибов на организм человека и животных. В массовом сознании такое воздействие прочно ассоциировано с приемом в пищу ядовитых шляпочных грибов (поганок, мухоморов и т.п.), однако в действительности область интересов микотоксикологии значительно шире. Понятие «отравление грибами» может быть отнесено, по меньшей мере, к двум явлениям – микотоксикозам и мицетизмам (см. часть 1):

- **микотоксикозы** – отравления, вызываемые употреблением в пищу токсичных *экзометабитов* микроскопических грибов. В большинстве случаев источником отравления служат пищевые продукты, пораженные плесневыми или дрожжевыми грибами. Эти грибы, развиваясь на питательном субстрате, выделяют в него целый ряд соединений, часть из которых является терминальными продуктами обмена, часть – алеллопатическими агентами, признанными помещать колонизации субстрата видами-конкурентами. Поскольку метаболизм у грибов и животных достаточно сходен, вещества, призванные «отпугнуть» другие грибы, часто оказываются ядовитыми для человека и животных.
- **мицетизмы** – отравления, вызываемые употреблением в пищу плодовых тел грибов, содержащих *внутриклеточные токсины*. Источником отравления при этом служат плодовые тела грибов, собранные с целью употребления в пищу. Токсические свойства плодовых тел, в свою очередь, являются результатом длительной эволюции грибов, направленной на ограничение поедания их плодовых тел позвоночными животными.

Как видно из приведенных характеристик, принципиальной разницей между микотоксикозами и мицетизмами является природа грибных токсинов и их местонахождение на момент отравления: в случае микотоксикозов токсин находится в среде (продукте питания, воде и т.п.), а в случае мицетизмов – непосредственно в теле гриба. В этой связи, яды первой категории называют **экзотоксинами**, а второй – **эндотоксинами**. Указанные особенности обуславливают и химические отличия между двумя группам грибных ядов: во второй группе значительно больше высокомолекулярных соединений (полипептидов), стабильность которых может поддерживаться лишь во внутренних средах организма.

С точки зрения практики большое значение имеет разделение микотоксинов по происхождению от различных грибов-продуцентов. При этом принимается во внимание не происхождение и родственные связи этих грибов, а исключительно их формальное разделение на микроскопические виды (дрожжевые и плесневые) и макроскопические (образующие видимые невооруженным глазом плодовые тела). Первую группу грибов традиционно называют **микромикетами**, вторую – **макромикетами**.

4.2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКЗОТОКСИНОВ

Для практической микотоксикологии имеют значение лишь те виды микромицетов, которые способны массово заселять продукты питания человека и корма домашних животных. В настоящее время известно около 250 видов таких грибов и более 100 продуцируемых ими токсичных соединений. Спектр потенциальных патогенов значительно шире, и охватывает виды, развивающиеся в непищевых средах, которые, тем не менее, могут стать источниками отравления: вода в очистных сооружениях, отходы сельскохозяйственного производства, пищевые отходы, растительные остатки и т.п. Кроме того, некоторые патогенные и условно-патогенные для человека виды грибов могут выступать и в качестве продуцентов микотоксинов, усугубляя свое паразитарное воздействие токсическим.

Но всё же в жизни человека наибольшее значение имеют токсины, накапливающиеся в продуктах питания. Эксперты «Food Agriculture Organisation» указывают, что около 25% мирового урожая зерновых культур ежегодно загрязняются микотоксинами. Зараженная продукция поступает на прилавки и употребляется в пищу, вызывая затем трудноидентифицируемые пищевые отравления, иногда – со смертельным исходом. Многие микотоксины обладают кумулятивным эффектом, и способны оказывать скрытое деструктивное воздействие на организм в течение многих лет. Действие микотоксинов делает потенциально опасными для здоровья такие основные продукты питания, как хлеб, кондитерские и макаронные изделия, овощи и фрукты. В связи с этим в последние годы в большинстве стран Европы появились службы мониторинга, отслеживающие наличие в пище таких опасных токсинов, как афлотоксин, охратоксин, зеараленон и др. (см. табл. 4.1).

подавляющее большинство грибных экзотоксинов является вторичными метаболитами. Значительная часть из них относится к *оксихинонам* – гетероциклическим соединениям, построенным на основе *пиранового цикла* (шести-членного кольца, содержащего один атом кислорода). Часть фузариотоксинов являются кислородпроизводными *алифатических углеводовородов*. Напонец, яды спорыньи относятся к *индольным алкалоидам*.

Несколько обособленное положение занимают токсины зоопатогенных грибов. Некоторые из них, развиваясь в организме человека, могут образовывать высокотоксичные соединения *белковой* природы. Так, например, *Aspergillus fumigatus*, возбудитель оппортунистических легочных микозов (см. стр. 70), выделяет в пораженные ткани целый ряд ферментов – пептидилпептидазу, аспарагиновую протеиназу и др., которые обладают цитолитическими свойствами.

Разнообразие экзотоксинов с трудом поддается систематизации. Особо усложняет его комплексный характер воздействия этих веществ: в большинстве своем они оказывают одновременное влияние на несколько физиологических систем организма. В связи с этим, наиболее распространенной является классификация, основанная на источнике токсина – том или ином виде микромицета.

Основными продуцентами экзотоксинов являются виды анаморфных родов *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Helminthosporium*, *Gliocladium*, *Phomopsis*, *Zygosporium*, и др. Кроме того, продуцентом опасных токсинов является сумчатый фитопатоген *Claviceps purpurea* – спорынья. В настоящем пособии мы рассмотрим лишь основные группы грибов-продуцентов и вырабатываемых ими токсинов.

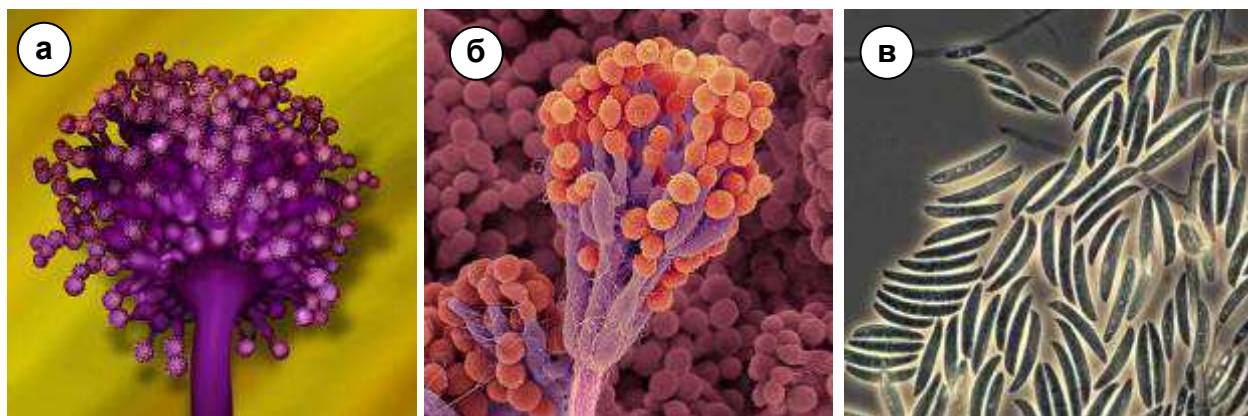


Рис. 4.1. Микромицеты – основные продуценты экзотоксинов
а) *Aspergillus*; б) *Penicillium*; в) *Fusarium*.

Таблица 4.1.

Допустимые уровни содержания некоторых микотоксинов в пищевых продуктах

МИКОТОКСИН	Токсичность, мкг/кг в день	Объект контроля	Допустимый уровень, мг/кг
Афлатоксин В₁	10	Пищевые продукты	0,005
		Продукты детского питания	Не допускается
Дезоксиниваленол	1,0	Пищевые продукты	0,7 (пшеница) 1,0 (ячмень)
		Продукты детского питания	Не допускается
Зеараленон	0,2	Пищевые продукты	1,0; 0,2 (крупы, мука)
		Продукты детского питания	Не допускается
Охратоксин А	0,005	Неочищенное зерно	5,0
		Очищенное зерно	3,0
		Продукты детского питания	0,001
Фумонизины	2,0	Кукуруза и продукты на ее основе	0,5
		Детское питание на основе кукурузы	0,1

4.3. ТОКСИНЫ АСПЕРГИЛЛОВ

Продуценты – грибы рода *Aspergillus* Fr., Syst. Mycol. 3: 383. 1832.

Телиоморфы в настоящее время относят к роду *Emericella* Berk., Intr. crypt. bot. (London): 340 (1857).

Систематическое положение: семейство Trichosomaceae, порядок Eurotiales, класс Eurotiomycetes, отдел Ascomycota, царство Fungi.

Описание: к анаморфному роду *Aspergillus* относят виды мицелиальных грибов, имеющие гиалиновый септированный мицелий без пружек. Конициальные спороношения представлены фиалоконидиями, образующимися в цепочках на фиалидах. Последние собраны на ампуловидно вздутых концах конидиеносцев.

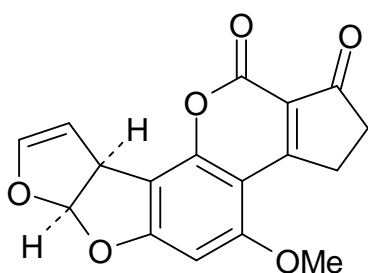
Токсины: аспергиллы вырабатывают около десяти классов токсинов: афлатоксины, охратоксины, цитохлазины, глиотоксины, патулин, треморген, цитринин, стеригматоцистин и др. Мы остановимся на двух наиболее значимых группах.

Афлатоксины

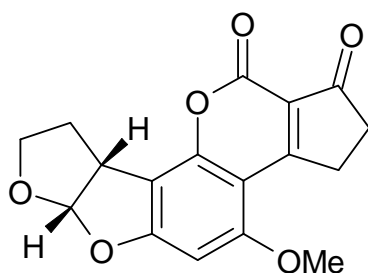
Кислородсодержащие гетероциклические соединения на основе пяти конденсированных 5-6-атомных циклов, содержащих атом кислорода. Название происходит от сокращения «A.fla», т.е. *Aspergillus flavus* – именно в культуре этого вида и были открыты афлатоксины. В настоящее время известно, что их вырабатывают также *Aspergillus parasiticus*, *A. glaucus*, *A. niger* и другие виды.

Известно около 16 разновидностей афлатоксинов, но наибольшее значение из них имеют пять: В₁, В₂, G₁, G₂ и М₁. Афлатоксины В₁ и М₁ имеют близкие значения острой токсичности in vivo, G₁ уступает им в 2-3 раза, для В₂ и G₂ этот показатель значительно ниже.

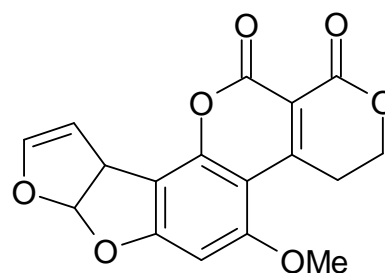
Афлатоксин В₁



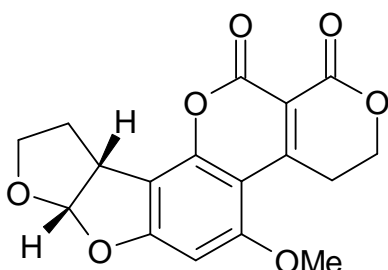
Афлатоксин В₂



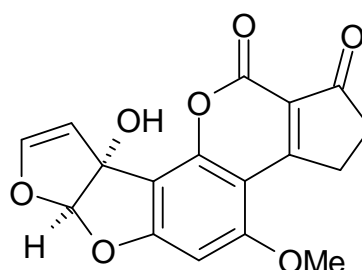
Афлатоксин G₁



Афлатоксин G₂



Афлатоксин М₁



Благоприятным субстратом для образования афлатоксинов являются зерновые (рис. 4.2), семена масличных, орехи, а также кофе, какао-бобы, продукты пере-

работки фруктов. При потреблении зараженных кормов сельскохозяйственными животными, афлатоксины могут накапливаться и в продуктах животного происхождения.



Рис. 4.2. *Aspergillus flavus* на зерновках кукурузы.
В пораженном зерне накапливаются опасные для человека афлатоксины.

Поступая с пищей, афлатоксины всасываются в кишечнике и попадают в печень, где подвергаются биотрансформации. Образующиеся при этом метаболиты (4-гидрокси-АВ₂ и 4,5-эпоксид-АВ₁), необратимо связываются с белками и ДНК, ингибируя активность многих ферментов, блокируя синтез полипептидов и нуклеиновых кислот.

При тяжелом отравлении афлатоксинами у пострадавших наблюдаются вялость, отсутствие аппетита, нарушение координации движений, судороги, парезы, нарушение функций желудочно-кишечного тракта, а при длительной интоксикации – потеря массы тела и отставание в развитии. Специфическими симптомами острого афлатоксикоза являются коагулопатия и вызванные ею множественные геморрагии, а также отеки и водянки.

Основной физиологической мишенью афлатоксина является печень. Уже через несколько часов после интоксикации в ней отмечаются структурные изменения: дегрануляция шероховатого и пролиферация гладкого эндоплазматического ретикулума; появление множества миелоноподобных фигур и вторичных лизосом. Затем появляются обширные коагуляционные и жировые некрозы гепатоцитов, жировая и белковая дистрофия клеток. У больных развиваются клинические признаки желтухи. При остром отравлении афлатоксином В₁ очаги некроза развиваются в миокарде, почках, селезенке.

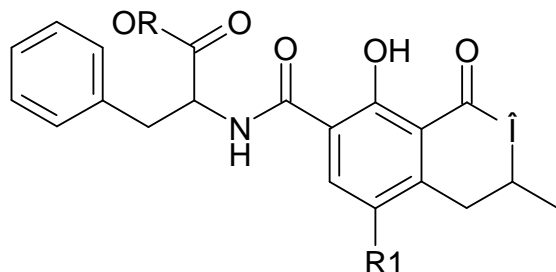
В настоящее время доказано, что афлатоксин является сильнейшим канцерогеном. В тех случаях, когда он регулярно поступает в организм в дозе 500 мкг/кг массы тела достоверно повышается вероятность возникновения рака печени. Кроме того, афлатоксинам присущи мутагенный и тератогенный эффекты.

Охратоксины

Кислородсодержащие гетероциклические соединения на основе пиранового и бензольного циклов. Название происходит от видового эпитета основного про-

дуцента токсинов – *Aspergillus ochraceus*. Охратоксины продуцируются также видами *Aspergillus melleus*, *A. sulphureus*, *A. petrakii* и др.

Известно три представителя данного класса – охратоксины А, В и С. Наиболее токсичен охратоксин А (при введении цыплятам LD₅₀ 3,4 мг/кг). Другие микотоксины этой группы на порядок менее токсичны.



Охратоксин А: R=H, R₁=Cl
Охратоксин В: R=H, R₁=H
Охратоксин С: R=Cl, R₁=C₂H₅

Основным субстратом накопления охратоксинов являются зерновые, масличные и бобовые культуры. Попадая в организм с этими продуктами, токсины вызывают серьезные нарушения основных биохимических процессов, ингибируют синтез белка и обмен гликогена, вызывают глубокие патологические изменения внутренних органов, главным образом – почек и печени, где наблюдается дегенерация тканей и фиброз. Охратоксины также обладают нейротоксическим, тератогенным, эмбриотоксическим, канцерогенным и иммунодепрессивным действием.

4.4. ТОКСИНЫ ПЕНИЦИЛЛОВ

Продуценты – грибы рода *Penicillium* Link ex E. M. Fries, Syst. Mycol. 3: 382, 406. 1832.

Телиоморфы в настоящее время относят к роду *Eupenicillium* F. Ludw., Lehrbuch die Niederen Kryptogamen (Stuttgart): 256, 257, 263 (1892),

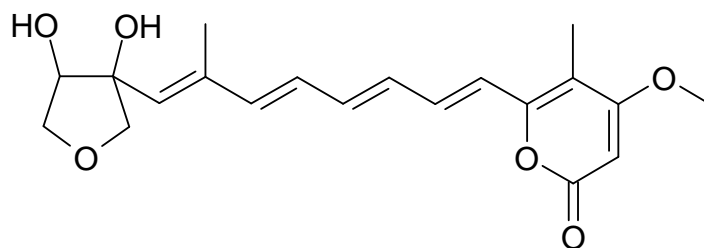
Систематическое положение: семейство Trichosomaceae, порядок Eurotiales, класс Eurotiomycetes, отдел Ascomycota, царство Fungi.

Описание: к анаморфному роду *Penicillium* относят виды мицелиальных грибов, имеющие гиалиновый септированный мицелий без пружек. Конидиальные спороношения представлены фиалоконидиями, образующимися в цепочках на фиалидах, собранных в мутовчато ветвящиеся кистевидные пучки.

Токсины: пенициллы вырабатывают ряд гетероциклических токсинов, сходных с токсинами аспергиллов: афлатоксины, охратоксины, цитринин, патулин, цитреовиридин. Мы остановимся лишь на двух последних соединениях.

Цитреовиридин

Это кислородсодержащее гетероциклическое соединение на основе неконденсированных пиранового и фуранового циклов. Название происходит от видового эпитета основного продуцента токсина – *Penicillium citreoviride*.

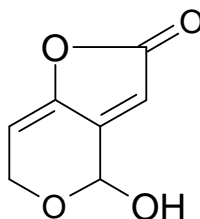


Основным источником отравлений цитреовиридином является так называемый «желтый рис» – испорченное рисовое зерно, которое окрашивается в желтоватый цвет под влиянием выделяемых грибами полиядерных пиранов (ругулозина и лютеоскринина). Употребление в пищу «желтого риса» приводит к развитию болезни, которую в Японии знали на протяжении многих веков, и называли «шошин-какке».

Основной мишенью токсина являются сердце и ЦНС. В ходе заболевания проявляются симптомы сердечной недостаточности, парезы и даже параличи. При тяжелых отравлениях возможен летальный исход, вызванный нарушением функции дыхательного центра.

Патулин

Кислородсодержащие гетероциклические соединения на основе конденсированной пары пиранового и фуранового циклов. Продуцируется грибом *Penicillium expansum*, некоторыми видами аспергиллов, а также базидиальными макромицетами (*Coprinus*).



Высокое содержание патулина может наблюдаться во фруктах (рис. 4.3), овощах и продуктах их переработки. Соединение высокотоксично (LD₅₀ для мышей составляет 17-36 мг/кг). Патулин ингибирует синтез белка, ДНК, РНК, блокирует ферменты, содержащие в активном центре группу –SH, в частности глутатион и алкогольдегидрогеназу. Именно этот механизм лежит в основе токсических эффектов патулина, обеспечивая данному токсину мутагенную, антимикробную и антилейкемическую активность.



Рис. 4.3. *Penicillium expansum* на хранящихся плодах яблоки.
Под его влиянием в яблоках накапливается токсин патулин.

4.5. ТОКСИНЫ ФУЗАРИЕВ

Продуценты – грибы рода *Fusarium* Link ex E. M. Fries, Syst. Mycol. 3: 459, 469. 1832.

Телиоморфы относятся к роду *Gibberella* P.A. Saccardo, Michelia 1: 43. 1 Jun 1877.

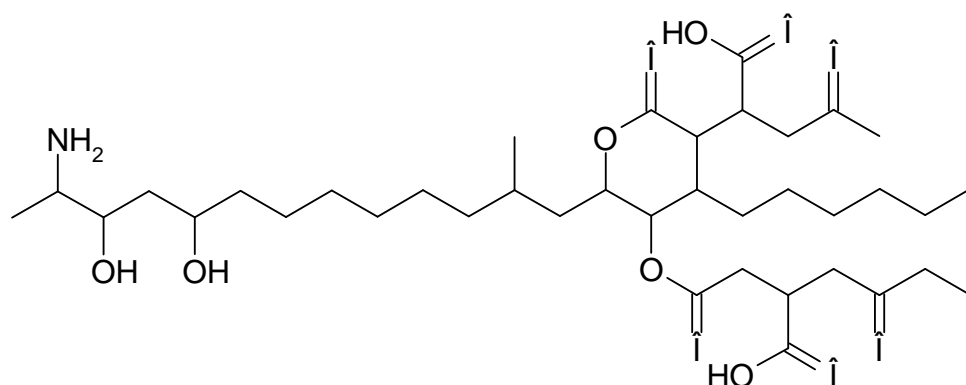
Систематическое положение: семейство Nectriaceae, порядок Hypocreales, класс Sordariomycetes, отдел Ascomycota, царств Fungi.

Описание: к анаморфному роду *Fusarium* относят виды мицелиальных грибов, имеющие гиалиновый септированный мицелий без пряжек. Конидиальные спороношения представлены многоклеточными поперечно-септированными фиалоконидиями серповидной или веретеновидной формы. Споры образуются в ложках (ацервулах) или непосредственно на вегетативном мицелии. В отличие от аспергиллов и пенициллов, многие фузарии являются фитопатогенами, и заражают растительные продукты уже в полевых условиях.

Токсины: токсины, вырабатываемые фузариями, объединяются в 6-8 основных классов, среди которых наиболее известны фумонизины, трихотецены, зеараленоны и фузарохроманы.

Фумонизины

В химическом отношении фумонизины представляют собой 20-атомные алифатические углеводороды с двумя гидрофильными эфирносвязанными боковыми цепями, содержащими сфингозин – распространенный фосфолипид клеточных мембран. Наиболее опасными фумонизинами являются разновидности В₁ и В₂.



Фумонизин В₁

Источником отравлений фумонизином служит зараженное зерно хлебных злаков, а также сено и солома. Поражаются, как правило, сельскохозяйственные животные. Так, у лошадей фумонизин вызывает энцефаломалацию, у свиней – отек легких.

Фумонизин физиологически конкурирует со сфингозином, нормальным компонентом клеточных мембран: он встраивается в мембраны вместо сфингозина и нарушает их функции. Параллельно, фумонизин дезактивирует ферменты сфингозинового обмена, в частности церамидсинтазу.

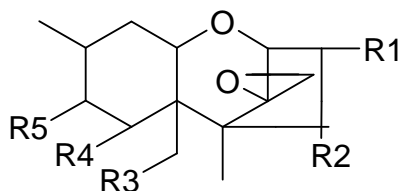
В настоящее время известно более десятка мишеней фумонизина В1 на уровне клетки и субклеточных структур. В целом, его действие сводится к усилению клеточной пролиферации, что, в конечном счете, приводит к развитию раковых опухолей. Характерной локализацией опухолевого роста является пищевод.

Трихотецены

В химическом отношении все трихотецены являются кислородсодержащими гетероциклическими соединениями, близкими к терпенам. Биосинтез трихотеценов осуществляется через лактон мевалоновой кислоты и фарнезилпирофосфат (в его молекуле содержится три изопреновых фрагмента), что сближает этот процесс с синтезом сесквитерпенов.

Трихотецены продуцируются грибами *Fusarium sporotrichoides*, *F. sporotrichiella*, *F. solani*, *F. graminearum* и др. (рис. 4.4), а также видами рода *Trichothecium*, в честь которого они и были названы. Этот обширный класс соединений включают более 80 токсинов, которые подразделяют на 4 группы:

- **группа А:** Т-2-токсин, НТ-2-токсин, Т-2-триол, диацетоксискирпенол, моноацетоксискирпенол и др.;
- **группа В:** ниваленол, дезоксиниваленол, фузаринон;
- **группа С:** роридин А и др.;
- **группа D:** кротоцин и др.



Т2-токсин: $R_1=OH$, $R_2=R_3=OAc$, $R_4=H$, $R_5=OCOCH_2CH(CH_3)_2$
Токсин НТ-2: $R_1=R_2=OH$, $R_3=OAc$, $R_4=H$, $R_5=OCOCH_2CH(CH_3)_2$
Диацетоксискирпенол: $R_1=OH$, $R_2=R_3=OAc$, $R_4=H$, $R_5=CH_2$
Ниваленол: $R_1=R_2=R_3=R_4=OH$, $R_5=O$

Содержание трихотеценов наиболее велико в грубых кормах, богатых клетчаткой (сено, силос), поэтому страдают от действия этих веществ преимущественно сельскохозяйственные животные. Токсичность трихотеценов обусловлена их способностью к подавлению биосинтеза белка. LD₅₀ для мышей варьирует от 6,7 мг/кг (токсин Т-2) до 46 мг/кг (дезоксиниваленол).

Трихотецены проявляют тератогенные, цитотоксические, иммунодепрессивные, дерматотоксические свойства, действуют на кроветворные органы, центральную нервную систему, вызывают лейкопению, геморрагический синдром, ответственны за ряд пищевых токсикозов человека и животных.

Физиологические эффекты отдельных трихотеценов существенно отличаются. Так, дезоксиниваленол вызывает раздражение конъюнктивы и кожи. Ниваленол вызывает дегенерацию и некроз слизистой оболочки тонкого кишечника (особенно в двенадцатиперстной и тощей кишках), дегенеративные и деструктивные изменения лимфоузлов, селезенки и тимуса, повреждения гемопоэтических клеток и тканей в костном мозге, провоцирует развитие рака. Т-2-токсин вызывает алейкию и множественные симптомы поражения лёгких или

желудка (в зависимости от пути проникновения), а также алиментарную желтуху у детей (массовые случаи в 1995 г. на Алтае).

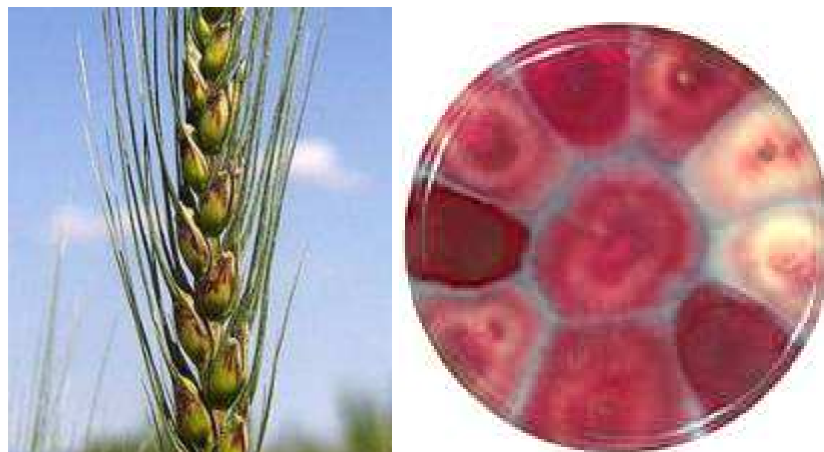


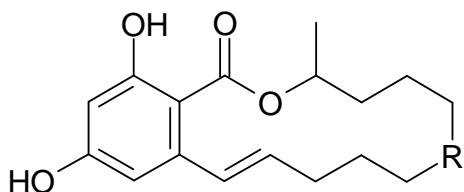
Рис. 4.4. *Fusarium graminearum* на пшеничном колосе и в культуре.
Под его влиянием в зерновках накапливаются трихотецены и зеараленоны, вызывающие тяжелые заболевания, иногда со смертельным исходом.

Трихотецены *Fusarium sporotrichoides* вызывают алиментарно-токсическую алейкию (она же «септическая ангина»). Это тяжелое заболевание проявляется в форме некротической ангины, иногда с поражением кожных покровов. У больных развивается геморрагическим синдромом, сепсис. При типичном течении вначале отмечаются признаки общей интоксикации (слабость, потливость, тошнота), затем происходят изменения картины крови (лейкопения, гранулоцитопения при относительном лимфоцитозе, тромбоцитопения, анемия), появляются признаки поражения ЦНС.

Со временем состояние больного значительно ухудшается, температура поднимается до 39-40°C. На коже туловища и нижних конечностей появляются ярко-красные высыпания, а на коже лица, верхних конечностей и груди – кровоизлияния. Одновременно с высыпаниями появляется боль в горле. На миндалинах отмечаются грязно-бурые налеты, которые затем распространяются на небные дужки, язычок, заднюю стенку глотки, могут опуститься в гортань. Определяется резкий зловонный запах изо рта. Одновременно возникают кровотечения из носа, глотки, ушей, кишечника. Вследствие алейкии, на поздних стадиях заболевания присоединяются вторичные инфекции, обуславливающие развитие сепсиса. Общее течение заболевания может быть катаральным, некротическим или гангренозным. Возможно и «молниеносное» течение токсикоза, заканчивающееся летальным исходом в течение суток.

Зеараленоны

Токсины этой группы являются кислородсодержащими полициклическими соединениями, близкими к терпеноидам. Продуцируются они преимущественно грибом *Fusarium graminearum*, развивающимся на хлебных злаках. К группе зеараленонов относят 15 токсинов.



Зеараленон: R = CO
 Зеараленол: R = CHOH

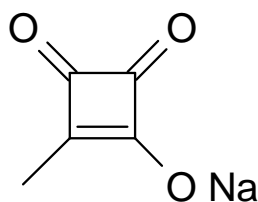
Зеараленоны часто накапливаются в зерне хлебных злаков (см. рис. 4.3) и кукурузы, обуславливая тяжелые отравления человека и животных.

Токсичность зеараленонов обусловлена их эстрогенной активностью. Конкурируя с эстрадиолом за связывание с мембранными рецепторами, токсин попадает в клетку, где далее взаимодействует с ее генетическим аппаратом. Для крыс LD₅₀ зеараленона составляет 10 000 мг/кг. У свиней зеараленоны вызывают эстрогеновый синдром, нарушая репродуктивную функцию как у мужских, так и женских особей, вызывая тяжелые патологии (выпадение матки, атрофию яичек и т.п.).

Отравление человека токсинами *Fusarium graminearum* было издавна известно под названием «пьяный хлеб»: токсикоз обычно наступал в результате употребления хлеба, и напоминал по своей клинической картине опьянение. Люди испытывали возбуждение, сменяющееся депрессией, у них нарушалась координация движений, наблюдалась тошнота, рвота, диарея, признаки сердечно-сосудистой недостаточности. При длительном употреблении зараженного хлеба развивались анемия и серьезные психические расстройства. Возможен и летальный исход.

Фузарохроманы

Эти соединения являются производными циклобутана – четырехчленного циклического углеводорода.



Фузариохроманы обладают высоким уровнем цитотоксичности. Они поражают преимущественно домашних птиц, вызывая большеберцовую дисхондроплазию у кур и индеек, а также увеличивают смертность куриных эмбрионов.

4.6. ТОКСИНЫ СПОРЫНЬИ

Продуцент – возбудитель спорыньи, гриб *Claviceps purpurea* (Fr.) Tul., *Annls Sci. Nat., Bot., sér. 3 20: 45 (1853)*.

Систематическое положение: семейство Clavicipitaceae, порядок Нурocreales, класс Sordariomycetes, отдел Ascomycota, царств Fungi.

Описание: мицелиальные фитопатогенные грибы. Развиваются в колосьях хлебных злаков, образуя плотные мясистые органы сигаровидной формы – склероции (рожки). При благоприятных условиях рожки зимуют в поле, а вес-

ной прорастают с образованием головчатых стром, в которых формируются перитеции – грушевидные плодовые тела со спорами.

Токсины: в склероциях спорыньи содержатся индольные алкалоиды, называемые эрготоксинами. Они являются производными широко известного психоактивного соединения – лизергиновой кислоты. Диэтиламид лизергиновой к-ты, полученный Альбертом Хофманом в 1938 г. из алкалоидов спорыньи, в настоящее время используется как галлюциногенное вещество под тривиальным названием ЛСД.

Эрготоксины

В настоящее время в склероциях *Claviceps purpurea* обнаружено 7 производных лизергиновой кислоты, которые объединяются в 4 группы:

- алкалоиды пептидного типа (эрготамин, эрготоксин)
- алкалоиды алканоламидного типа (эргометрин, эргометринин)
- алкалоиды амидного типа (эргин, эргинин)
- алкалоиды карбиноламидного типа (метилкарбиноламид α -лизергиновой кислоты)

Каждое соединение представлено стереоизомерной парой, причем левовращающие формы обладают значительно большей биологической активностью, чем правовращающие.



Источником эрготоксинов является зерно хлебных злаков – ржи и ячменя. При обмолоте зерна склероции гриба попадают в муку. Они не разлагаются при термообработке, поэтому хлеб, выпеченный из загрязненной муки, содержит эрготоксины и опасен для здоровья.

Отравление токсинами спорыньи получило название **эрготизм**. Это тяжелое заболевание может протекать у человека в острой и хронической формах. В первом случае отмечаются симптомы острого гастроэнтерита и поражения ЦНС (парестезии, судороги); при хронической форме болезнь начинается с общей слабости, потери аппетита, ломоты во всем теле, появления парестезий, особенно в руках и ногах, рвоты, желудочно-кишечных расстройств.

По локализации поражений различают три формы эрготизма: конвульсивную, гангренозную и смешанную – конвульсивно-гангренозную. При конвульсивной форме эрготизма основными симптомами являются тонические судоро-

ги отдельных групп мышц (чаще сгибателей), парестезии, боли по ходу нервов. Возможны маниакально-депрессивные состояния и эпилептические припадки (в древности их называли «злыми корчами»). Длительность заболевания после единичного отравления – от 3 до 6 недель, иногда наблюдаются рецидивы.

Гангренозная форма («Антониев огонь») возникает при длительном приеме малых доз алкалоидов спорыньи. Через 10-20 дней на фоне общей интоксикации на периферических частях конечностей появляются некротические изменения, что сопровождается сильными непрекращающимися болями. При продолжении интоксикации наступает гангренозное отмирание концевых отделов конечностей, как правило – нижних. Может наступить самопроизвольное отторжение омертвевшей части конечности — мутиляция. Итогом заболевания является инвалидизация или гибель пациента.

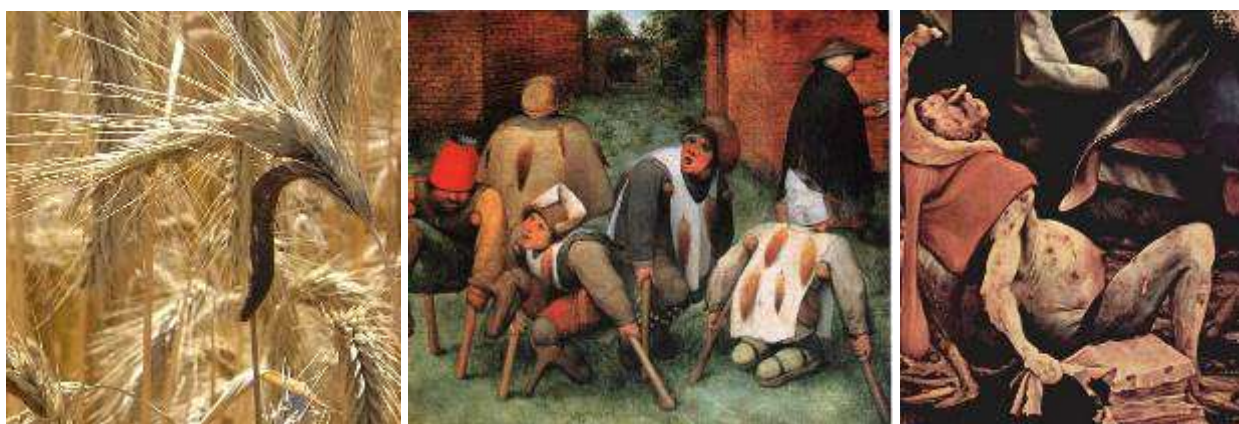


Рис. 4.5. Склериций *Claviceps purpurea* в колосе ржи и жертвы эрготизма на картинах мастеров Возрождения – Питера Брейгеля Старшего и Матиаса Грюневальда.

Утрата ног, множественные изъязвления – это признаки хронического отравления спорыньей

Широкое распространение эрготизма наблюдалось в Средние века. Низкий уровень земледельческой культуры приводил к массовому развитию спорыньи, а уровень знаний не позволял связывать отравления с ее присутствием в муке. Первая описанная эпидемия произошла 857г. н. э. в Германии и унесла жизни нескольких тысяч человек. В 994 г. н. э. от эрготизма погибло уже 40 000 человек. В 1039 г. специально для больных эрготизмом был построен первый госпиталь. К концу XI в. распространение заболевания приняло столь угрожающие размеры, что в 1095 г. римский папа Урбан II специально для борьбы с эрготизмом основал орден святого Антония (Св. Антоний считался покровителем больных эрготизмом).

Лишь в XVII в. было высказано предположение, что причиной эпидемий является спорынья. Вскоре развитие сельского хозяйства позволило резко сократить присутствие этого патогена на полях. В настоящее время методы агротехники позволили практически избавиться от спорыньи в сельскохозяйственных посевах. Последняя крупная эпидемия случилась на юге Франции, в городе Понт-Сен-Эспри в 1951 году (заболели 300 жителей, 5 из них умерли). В Украине последняя крупная эпидемия наблюдалась в 1926-1927 гг. В то же время, единичные экземпляры спорыньи встречаются в посевах и в наше время, поэтому исключить отравления эрготоксинами до сих пор нельзя.

РАЗДЕЛ 5. ЯДОВИТЫЕ МАКРОМИЦЕТЫ

5.1. ОТРАВЛЕНИЯ ГРИБАМИ: ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

Макромицеты – условное название представителей сумчатых и базидиальных грибов, образующих макроскопические плодовые тела. Среди базидиальных грибов к макромицетам относят агарикоидные (шляпочные), гастероидные (дождевики), афиллофороидные (трутовики) и клавариоидные (рогатиковые) формы. Среди сумчатых грибов в эту группу включают отдельных представителей оперкулятных дискомицетов (порядок *Pezizales*). В каждой из указанных групп есть представители, способные вызвать отравления человека.

Традиционно, отравления грибами-макромицетами связывают с присутствием в них специализированных токсинов. Однако в действительности, причины отравлений намного разнообразнее. При употреблении грибов в пищу может возникнуть несколько принципиально различных патологических состояний:

- отравление высокотоксичными грибами;
- отравление условно-съедобными грибами, не прошедшими достаточную кулинарную обработку;
- отравление грибами, накопившими токсичные продукты жизнедеятельности человека (соли тяжелых металлов, органические ксенобиотики);
- пищевые токсикоинфекции, вызванные патогенной микрофлорой, развивающейся при хранении грибных продуктов (особенно опасен ботулизм);
- обострение хронических болезней органов пищеварения (гастрит, язвенная болезнь, панкреатит, холецистит, гепатит, колит), вызванные перегрузкой желудочно-кишечного тракта тяжелой грибной пищей.

Плодовые тела всех без исключения съедобных грибов являются плохо перевариваемыми продуктами. Клеточные стенки грибов содержат значительное количество трудноусваиваемых углеводов, в первую очередь – β -1,3-гликаны. Присутствие этих веществ затрудняет переваривание грибов, приводит к значительной нагрузке на желудок и кишечник при употреблении грибной пищи. В то же время, следует отметить, что вопреки распространенному заблуждению, содержание хитина в плодовых телах шляпочных грибов очень невелико (не более 5-10% сухой массы), и его присутствие на их усвоение почти не влияет.

Существует еще ряд причин, затрудняющих переваривание грибов. Плодовые тела содержат значительные количества ферментов, оказывающих раздражающее воздействие на стенку желудочно-кишечного тракта. У многих видов семейства Сыроежковых (*Russulaceae*) в плодовых телах присутствуют млечники, заполненные едким соком – он провоцирует приступы гастрита, образование язв и т.п.

Существенно влияет на съедобность грибов также возраст плодовых тел. После образования спор плодовые тела большинства грибов подвергаются активному автолизу (саморазрушению) – это необходимо для того, чтобы защитить мицелий от инфицирования через отмершее плодовое тело. В связи с этим,

в старых плодовых телах накапливаются продукты автолитического разложения, количество которых дополнительно усиливается под действием личинок насекомых («грибных червей»), микопатогенных плесневых грибов, бактерий и т.п. В связи с этим возникает риск отравления даже съедобными грибами, если они собраны на поздних стадиях развития.

Грибы, растущие в районах с интенсивно развитой промышленностью и сетью автомобильных дорог, накапливают в своем мицелии и плодовых телах значительные количества токсичных тяжелых металлов и продуктов неполного сгорания автомобильного топлива – в основном это конденсированные арены. В связи с этим возникает угроза отравления вполне съедобными грибами, развивающимися в неблагоприятных экологических условиях. Впрочем, эта угроза, возможно, преувеличена: в настоящее время не существует официальной статистики отравлений действительно съедобными грибами, для которых достоверно показано накопление токсичных продуктов деятельности человека. Современные же грибники склонны перекладывать ответственность за собственные ошибки на «экологию».

Указанные отравления загрязненными, зараженными или полуразложившимися грибами не являются предметом микотоксикологии, так как грибы здесь выступают лишь в качестве пассивных переносчиков токсинов немикологической природы. Ниже мы рассмотрим лишь отравления, вызываемые специализированными грибными токсинами.

5.2. КЛАССИФИКАЦИИ ОТРАВЛЕНИЙ

Классификация отравлений грибами чрезвычайно сложна, так как учитывает целый ряд несвязанных между собой факторов:

- **таксономические** – указывают на родственные связи грибов, их положение в системе органического мира;
- **биохимические** – учитывают химическую природу токсина;
- **физиологические** – указывают на характер воздействия на организм: поражаемые системы органов, особенности клинической картины.

Традиционные классификации, разработанные в середине XX в., как правило, смешивали эти критерии, создавая довольно запутанную картину. Так, например, популярная в СССР система Н.И. Орлова (1953) выделяла следующие типы отравлений:

- **бледной поганкой** (содержат аманитин);
- **мухоморами, волоконницаи и говорушками** (содержат мускарин);
- **строчками** (содержат монометилгидразин);
- **ложными опятами, неправильно заготовленными сыроежками, свинушками** (отравления имеют неспецифическую картину);
- **отравления, вызванные бактериальным или химическим загрязнением грибов.**

Наиболее приемлемыми с точки зрения практикующего врача являются физиологические классификации отравлений. К таковым относится, например, классификация А.И.Локая (1968), в которой, в зависимости от клинической картины отравлений, выделено три группы ядовитых грибов:

- **гастроэнтеротропные:** энтолома ядовитая, шампиньон желтокожий, ложноопенки серно-желтый и кирпично-красный;
- **нейротропные:** волоконницы Патуяра и волокнистая, говорушка беловатая, мухоморы красный и пантерный;
- **гепато-нефротропные:** бледная поганка, мухоморы вонючий и весенний, строчек обыкновенный, паутинник оранжево-красный, лепиоты коричнево-красная и коричнево-вишневая.

Наконец, наиболее теоретически обоснованной является биохимическая классификация. Токсины того или иного химического класса, как правило, имеют определенный, однотипный физиологический эффект. Зачастую они образуются родственными видами грибов. Благодаря этому, появляется возможность не только учитывать непосредственный этиологический фактор отравления, но и свести воедино данные остальных классификаций.

По наиболее популярной в настоящее время классификации Д.Р. Бенджамина (1995) выделяются следующие группы грибных эндотоксинов:

- **цитолитические токсины:** циклопептиды, гидразины, орелланины;
- **токсины, влияющие на ВНС:** изооксазолы, мускарин, коприн;
- **токсины, влияющие на ЦНС:** псилоцибины;
- **токсины-гастроирританты:** алкалоиды, терпеноиды, гликозиды;

Ниже мы рассмотрим основные токсины ядовитых грибов на основе этой классификации.

5.3. ЦИТОЛИТИЧЕСКИЕ ТОКСИНЫ

К этой группе относят вещества различной природы, оказывающие токсическое воздействие на внутриклеточном уровне, блокируя ключевые ферменты, электрон-транспортную цепь, синтез белка и т.п. К этой группе относят три основных класса токсинов – циклопептиды, гидразины и орелланины.

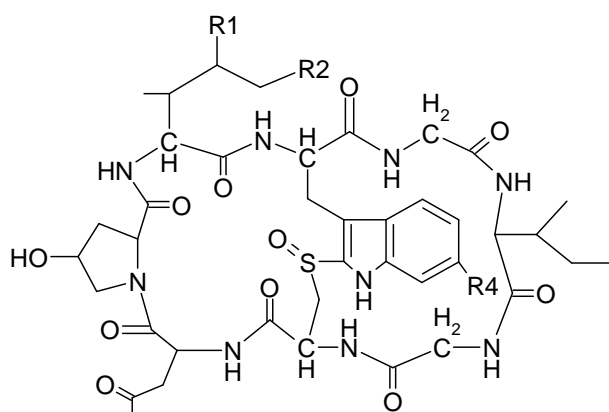
Циклопептиды

Молекулы этих токсинов представляют собой короткие цепочки из нескольких аминокислотных остатков, замкнутых в кольцо. Среди аминокислот, образующих цепочку, токсическое действие циклопептида обычно обуславливает триптофан, содержащий высокоактивную индольную группу.

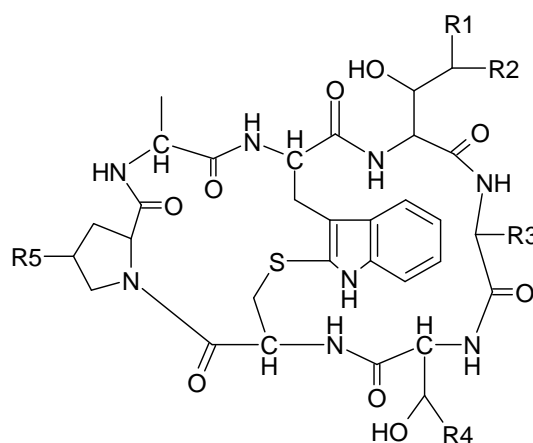
Изученные к настоящему времени токсические циклопептиды разделяются на две группы: **аматоксины** (аманитины) – высокотоксичные, но относительно медленно действующие вещества, и **фаллотоксины** (фаллоидины) – менее ядовитые, но быстродействующие соединения. Промежуточное положение между ними занимают **аманин** и **аманулин**. Все эти вещества относительно легко выявить с помощью экспресс-теста: при смешивании с коричневым альдегидом в

парах HCl аманитины дают фиолетовую окраску, фаллоидины и аманины – синюю.

В группу аматоксинов входят: α-аманитин (LD₅₀ 2,5 мкг/20 г), β-аманитин (LD₅₀ 5-8 мкг/20 г), γ-аманитин (LD₅₀ 10-20 мкг/20 г). К фаллотоксинам относятся фаллоин (LD₅₀ 20-30 мкг/20 г), фаллоидин (LD₅₀ 40 мкг/20 г), фаллин В (LD₅₀ 300 мкг/20 г), фаллацидин и фаллализин. В 100 г свежих бледных поганок содержится 8 мг α-аманитина, ~5 мг β-аманитина, 0,5 мг γ-аманитина и 10 мг фаллоидина.



Общая формула аматоксинов



Общая формула фаллотоксинов

Табл. 5.1.

Структура аматоксинов

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
α-аманитин	ОН	ОН	NH ₂	ОН
β-аманитин	ОН	ОН	ОН	ОН
γ-аманитин	Н	ОН	NH ₂	ОН
Аманин	ОН	ОН	ОН	Н
Аманулин	Н	Н	NH ₂	ОН

Табл. 5.2.

Структура фаллотоксинов

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Фаллоидин	ОН	Н	CH ₃	CH ₃	ОН
Фаллоин	Н	Н	CH ₃	CH ₃	ОН
Фаллолизин	ОН	ОН	CH ₃	CH ₃	ОН
Фаллицидин	ОН	Н	CH(CH ₃) ₂	CO ₂ H	ОН
Фаллин В	Н	Н	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	Н

Аматоксины и фаллотоксины распространены преимущественно в грибах семейства Amanitaceae: *Amanita phalloides* (бледная поганка), *A. verna*, *A. virosa*, *Volvariella speciosa*. Отмечаются они и у представителей семейств Agaricaceae (*Lepiota cristata*, *L. josserandii*, *L. clypeolaria*, *L. castanea*, *L. helveola*), Bolbitiaceae (*Conocybe filaris*) и Strophariaceae (*Galerina autumnalis*, *G. marginata*) (рис. 5.1). Гемолитический токсин фаллолизин встречается у *Ama-*

nita vaginata, *Lyophyllum connatum*, *L. decastes*, *Clitocybe multiceps*, *Tricholoma gregatum* и *Paxillus involutus*.



Рис. 5.1. Виды грибов, содержащие циклопептиды.
а) *Amanita phalloides* (Vaill. ex Fr.) Link – бледная поганка;
б) *Galerina marginata* (Batsch) Kühner – галерина окаймленная;
в) *Lepiota cristata* (Bolton) P. Kumm. – лепиота гребенчатая.

Циклопептиды – наиболее опасные из всех известных в настоящее время грибных токсинов. По данным медицинской статистики они вызывают до 90-95% всех смертельных случаев отравления грибами. Действие этих соединений основано на блокировании активности ключевых ферментов клеточного метаболизма. Фаллоидин (10^{-14} - 10^{-6} моль/л) обратимо блокирует K^+ -каналы возбудимых мембран, уменьшая выходящий калиевый ток в мышечных волокнах. Альфа-аманитин обладает сильным сродством к РНК-полимеразе II, и попадая в клетку, блокирует его работу, что, в свою очередь, приводит к прекращению синтеза белков и к разрушению клетки.

Под воздействием токсинов угнетается синтез АТФ, разрушаются лизосомы, микросомы и рибосомы клеток. Фаллоидин и аманитин влияют преимущественно на печень, поражая эндоплазматический ретикулум и клеточное ядро гепатоцитов. Фаллолизин вызывает лизис гепатоцитов и клеток крови. В результате развивается некроз гепатоцитов и жировое перерождение печени.

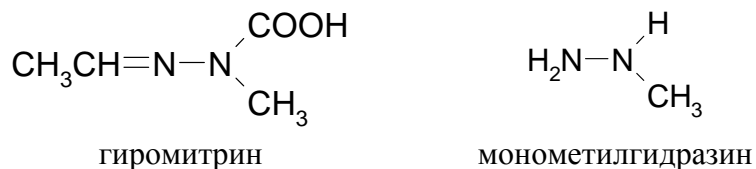
Первые признаки отравления появляются через 6-24 (48) часов. Начинается сильный понос, рвота, обильное мочевыделение, судороги, жажда. Примерно через три дня после отравления наступает период кажущегося облегчения, вызванного снижением концентрации токсинов в тканях. Однако циклопептиды не обезвреживаются – они лишь скапливаются в печени. В результате, больной умирает от нарушения функций этого органа. Даже при своевременно начатом лечении смертельный исход наблюдается в 8-30% случаев.

Гидразины

Класс низкомолекулярных соединений, производных гидразина (диаммония) – вещества с формулой NH_2-NH_2 . Основным токсичным компонентом грибов является ацетальдегид N-метил-N-формилгидразона или **гиромитрин**. Содержание его составляет в среднем 50мг/кг массы свежесобранных грибов; в следо-

вых количествах отмечаются еще 8 гомологов этого соединения. Считавшаяся ранее токсическим началом строчков *гельвелловая кислота* представляет собой неядовитую смесь эпоксида фумаровой кислоты и жирных кислот.

Интересной особенностью всех гидразинов является их высокая горючесть: в связи с этим они широко используются в качестве основы ракетного топлива.



Гиromитрин содержится в плодовых телах сумчатых грибов грибах родов *Giromitra* (строчок), *Helvella* (лопастник), *Discina* (дисцина), *Verpa* (сморчковая шапочка). Предположительно, токсин присутствует также у представителей рода *Peziza*, *Sarcoscypha* и *Disciotis* (рис. 5.2). Гиromитрин летуч, потому интенсивная термообработка снижает его концентрацию в грибах. Однако гастрономическая специфика гиromитрин-содержащих грибов такова, что их предпочитают солить или мариновать; при этом токсины в плодовых телах сохраняются, и могут вызвать тяжелые отравления, вплоть до летального исхода.

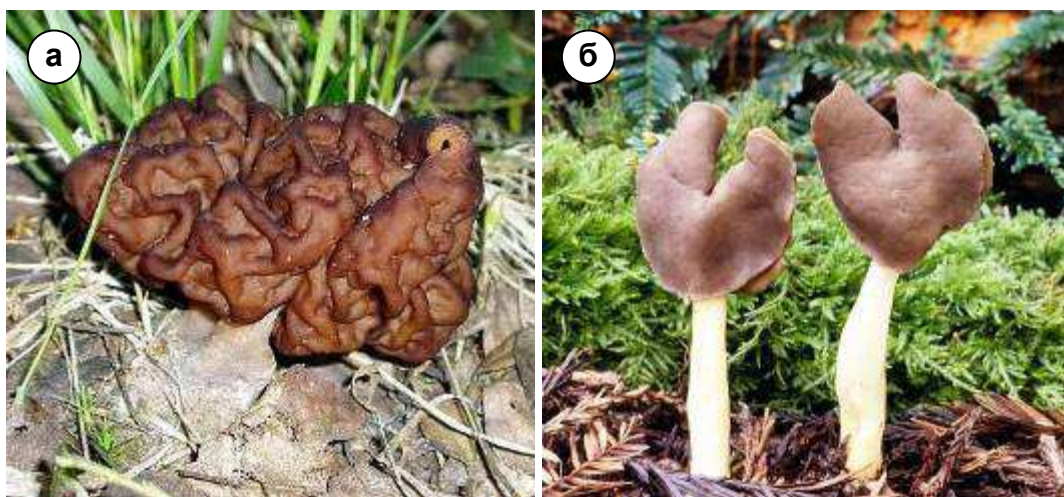


Рис. 5.2. Виды грибов, содержащие мометилгидразин.

а) *Giromitra esculenta* (Pers.) Fr. – строчок обыкновенный;

б) *Helvella elastica* Bull. – лопастник эластический.

В желудке гиromитрин подвергается гидролизу с образованием **мометилгидразина**, который существенно превосходит по токсичности исходное вещество. Эксперименты на животных показали, что более 25% поступившего в желудок гиromитрина метаболически гидролизуется до мометилгидразина. Именно это соединение и определяет, в основном, эффект отравления строчками и лопастниками.

В основе механизма токсического действия производных гидразина лежит нарушение пиридоксалевого обмена, в результате которого страдает функция множества ферментов (аминотрансферазы, декарбоксилазы, аминоксидазы и др.), кофактором которых является пиридоксальфосфат – производное витамина В₆. Угнетение активности этих ферментов приводит к поражениям ЦНС, ор-

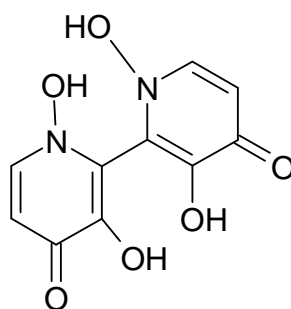
ганов пищеварительной системы, и в особенности печени, а также, хотя и в меньшей степени, системы крови, почек и сердечно-сосудистой системы.

Первые признаки отравления появляются через 6-12, а иногда уже через 2 часа. Они выражаются в ощущении усталости, головной боли, головокружении, желудочных коликах и рвоте. Эти признаки сохраняются и длятся один-два дня, затем проявляются признаки гепатотоксикоза, также нарушение функций легких и сердечная недостаточность. Гидразины обладает также канцерогенными и мутагенными свойствами.

И наконец, при сушке строчков у заготовщиков были отмечены случаи поражения роговицы: летучие производные гидразина оказывают раздражающее воздействие на слизистую глаза.

Орелланины

Орелланин – низкомолекулярный термостабильный токсин, гидроксированное производное неконденсированной пары пиридиновых гетероциклов. На его основе в грибах образуются циклические олигопептидные соединения – **кортинарины А и В**, которые наряду со свободным орелланином оказывают токсическое действие.



Орелланин

Орелланины содержатся в грибах семейства Cortinariaceae – *Cortinarius* (*паутинник*) и *Inocybe* (*волоконница*), а также некоторых Agaricaceae (*Lepiota*). К числу наиболее ядовитых относятся виды *Corinarius orellanus*, *C. rubellus*, *C. gentilis* и *C. speciosissimus* (рис. 5.3).



Рис. 5.3. Виды грибов, содержащие орелланин.
а) *Cortinarius orellanus* Fr. – паутинник красно-коричневый;
б) *Cortinarius rubellus* Cooke – паутинник красноватый.

Специфика орелланиновых отравлений заключается в исключительной длительности латентного периода. Первые признаки отравления проявляются лишь через 7-14 дней и позже. Токсины достаточно долго сохраняются в организме и определяются в плазме в концентрации 6-12 мкг/мл через 10 дней после употребления грибов в пищу.

В 1950-е гг. в Польше наблюдались массовые отравления неизвестного генеза, никак не связанные с употреблявшейся накануне пищей. В 1952 г. д-р С.Гржимала обнаружил, что все пациенты за какое-то время до попадания в больницу ели грибы *Cortinarius orellanus*. У некоторых из них пауза между употреблением грибов и появлением симптомов отравления составила полтора месяца! Именно по этой причине, орелланин-содержащие грибы веками считались съедобными: никому и голову не приходило, что отравления вызывались грибами, съеденными месяц назад.

Орелланин и кортинарины токсически действуют на клетки эпителия почечных канальцев. Нефротоксичность увеличивается в условиях активации метаболических процессов, например, при предварительном введении фенобарбитала, индуцирующего цитохром P₄₅₀.

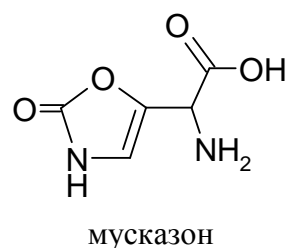
Клиническая картина отравления включает в основном признаки острого канальцево-интерстициального нефрита. Не ранее чем через 36 ч после употребления грибов возникают боли в желудке, головная боль, озноб, сухость во рту, жажда, олигурия, сменяющееся затем анурией. Острая почечная недостаточность может развиваться через 30 ч. – 17 дней от начала интоксикации. Вероятность летального исхода крайне велика. Многим пациентам требуется длительное лечение при помощи гемодиализа.

5.4. ТОКСИНЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВНС

К этой группе относят низкомолекулярные соединения, обладающие нейротоксическим эффектом, и влияющие на периферическую часть нервной системы, в особенности – на вегетативную (автономную) ее часть – ВНС. К этой группе относят три основных класса токсинов – изооксазолы (производные иботеновой кислоты), а также мускарин и коприн.

Изооксазолы (иботеновая кислота и ее производные)

Изооксазол – пятичленный гетероцикл, содержащий атомы кислорода и азота. В тканях шляпочных грибов чаще всего присутствуют три его производных – *иботеновая кислота* (ИБК), ее изомер *мусказон*, и продукт ее декарбоксилирования – *муцимол*; два последних соединения, как правило, рассматриваются как производные ИБК. Содержание этих веществ в плодовых телах может достигать 0.015–0.1% от массы свежих грибов. При этом концентрация токсинов зависит от сезона: ранние летние плодоношения содержат в 10 раз больше иботеновой кислоты и муцимола по сравнению с позднесенними.



Указанные вещества содержатся в значительных количествах в некоторых видах рода *Amanita*, среди которых в Европе распространены *Amanita pantherina* (мухомор пантерный), *Amanita muscaria* (мухомор красный) и *Amanita strobiliformis* (мухомор шишковидный); также мусцимол обнаружен в плодовых телах *Panaeolus* (панеолус) (рис. 5.4).



Рис. 5.4. Виды грибов, содержащие изооксазолы.
 а) *Amanita muscaria* (L.) Lam. – мухомор красный;
 б) *Amanita pantherina* (DC.) Krombh. – мухомор пантерный.

Механизм токсического действия ИБК и ее производных основан на стимуляции мембранных рецепторов нейромедиаторов аминокислотной природы; при этом, ИБК стимулирует возбуждающие рецепторы, а мусцимол – угнетающие.

ИБК взаимодействует со всеми подтипами глутаматных рецепторов, наиболее селективно воздействуя на рецепторы N-метил-D-аспартата. Возбуждение этих рецепторов приводит к выраженному повышению двигательной активности, нарушению координации движений, судорогам.

Мусцимол является мощным избирательным агонистом ГАМК-рецепторов, локализованных преимущественно в ЦНС. Взаимодействие с этим подтипом рецепторов обеспечивает тормозные, угнетающие эффекты, влияет на эмоциональное поведение и психическую сферу. 15 мг мусцимола, содержащихся в 100 г красного мухомора (2-4 плодовых тела), достаточно для получения выраженных психоневрологических эффектов.

Отравление производными ИБК имеет достаточно «пеструю», неоднородную картину. Латентный период интоксикации занимает 30-60 мин и лишь в отдельных случаях достигает 3 часов. В первую очередь появляются так назы-

ваемый «эффект оглушения». Далее наступает делириозное состояние со спутанностью сознания, дезориентацией в пространстве, визуальными и слуховыми галлюцинациями. Симптомы возбуждения чередуются с периодами депрессии с отсутствием чувства реальности. У части больных наблюдаются фибриллярные мышечные подергивания, тремор, возможны судороги. Для тяжелых форм отравления характерны рвота и понос. Все перечисленные симптомы наблюдаются в течение 6-8 часов, после чего наступает глубокий сон, который может продолжаться 10-15 часов. Пробуждение может сопровождаться ретроградской амнезией.

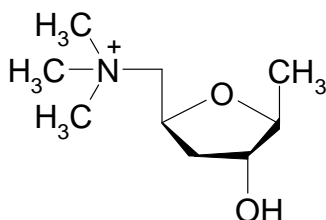
При употреблении пантерных мухоморов проявления интоксикации имеют более тяжелый характер, и характеризуются быстрым (в течение 30-60 мин.) переходом от начальных симптомов к глубокой коме без возбуждения и галлюцинаций, что требует немедленной интенсивной терапии. При оказании своевременной помощи больные приходят в себя в течение 24-49 часов, однако возможен и смертельный исход.

В мухоморах содержится еще ряд нейротоксинов, не являющихся производными изооксазола. *Стизолобовая* и *стизолобиновая кислоты*, являющиеся продуктами окисления ДОФА, оказывают антихолинергическое действие, являясь причиной атропиноподобных эффектов при отравлении мухоморами. *Трихоломовая кислота* обладает гемолитическими свойствами. *Метилтетрагидрокарболинкарбоновая кислота* (МТКК), близкая к алкалоиду гармину, обладает галлюциногенными свойствами. Сочетание эффектов всех этих токсических соединений обуславливает неоднородную клиническую картину отравления с широким набором симптомов, их чередованием, ослаблением или усилением симптоматики.

Красные мухоморы издавна использовались в качестве галлюциногенного средства. Следы обрядов употребления мухоморов имеются в археологических культурах Европы и Сибири, в Ригведе, Авесте, обрядах викингов, кельтов и славян. Однако мало кто знает, что достичь галлюциногенного эффекта красных мухоморов можно только при условии низкого содержания ИБК на фоне высокой концентрации мусцимола и МТКК – иначе вместо красочных галлюцинаций наступит тяжелое отравление. Простейший и наиболее популярный в древности способ этого достичь – это пить... мочу человека или лошади, наевшихся мухоморов. В скандинавских и палеоазиатских культурах роль «фильтра» брал на себя шаман, а участники церемонии пили его мочу.

Мускарин

Мускарин – аминированное производное фруктозы, иногда относимое к ациклическим алкалоидам. Относительная простота химической структуры позволяет синтезировать мускарин в химической лаборатории.



Длительное время мускарин считался основным токсическим компонентом *Amantia muscaria* (красного мухомора), к честь которого соединение и было названо. Однако дальнейшие исследования показали, что в представителях рода *Amanita* это соединение содержится в весьма малых количествах (0.0003 – 0.003% сухой массы). В то же время, у целого ряда других грибов содержания мускарин в плодовых телах в несколько тысяч раз выше! К этой группе относятся виды из родов *Inocybe* (волоконница), *Clitocybe* (говорушка) и *Entoloma* (розовопластинник); среди них особенно опасны *Inocybe patouillardii* (волоконница Патуйяра) и *Clitocybe dealbata* (говорушка беловатая). Смертельная для человека доза токсинов содержится в 50 г этих грибов (1-2 плодовых тела)! В меньших концентрациях мускарин содержится также в *Hygrocybe conica*, *Muscena pura*, *Omphalotus olearius* и некоторые виды рода *Boletus* – *B. luridus*, *B. satanas*, *B. pulcherrimus* (рис. 5.5).



Рис. 5.5. Виды грибов, содержащие мускарин.

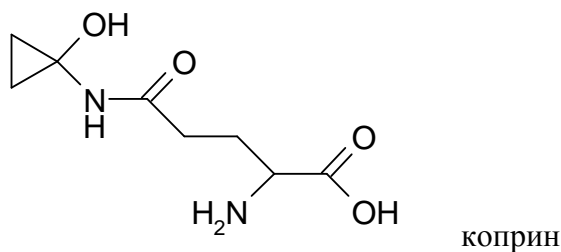
- а) *Clitocybe dealbata* (Sowerby) Gillet. – говорушка беловатая;
- б) *Inocybe patouillardii* Bres. – волоконница Патуйяра;
- в) *Omphalotus olearius* (DC.) Singer – омфалот масляный;
- г) *Entoloma sinuatum* (Bull.) P. Kumm. – розовопластинник извилистый.

Механизм действия мускарина основан на избирательном возбуждении холинергических рецепторов, расположенных на постсинаптических мембранах клеток различных органов у окончаний постганглионарных холинергических нервов. Такие рецепторы даже называют М-рецепторами, т.е. мускариновыми рецепторами. Вещества, стимулирующие данные рецепторы, называют М-холиномиметиками, а подавляющие их активность – М-холиноблокаторами. К последним относится атропин, являющийся специфическим антагонистом мускарина. Мускарин не проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому его действие затрагивает в основном периферическую нервную систему.

Первые признаки отравления появляются через 30 минут – 2 часа. Лицо у пострадавшего краснеет, увеличивается пото- и слюноотделение, возникает лихорадочное состояние без повышения температуры, начинается одышка, нарушается зрение, усиливается сердцебиение, могут возникнуть тошнота, рвота, понос, боли в животе. Кроме того, у больных наблюдается миоз, нарушения аккомодации, брадикардия, в тяжелых случаях возможны бронхоспазм и гипотония. Симптомы сохраняются от 6 до 24 ч.

Коприн

Коприн представляет собой циклическое производное протеиногенной аминокислоты глутамина, содержащее довольно редкий для природных соединений трехуглеродную циклобутановую группировку.



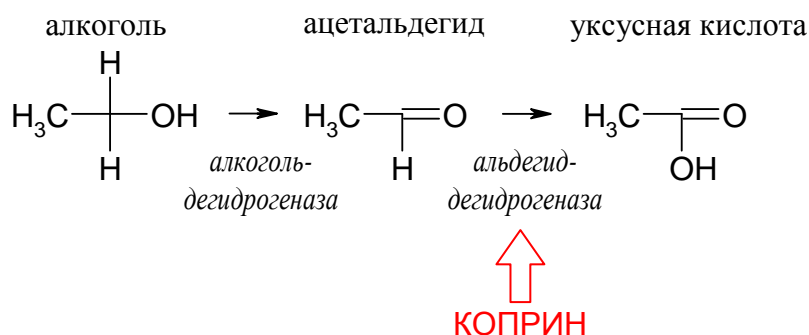
Коприн содержится в плодовых телах грибов семейства *Coprinaceae* (рис. 5.6), среди которых наибольшее пищевое значение имеет *Coprinus comatus* (навозник белый). Кроме того, коприноподобные эффекты наблюдаются при употреблении грибов *Clitocybe clavipes* (говорушка булавоногая) and *Boletus luridus* (поддубник).

Отравление упомянутыми грибами наступает только если после грибной пищи (даже через 1-2 дня) человек употреблял алкоголь. Наблюдая подобные отравления, физиологи первоначально пришли к выводу, что в навозниках содержится токсин, растворимый в спирте. Однако эта версия оказалась ошибочной. Коприн прекрасно растворяется в воде, и именно благодаря этому он может длительное время циркулировать в кровотоке и вызывать повторные рецидивы интоксикации.



Рис. 5.6. Виды грибов, содержащие коприн.
 а) *Coprinus comatus* (O.F. Müll.) Pers. – навозник белый;
 б) *Coprinus atramentarius* (Bull.) Fr. – навозник чернильный.

Механизм действия копринина основан на подавлении активности фермента альдегиддегидрогеназы (АлДГ). Это соединение является важным компонентом естественной системы обезвреживания алкоголя. При поступлении в организм человека, алкоголь окисляется до уксусного альдегида (ацетальдегида), который далее преобразуется в уксусную кислоту. Вторую реакцию и катализирует АлДГ. Коприн блокирует этот фермент и обрывает каскад реакций, в результате чего в плазме накапливается ацетальдегид. Это вещество чрезвычайно токсично, и отвечает за формирование так называемого похмельного синдрома. Таким образом, отравление копринином, по сути дела, является искусственно вызванным тяжелым похмельем.



Картина отравления копринином получила название «анабусного» или «ди-сульфирамового» синдрома (по названию продуктов, вызывающих аналогичный эффект). Через 0,5-2 часа после сочетанного употребления грибов и спиртных напитков, сильно краснеет лицо, а затем багровеет и даже становится фиолетовой большая часть тела. Кончик носа и ушные мочки при этом остаются бледными. Одновременно появляются жар, сердцебиение, аритмия, сильная жажда, рвота, понос, учащение пульса, затруднение речи, нарушение зрения. По истечении нескольких часов эти симптомы исчезают, но возникают снова, если на следующий день опять употребить алкоголь. Действие грибов сохраняется несколько дней. Считается, что отравление не опасно и не требует серьезного медицинского вмешательства.

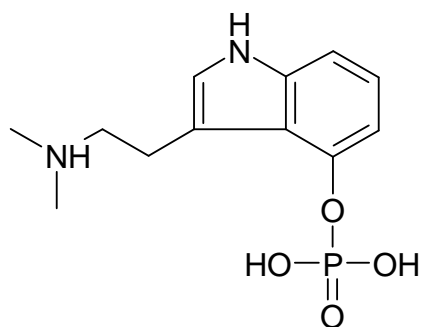
Испытав воздействие коприна, больные испытывают стойкое отвращение к алкоголю, которое может сохраняться годами. Благодаря этому, навозники издавна использовались народной медициной для борьбы с алкогольной зависимостью. В настоящее время на основе коприна и его аналога дисульфирама разработаны препараты для лечения хронического алкоголизма.

5.5. ТОКСИНЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЦНС

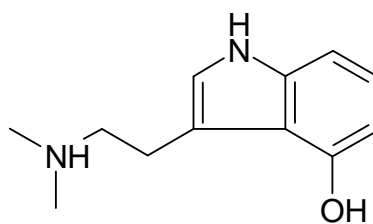
К этой группе относятся соединения, близкие по своей структуре к нейромедиаторам и нейромодуляторам центральной нервной системы (в первую очередь серотонину и фенилэтиламину). Вызывая некоординированную стимуляцию различных отделов ЦНС, токсины приводят к развитию галлюцинаций и других психогенных эффектов.

Псилоцибины

Псилоцибины – это производные протеиногенной аминокислоты триптофана. К ним относятся, в первую очередь, фосфорилированное соединение *псилоцибин* и *дефосфорилированное* – псилоцин. Близки к псилоцибинам еще несколько психоактивных соединений грибного происхождения: *беоцистин*, *норбеоцистин*, *фенилэтиламин*, *4-гидрокситриптамин* и *эргенасцин*.



псилоцибин



псилоцин

Псилоцибин был открыт в тропических грибах *Psilocybe cubensis*, традиционно использовавшихся центральноамериканскими индейцами для проведения магических ритуалов. Впоследствии псилоцибины были обнаружены у широкого спектра видов, произрастающих в Европе: *Conocybe cyanopus*, *Gymnopilus spp.*, *Inocybe aeruginascens*, *I. corydalina*, *I. coelestium*, *I. haemacta*, *Pholiota spectabilis*, *Panaeolus foenisecii*, *Stropharia aeruginosa* и др. (рис. 5.7) Наибольшая концентрация псилоцибинов среди представителей европейской микобиоты отмечена в плодовых телах *Psilocybe semilanceata* (*псилоцибе полуланцетовидного*): в шляпках 0.74-0.83%, а в ножках – 0.45-0.33% сухой массы.



Рис. 5.7. Виды грибов, содержащие псилоцибины.
 а) *Psilocybe semilanceata* (Fr.) P. Kumm. – псилоцибе полуланцетовидный;
 б) *haeria aeruginosa* (Curtis) Quéél. – строфария синезеленая.

Псилоцибин структурно сходен с серотонином и конкурирует с ним за связывание со специфическими рецепторами. Это приводит к несбалансированной активности нейронных цепей, связанных с эмоциональной сферой и обработкой информации, поступающей от органов чувств. В частности, токсины вызывают торможение импульсной активности за счет активации 5-НТ₂А- и 5-НТ₁А-серотониновых рецепторов, и угнетения реакций возбуждения на основе L-глутаминовой кислоты. Ауторадиографические исследования выявили высшую концентрацию псилоцибина и псилоцибина гиппокампе, неокортексе и таламусе уже через 40 мин. после орального введения. Указанные отделы мозга отвечают за регуляцию мотивационно-эмоциональных реакций, процессов восприятия и памяти.

Доза псилоцибина около 1 мг вызывает у человека чувство опьянения уже через 20-30 мин после приема, доза до 4 мг – состояние отрешенности от действительности. При более высоких дозах (до 12 мг) появляются галлюцинации.

После употребления грибов рода *Psilocybe* уже через 15-20 минут (при приеме на полный желудок – через 2 ч.) возникают «ошеломленность», тремор, эйфория, бред, беспокойство, повышенная слуховая и зрительная восприимчивость, ощущение сжатия зрительного пространства и времени, нарушение восприятия скорости, освещенности и цвета. Затем личность переносится в мир необычных видений и галлюцинаций. Постепенно исчезает ощущение пространства и времени; возникает иллюзия, что душа покинула тело и наблюдает за ним со стороны.

В зависимости от психического типа человека или обстоятельств, в которых он находится, психические эффекты могут быть «позитивными» или «негативными» типа. Негативная реакция включает чувство беспокойства, приступы ярости, агрессивность, склонность к насилию. При развитии психических эффектов по позитивному типу наблюдается беспричинное ощущение счастья, смех, освобождение от угнетающего настроения, эротическое влечение, деперсонализация и, что наиболее характерно — цветовые галлюцинации, во время которых возникает представление о перемещении в пространстве и во времени.

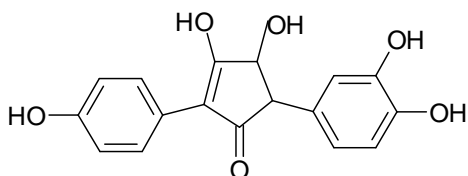
Во время галлюцинаций человек в полной мере осознает нереальность происходящего.

Физиологической зависимости к галлюциногенам не отмечается, но возможно формирование психологической зависимости – потребности в испытании ярких переживаний, вызываемых галлюциногеном. Псилоцибин малотоксичен (для сравнения, его токсичность в три раза ниже, чем у аспирина), поэтому отравления со смертельным исходом для этого соединения не отмечены. В то же время, под влиянием псилоцибина люди иногда совершают суицидальные действия (например, пытаются вылететь в окно, будучи уверены в своей способности летать).

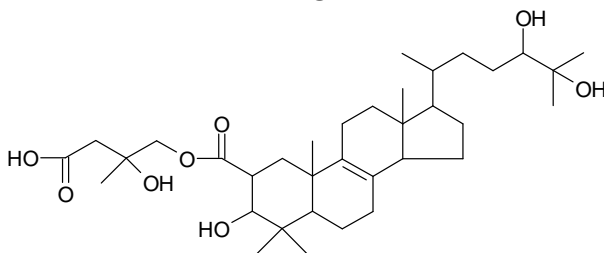
5.6. ТОКСИНЫ-ГАСТРОИРРИТАНТЫ

Значительная часть слабых отравлений грибами приходится на виды, содержащие гастроирританты, т.е. вещества, раздражающе воздействующие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Биохимический спектр этих соединений весьма широк, и включает алкалоиды, цианогликозиды, сапонины, амины, фенолы, иридоиды, трикарбоновые кислоты, и другие соединения.

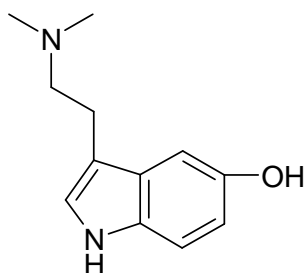
НЕКОТОРЫЕ ГАСТРОИРРИТАНТЫ ГРИБОВ



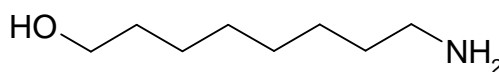
Фенольное соединение **инволютин**
(*Paxillus involuta*)



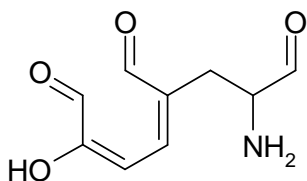
Сапонин **фасцикулиновая кислота А**
(*Hypholoma fasciculare*)



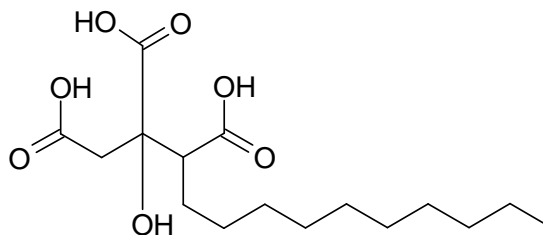
Алкалоид **буфотенин**
(*Amanita porphyrina*)



Алифатический амин **тирамин**
(*Polyporus, Phaeolus, Laetiporus*)



Катехоламин **2,3-секодопа**
(*Hygrocybe conica*)



Карбоновая **норкаперотовая кислота**
(*Gomphus floccosus*)

Гастроирританты распространены среди шляпочных грибов очень широко. Именно к ним относятся токсины ядовитых видов шампиньонов (*Agaricus xanthodermus*, *A. placomyces*), боровиков (*Boletus erythropus*, *B. satanas*) и рядовок (*Tricholoma pardinum*, *T. pessundatum*), ложноопята (*Hypholoma fasciculare*, *H. sublateritium*), ложнодождевики (*Scleroderma citrinum*) и многие другие виды (*Amanita porphyrina*, *Chlorophyllum molybdites*, *Gomphus floccosus*, *Hebeloma crustuliniforme*, *Hygrocybe conica*, *Hygrophoropsis aurantiaca*, *Leucocoprinus birnbaumii*, *Pholiota squarrosa*, *Ramaria formosa*) (рис. 5.8). К этой же группе относятся соединения, придающие жгучий вкус свежим плодовым телам груздей, рыжиков и некоторых сыроежек (*Lactarius chrysorrheus*, *L. rufus*, *L. scrobiculatus*, *L. torminosus*, *Russula emetica*).



Рис. 5.7. Виды грибов, содержащие гастроирританты.

- а) *Hypholoma fasciculare* (Huds.) P. Kumm. – ложноопенок серножелтый;
- б) *Hygrophoropsis aurantiaca* (Wulfen) Maire – ложная лисичка золотистая;
- в) *Agaricus xanthodermus* Genev. – шампиньон желтокожий;
- г) *Ramaria formosa* (Pers.) Qué. – рамария красивая.

Для гастроирритантов характерна неоднородная токсичность: популяции и расы одного и того же вида могут существенно отличаться по уровню токсичности. Так, ложноопенок серножелтый в Восточной Европе является опасным ядовитым грибом, иногда приводящим к смертельным исходам, западно-

европейские авторы часто указывают его как слабоядовитый, а в Северной Америке произрастает съедобная раса данного макромицета.

Первые признаки отравления гастроирритантами наступают через 0,5-2 часа. Выражаются они в тошноте, рвоте, головной боли, кишечных коликах, головокружении, поносе, обострении язвенной болезни. Симптомы сохраняются от двух дней до недели и у взрослых здоровых людей заканчиваются обычно полным выздоровлением. Однако у детей, пожилых людей, и лиц, ослабленных перенесенными болезнями, тяжелые отравления гастроирритантами могут вызвать летальный исход.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Аравийский Р.А., Климко Н.Н., Васильева Н.В.* Диагностика микозов. СПб: МАПО, 2004. – 186 с.
- Аравийский Р.А., Котрехова Л.П., Колб З.К., Скрек С.В.* Хромомикоз – подходы к диагностике; случаи из практики // Проблемы медицинской микологии. – 2004. – Т.6, №3. – С.9-13.
- Вишневский М.В.* Несъедобные, ядовитые и галлюциногенные грибы. Справочник-атлас. - М.: Формика-С, 2001. – 192 с.
- Елинов Н.П.* *Candida species* и кандидемия. Состояние проблемы (обзор) // Проблемы медицинской микологии. – 2001. – Т. 3. – № 1. – С. 4-15
- Елинов Н.П.* Микологическая терминология, её использование на практике// Проблемы медицинской микологии. – 2001. – Vol.3, № 3. – С.3-11.
- Кашкин П.Н., Хохряков М.К., Кашкин А.П.* Определитель патогенных, токсикогенных и вредных для человека грибов. – Л.: Медицина, 1979. – 272 с.
- Леонтьев Д.В., Акулов О.Ю.* Загальна мікологія: підручник для студентів вищих начальних закладів. – Харків: Основа, 2007. – 225 с.
- Митрофанов В.С.* Аллергический бронхолегочный аспергиллез // Проблемы медицинской микологии. – 1999. – Т.1, № 3. – С. 26-32.
- Митрофанов В.С.* Системные антифунгальные препараты // Проблемы медицинской микологии. – 2001. – Т. 3, № 2. – С.6-14.
- Саркина И.С.* Грибы знакомые и незнакомые. – Симферополь: Бизнес-информ, 2009. – 419 с.
- Саттон Д., Фотергилл А., Ринальди М.* Определитель патогенных и условно патогенных грибов. – М.: Мир, 2001. – 486 с.
- Сергеев А.Ю.* Грибковые заболевания ногтей (2-е изд.). М.: Национальная академия микологии, 2007. – 164 с.
- Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В.* Кандидоз: природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение. М.: Триада, 2001. – 472 с.
- Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В.* Грибковые инфекции. Руководство для врачей (2-е изд.). М.: Бином-Пресс, –2008. – 480 с.
- Сергеев Ю.В., Шпигель Б.И., Сергеев А.Ю.* Фармакотерапия микозов. – М.: Медицина для всех, 2003. – 200 стр.
- Фейер Э., Олах Д., Сатмари Ш. и др.* Медицинская микология и грибковые заболевания. – Будапешт: Изд-во Академии наук Венгрии, 1966. – 985 с.
- Andriole V.N.* Current and future antifungal therapy: new targets for antifungal agents// J. Antimicrob. Chemother. – 1999. – Vol.44. – P.151-162.

- Chin T., Fong I.W., Vandenbroucke A.* Pharmacokinetic of fluconazole in serum and cerebrospinal fluid in a patient with AIDS and cryptococcal meningitis // *Pharmacotherapy*. – 1990. – Vol.10(4). – P.305-307.
- Como J.A., Dismukes W.E.* Oral azole drugs as systemic antifungal therapy // *N.Engl.J.Med.* – 1994. – Vol.330. – 263-272.
- Cooker P.J., Tomlinson D.R., Parking J. et al.* Interaction between fluconazole and rifampicin // *B.M.J.* – 1991. – Vol.301. – P.818.
- Lerda D.* Mycotoxins Factsheet 2nd Edition. European Communities, 2009. – 39 p.
- Georgiev V.S.* Treatment and developmental therapeutics in aspergillosis // *Respiration*. – 1992. – Vol.59. – P.291-302.
- Graybill J.R.* Azole therapy in systemic fungal infections. Diagnosis and therapy of systemic fungal infection. – N-Y.: Raven Press, 1989. – P.133-144.
- Lasar J.D., Wilner K.D.* Drug interaction with fluconazole // *Rev. Inf. Dis.* – 1990. – Vol.12, Suppl.1. – P.327-333.
- Lewis R. E., Pharm D., and Kontoyiannis D.P.* Rationale for combination antifungal therapy. – *Pharmacotherapy*. – 2001. – Vol. 21. – P.149-164.
- Linkoff G., Mitchell D.H.* Toxic and hallucinogenic mushroom poisoning. New York: VNR, 1977. – 267 p.
- Revy R.H., Trummel K.E., Trager W.F., Hansen P.D., Eichelbaum A.K.* (eds.) Metabolic drug interaction. – Philadelphia: Lippincott, 2000. – 793 p.
- Roberts J., Schock K., Marino S., Andriole V.T.* Efficacies of two antifungal agents, the triazole ravuconazole and the echinocandin in an experimental model of invasive aspergillosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2000. – Vol.44(12). – P.3381-3388.
- Ryley J.F.* Chemotherapy of fungal diseases. – Berlin: Springer-Verlag, 1990. – 558 p.
- Sugar A.M., Alsip S.G. et al.* Pharmacology and toxicity of high-dose ketoconazole // *Antimicrob Agents Chemother.* – 1987. – Vol.31. – P.1874-1878.
- Vanden Bossche H., Marichal P., Odds F.* Molecular mechanisms of drug resistance in fungi // *Trends Microbiol.* – 1994. – Vol.2. – P.393-400.

**При подготовке издания
использованы материалы сайтов:**

www.mycology.adelaide.edu.au; www.doctorfungus.org; www.chem.isu.ru;
www.ecosystema.ru; www.fishtour.by; www.aphotofungi.com; www.allgrib.ru;
www.fungaljungal.org; www.mushroomhobby.com; www.wikipedia.org.

УКАЗАТЕЛЬ ПАТОГЕННЫХ ГРИБОВ

- Absidia* spp. – 26, 28
Acremonium spp. – 27
Alternaria spp. – 27
Apophysomyces spp. – 26
Arthroderma spp. – 30, 34, 35, 44
Aspergillus flavus – 71
Aspergillus fumigatus – 70
Aspergillus niger – 71
Aspergillus terreus – 71
Aureobasidium spp. – 27
Basidiobolus ranarum – 56
Beauveria spp. – 27, 28
Bipolaris spp. – 27, 28
Blastomyces dermatitidis – 57
Candida albicans – 64
Cladosporium spp. – 27, 28
Coccidioides immitis – 59
Conidiobolus spp. – 26
Cryptococcus neoformans – 65
Cunninghamella spp. – 26
Curvularia spp. – 27, 28
Epidermophyton floccosum – 33
Exophiala jeanselmei – 53
Fonsecaea pedrosoi – 51
Fusarium spp. – 27, 28
Geotrichum spp. – 27
Gliocladium spp. – 27
Histoplasma capsulatum – 60
Hortaea werneckii – 47
Loboa lobo – 50
Madurella mycetomii – 54
Malassezia furfur – 47
Microsporium audouinii – 36
Microsporium canis – 34
Microsporium cookei – 31
Microsporium ferrugineum – 37
Microsporium gallinae – 31
Microsporium gypseum – 35
Microsporium nanum – 31
Microsporium persicolor – 31
Mucor spp. – 26, 28
Paecilomyces spp. – 27, 28
Paracoccidioides brasiliensis – 61
Penicillium marneffe – 69
Phialophora verrucosa – 52
Piedraia hortae – 45
Pityrosporum furfur (ovale) – 47
Pneumocystis carinii – 66
Pseudallescheria boydii – 67
Rhinocladiella spp. – 27
Rhodotorula spp. – 26
Rhizopus spp. – 26, 28
Saccharomyces spp. – 26
Saksenaea spp. – 26, 28
Scedosporium apiospermum – 67
Scopulariopsis spp. – 27
Sepedonium spp. – 27
Sporothrix schenckii – 55
Trichoderma spp. – 27
Trichophyton ajelloi – 44
Trichophyton concentricum – 31
Trichophyton flavescens – 31
Trichophyton equinum – 31
Trichophyton erinacei – 31
Trichophyton gloriae – 31
Trichophyton megnini – 31
Trichophyton mentagrophytes – 39
Trichophyton phaseoliforme – 31
Trichophyton rubrum – 38-39
Trichophyton simii – 31
Trichophyton schoenleinii – 43
Trichophyton soudanense – 31
Trichophyton terrestre – 31
Trichophyton tonsurans – 41
Trichophyton vanbreuseghemi – 31
Trichophyton verrucosum – 42
Trichophyton violaceum – 40
Trichophyton yaoundei – 31
Trichosporon beigeli – 46
Trichothecium spp. – 27
Verticillium spp. – 27
Wangiella spp. – 28

УКАЗАТЕЛЬ ТОКСИЧНЫХ ГРИБОВ

- Agaricus placomyces* – 126
Agaricus xanthodermus – 126
Amanita muscaria – 119
Amanita phalloides – 114-115
Amanita porphyrina – 127
Amanita strobiliformis – 119
Amanita vaginata – 114-115
Amanita verna – 114-115
Amanita virosa – 114-115
Amantia pantherina – 119
Aspergillus flavus – 101
Aspergillus glaucus – 101
Aspergillus melleus – 103
Aspergillus niger – 101
Aspergillus ochraceus – 103
Aspergillus parasiticus – 101
Aspergillus sulphureus – 103
Aspergillus petrakii – 103
Boletus erythropus – 126
Boletus luridus – 121
Boletus luridus – 122
Boletus pulcherrimus – 121
Boletus satanas – 121
Boletus satanas – 126
Chlorophyllum molybdites – 127
Claviceps purpurea – 108
Clitocybe clavipes – 122
Clitocybe dealbata – 121
Clitocybe multiceps – 114-115
Conocybe cyanopus – 124
Conocybe filaris – 114-115
Coprinus comatus – 122
Corinarius orellanus – 117
Corinarius gentilis – 117
Corinarius rubellus – 117
Corinarius speciosissimus – 117
Discina spp. – 116
Disciotis spp. – 116
Fusarium graminearum – 106, 107
Fusarium solani – 106
Fusarium sporotrichiella – 106
Fusarium sporotrichoides – 106, 107
Galerina autumnalis – 114-115
Galerina marginata – 114-115
Giromitra spp. – 116
Gomphus floccosus – 127
Gymnopilus spp. – 124
Hebeloma crustuliniforme – 127
Helvella spp. – 116
Hygrocybe conica – 121
Hygrocybe conica – 127
Hygrophoropsis aurantiaca – 127
Hypholoma fasciculare – 127
Hypholoma sublateritium – 127
Inocybe aeruginascens – 124
Inocybe coelestium – 124
Inocybe corydalina – 124
Inocybe haemacta – 124
Inocybe spp. – 117
Inocybe patouillardii – 121
Lactarius chrysorrheus – 126
Lactarius rufus – 126
Lactarius scrobiculatus – 126
Lactarius torminosus – 126
Lepiota castanea – 114-115
Lepiota clypeolaria – 114-115
Lepiota cristata – 114-115
Lepiota helveola – 114-115
Lepiota josserandii – 114-115
Leucocoprinus birnbaumii – 127
Lyophyllum connatum – 114-115
Lyophyllum decastes – 114-115
Mycena pura – 121
Omphalotus olearius – 121
Panaeolus foenisecii – 124
Panaeolus spp. – 119
Paxillus involutus – 114-115
Penicillium citreoviride – 103
Penicillium expansum – 104
Peziza spp. – 116
Pholiota spectabilis – 124
Pholiota squarrosa – 127
Psilocybe cubensis – 124
Psilocybe semilanceata – 124
Ramaria formosa – 127
Russula emetica – 126
Sarcoscypha spp. – 116
Scleroderma citrinum – 127
Stropharia aeruginosa – 124
Tricholoma pessundatum – 126
Tricholoma gregatum – 114-115
Tricholoma pardinum – 126
Verpa spp. – 116
Volvariella speciosa – 114-115

УКАЗАТЕЛЬ МИКОТОКСИНОВ

- 2,3-секодопа – 126
4-гидрокситриптамин – 124
Аманин – 114
Аманитины – 114
Аманулин – 114
Аматоксины – 113
Афлатоксины – 100, 101
Беоцистин – 124
Буфотенин – 126
Гельвелловая к-та – 116
Гиромитрин – 115
Дезоксискваленол – 100
Зеараленоны – 100, 107
Иботеновая к-та – 118
Изооксазолы – 118
Коприн – 122
Кортинарины – 117
Лизергиновая к-та – 109
ЛСД – 109
Метилтетрагидрокарболин-
карбоновая к-та – 120
Монометилгидразин – 116
Мусказон – 118
Му斯卡рин – 120
Мусцимол – 118
Норбеоцистин – 124
Норкаперотовая к-та – 126
Орелланины – 117
Охратоксины – 100, 102
Патулин – 104
Псилоцибин – 124
Псилоцин – 124
Стизолобовая к-та – 120
Стизолобиновая к-та – 120
Тирамин – 126
Трихоломовая к-та – 120
Трихотецены – 106
Фаллин – 114
Фаллоин – 114
Фаллоидин – 114
Фаллолизин – 114
Фаллицидин – 114
Фаллотоксины – 113
Фенилэтиламин – 124
Фузариохроманоны – 108
Фумонизины – 100, 105
Цитреовиридин – 103
Эрготоксины – 109
Эругенасцин – 124

УКАЗАТЕЛЬ МИКОЗОВ

- tinea barbae – 32
tinea capitis – 31
tinea corporis – 31
tinea cruris – 32
tinea manuum – 32
tinea pedis – 32
аспергиллез – 28, 63, 70-70, 95
базидиомикоз – 63
белая пьедра – 27, 46
бластомикоз североамериканский – 28, 57-58, 94
бластомикоз южноамериканский – 28, 61
гистоплазмоз – 28, 60, 94
глубокие микозы – 28, 57
дерматомикозы – 29, 95
кандидоз – 28, 63, 64, 95-97
кожные микозы – 29
кокцидиомикоз – 28, 59, 94
криптококкоз – 28, 63, 65
лобомикоз – 28, 49, 50
малассезиоз – 48, 95
микроспории – 29, 34-37
мицетома – 28, 49, 53, 54, 68
окаймленная экзема – 39
онихомикозы – 31, 38, 95-96
оппортунистические микозы – 28, 62
паразитарный сикоз – 39
паракокцидиомикоз – 61, 95
пенициллез Марнеффа – 63, 69
пневмоцистоз – 66
поверхностные микозы – 27
подкожные микозы – 28, 49
подкожный мукоромикоз – 28, 49
подкожный феогифомикоз – 28, 49, 53
подкожный энтомофторомикоз – 28, 49, 56
псевдалешериоз – 28, 63, 67, 95
разноцветный лишай – 27, 48
рубромикоз – 38
себорейный дерматит – 27, 48
системный гиалогифомикоз – 28, 63
системный зигомикоз – 28, 63, 95
системный феогифомикоз – 28, 63
споротрихоз – 28, 49, 55, 95
суперфициальные микозы – 27
трихомикозы – 31
трихофитии – 29, 37-44
фавус – 32, 43
фузароз – 95
хромобластомикоз – 28, 49, 51-53, 95
черная пьедра – 28, 45
черный лишай – 28, 47
эктотрикс – 32, 34-37
эндотрикс – 32, 40-41
эпидермомикозы – 30
эпидермофитии – 29, 33

УКАЗАТЕЛЬ АНТИМИКОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

- 5-фторцитозин – 90
Абелсет – 77
азолы – 82
аллиламины – 80
Амбизом – 77
Амиклон – 83
Аморолфин – 89
Амфотек – 77
Амфотерицин В – 77-79
Амфоцил – 77
Анкотил – 90
Бинафин – 80
Бифоназол – 84
Ветозорал – 85
Гризеофульвин – 91
Гризовин – 91
Дифлазон – 86
Дифлюзол – 86
Дифлюкан – 86
имидазолы – 82
Имидил – 83
Ирунин – 87
Итразол – 87
Итраконазол – 87
Кандибене – 81
Кандид – 83
Кандизол – 83
Канестен – 83
Канизон – 83
Каспофунгин – 93
Кетоконазол – 85
Клотримазол – 82
Ламизил – 80
Ламикон – 80
Леворин – 77
Ливарол – 85
Медофлюкон – 86
Микозорал – 85
Микокет – 85
Микомакс – 86
Миконазол – 83
Миконихол – 87
Микосист – 86
Микоспор – 84
Микофлюкан – 86
Мифунгар – 84
морфолины – 88
Натамицин – 79
Нафтифин – 81
Низорал – 85
Никкомициен Z – 92
Нистатин – 76
Нофунг – 86
Ороназол – 85
Орунгал – 87
Орунгамин – 87
Орунит – 87
Пимафукорт – 79
Пимафуцин – 79
пиримидины – 89
полиены – 76
полиоксины – 92
Проканазол – 86
Румикоз – 87
Себозол – 85
Тербизил – 80
Тербинафин – 80
триазолы – 86
Флузол – 86
Флукозан – 86
Флукозид – 86
Флуконазол – 86
Флуконорм – 86
Флунол – 86
Флуцитозин – 90
Флюкостат – 86
Форкан – 86
Фульцин – 91
Фунгизон – 77-78
Фунгинал – 83
Фунгинок – 85
Фунгистаб – 85
Фунгицип – 83
Фунзол – 86
Фуцил – 135
Цискс
Экзифин – 80
Экзодерил – 81
эхинокандины – 93