

БИОРЕГУЛЯЦИЯ АМПЛИТУДНО-ФАЗОВОЙ СТАБИЛЬНОСТИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ *CANDIDA ALBICANS* МИКРОСИМБИОНТАМИ ЖЕНСКОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ТРАКТА

М.В. Николенко, Н.В. Барышникова, Е.А. Бахлыкова, А.В. Зыкова,
К.В. Романченко

ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Тюмень, Россия

Резюме. В данной работе предложен хронобиологический метод изучения межмикробных взаимодействий в бактериально-грибковых ассоциациях на примере женского репродуктивного тракта. Культуры грибов и бактерий выделены у 45 женщин репродуктивного возраста от 19 до 35 лет, имеющих регулярный менструальный цикл, не пользующихся гормональными контрацептивами, не имеющих в анамнезе гинекологических оперативных вмешательств, аборт, выкидышей с эубиозом и дисбиозом влагалища. У всех пациенток были исключены заболевания, передаваемые половым путем (ВИЧ-инфекция, сифилис, гонорея, трихомоноз, хламидиоз). Активность пролиферации, морфогенеза и фосфолипазы изучали в течение двух суток с 4-часовым интервалом, в зимнее время года, IV фаза Луны. Результаты статистически обработаны с учетом критерия Стьюдента, критерия Уилкоксона, метода наименьших квадратов. В первую группу вошли женщины с эубиозом, вторую группу составили пациентки с дисбиозом влагалища. У всех изучаемых культур *C. albicans* выявлена суточная динамика изучаемых показателей. Грибы, выделенные от здоровых женщин, характеризовались циркадианными (околосуточными) ритмами изучаемых свойств с одним пиком активности. У *C. albicans*, выделенных от женщин с дисбиозом влагалища, выявлены достоверные ультрадианные (около 12-часовые) ритмы с двумя пиками биологической активности всех изучаемых свойств. Согласованность и последовательность проявления физиологических функций клинических изолятов отражала стратегию распределения биологических ресурсов грибов во времени и зависела от формы инфекционного процесса. Экспериментально доказано, что под воздействием экзометаболитов доминантной и ассоциативной микробиоты существенных изменений амплитудно-фазовых показателей *C. albicans*, выделенных при эубиозе влагалища, не выявлено. Полученные данные свидетельствовали, что временная организация изучаемых показателей *C. albicans*, выделенных от здоровых лиц, обладала стабильностью и независимостью от воздействия метаболитов бактерий. Иная закономерность установлена при дисбиозе влагалища. Доминантный микросимбионт ингибировал ритмы грибов, что может иметь значение при реализации лактобактериями колонизационной резистентности биотопа. Влияние метаболитов ассоциантов, характерных для дисбиоза, проявлялось повышением значений мезора, амплитуды, сохранением спектрального состава биоритмов изучаемых свойств, амплитудно-фазовой характеристики, что указывало на усиление или сохранение адаптивных

Адрес для переписки:

Николенко Марина Викторовна
625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54,
Тюменский государственный медицинский университет.
Тел.: 8 (3452) 20-04-77 (служебн.); 8 905 823-37-90 (моб.).
E-mail: nikolenko-marina@mail.ru

Contacts:

Marina V. Nikolenko
625023, Russian Federation, Tyumen, Odesskaya str., 54,
Tyumen State Medical University.
Phone: +7 (3452) 20-04-77 (office); +7 905 823-37-90 (mobile).
E-mail: nikolenko-marina@mail.ru

Библиографическое описание:

Николенко М.В., Барышникова Н.В., Бахлыкова Е.А., Зыкова А.В., Романченко К.В. Биорегуляция амплитудно-фазовой стабильности биологической активности *Candida albicans* микросимбионтами женского репродуктивного тракта // Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9, № 2. С. 363–368. doi: 10.15789/2220-7619-2019-2-363-368

Citation:

Nikolenko M.V., Baryshnikova N.V., Bakhlykova E.A., Zyкова A.V., Romanchenko K.V. Bioregulation of amplitude-phase biological activity of *Candida albicans* by women reproductive tract microsymbionts // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2019, vol. 9, no. 2, pp. 363–368. doi: 10.15789/2220-7619-2019-2-363-368

возможностей *C. albicans*. Следовательно, амплитудно-фазовая характеристика физиологической активности *C. albicans* являлась маркером оппозитного (усиление/ослабление) эффекта выживания микросимбионтов в парах «доминант—ассоциант».

Ключевые слова: *Candida albicans*, микросимбионты, дисбиоз, мезор, акрофаза, амплитудно-фазовые характеристики.

BIOREGULATION OF AMPLITUDE-PHASE BIOLOGICAL ACTIVITY OF *CANDIDA ALBICANS* BY WOMEN REPRODUCTIVE TRACT MICROSymbionTS

Nikolenko M.V., Baryshnikova N.V., Bakhlykova E.A., Zyкова A.V., Romanchenko K.V.

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

Abstract. In this study, we propose a chronobiological method for examining inter-microbial interactions in bacterial and fungal associations in female reproductive tract. Fungal and bacterial species were isolated in 45 women of reproductive aged 19–35, with regular menstrual cycle, applying no hormonal contraceptives, without previous gynecological surgery, abortions, miscarriages with vaginal eubiosis and dysbiosis in history. Sexually transmitted diseases (HIV infection, syphilis, gonorrhoea, trichomoniasis, chlamydiosis) were excluded in all subjects. Proliferation rate, morphogenesis and phospholipase activity were examined within the 48-hour period every 4 hours, in winter time, Moon phase IV. The data obtained were assessed by using Student's t-test, Wilcoxon test, and least squares method. All subjects were divided into the groups: group 1 — women with vaginal eubiosis, group 2 — women with vaginal dysbiosis. It was shown that in all subjects experimental parameters of *C. albicans* cultures showed a diurnal dynamics characterized in healthy women by circadian rhythms with a single peak of activity. However, in women with vaginal dysbiosis *C. albicans* was characterized by significant ultradian (around 12 hours long) rhythms with two peaks of biological activity. Concurrence and consistency in manifested physiological functions related to clinical isolates was coupled to temporal pattern of distributed biological resources in fungi depending on course of infectious process. It was found that in vaginal eubiosis exometabolites released by dominant associated microbiota did not significantly change microbiota-related amplitude-phase parameters. The data obtained evidenced that temporal pattern of parameters related to *C. albicans* from healthy individuals was stable and independent on bacterial metabolites. In contrast, dominant microsymbiote in vaginal dysbiosis inhibited fungi-related rhythms, which might be important in establishing lactobacillus-associated biotope colonization resistance. Effects of metabolites released by the associated microbiota typical to dysbiosis was revealed by increased mesor, amplitude, preserved biorhythm spectral pattern in examined properties as well as amplitude-phase characteristics indicating at enhanced or sustained *C. albicans* adaptive potential. Therefore, the amplitude-phase parameter of *C. albicans* physiological activity served as a marker of opposite (enhanced/weakened) effect of microsymbiote survival described in “microbial dominant-associate” pairs.

Key words: *Candida albicans*, microsymbiotes, dysbiosis, mesor, acrophase, amplitude-phase parameters.

Введение

Повсеместно увеличивающееся число больных вульвовагинальным кандидозом диктует необходимость более тщательного изучения данной проблемы, своевременной и правильной постановки диагноза и проведения рациональной этиотропной терапии [11]. Среди многочисленных возбудителей *Candida* sp. наибольшей патогенностью и вирулентностью обладает *Candida albicans* (*C. albicans*) [5]. С микробиологических позиций остается не до конца изученным вопрос, в какой мере дрожжеподобные грибы можно рассматривать как компонент нормальной микрофлоры влагалища и в каких условиях они выступают уже как возбудители воспалительного процесса. До последнего времени при определении этиологии инфекционных заболеваний женского репродуктивного тракта решающее значение придавали численности обнаруженных условно-патогенных микроорганизмов в пораженном органе, а в случае

микст-инфекции — установлению количественных соотношений между ассоциантами [7, 8]. Известно, что в микросимбиозе между разными видами складываются сложные — конкурентные или кооперативные — взаимоотношения. Эти влияния обусловлены чаще действием легко экстрагируемых метаболитов, которые могут стимулировать или тормозить размножение, усиливать вирулентность возбудителя или способствовать появлению новых факторов, отягощающих болезнь [2].

В настоящий момент проводятся фундаментальные исследования и получены доказательные результаты по изучению взаимоотношений бактерий и грибов рода *Candida* [1, 10]. Однако открытым остается вопрос изменения биологических микромицетов в ассоциациях на протяжении суток. Решение его могло бы раскрыть один из механизмов межмикробных взаимодействий, определяющих формирование и поддержание ассоциативного симбиоза. На наш взгляд, использование инновационных

методов, в частности хронобиологического метода как методического приема, открывает новые перспективы при изучении физиологии *Candida* sp.

Цель — изучить регуляцию амплитудно-фазовой стабильности биологических свойств *C. albicans* микробными метаболитами в микросимбиозе женского репродуктивного тракта.

Материалы и методы

В обследовании приняли участие 45 женщин репродуктивного возраста от 19 до 35 лет. Пациентки имели регулярный менструальный цикл, не использовали гормональные контрацептивы, не имели в анамнезе гинекологических оперативных вмешательств, аборт, выкидышей. У всех женщин были исключены заболевания, передаваемые половым путем (ВИЧ-инфекция, сифилис, гонорея, трихомониаз, хламидиоз).

Влагалищное отделяемое забирали стерильным одноразовым зондом из заднего нижнего свода или с патологически измененных участков слизистой и помещали в пробирки с транспортной средой Эймса. Пробирка маркировалась. Забор материала проводили на базе Областного кожно-венерологического диспансера города Тюмени. Транспортировка биологического материала проводилась в сумке-холодильнике в течение 2 часов в исследовательскую лабораторию кафедры микробиологии Тюменского медицинского университета.

Выделение и идентификацию бактерий микросимбиотомов влагалищного биотопа проводили в соответствии с приказом Министерства здравоохранения СССР № 535 от 22 апреля 1985 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». Идентификацию грибов проводили по комплексу признаков: внешний вид колоний, хламидоспорообразование, тест на образование ростовых трубок, чувствительность к антифунгальным препаратам диско-диффузионным методом, ассимиляционная способность [5].

Методом титрования определяли количество *Lactobacillus* sp. (посев на среду МРС); *Peptostreptococcus* sp., *Bifidobacterium* sp., *Clostridium* sp. (посев на среду Шедлера и Колумбия-агар), *Staphylococcus* sp. (посев на 5%-ный кровяной агар), *Candida* sp. (посев на среду Сабуро). Для определения доминирующих морфотипов готовились препараты-мазки, окрашенные по Граму.

Для исследования ритмичности биологических свойств были использованы 18 свежесделанных клинических изолятов *C. albicans*. Активность пролиферации [9], морфогенеза [5]

и фосфолипазы [12] изучали в течение 2 суток с 4-часовым интервалом, в зимнее время года, IV фаза Луны.

Влияние доминантных и ассоциативных бактерий на биологические свойства грибов изучали при добавлении стерильных экзометаболитов (продуктов жизнедеятельности микроорганизмов) в питательный бульон по методу Н.Б. Перуновой [10]. В качестве доминантов использовали *Lactobacillus acidophilus* (*L. acidophilus*), ассоциантом являлся *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) № 104.

Статистическую обработку материалов осуществляли с использованием программ: Primer of Biostatics Version 4.03 by Stanton A. Glantz, 1998; Microsoft Office Excel 2010. Определяли M — среднее арифметическое, δ — среднеквадратичное отклонение, m — среднюю ошибку среднего арифметического; данные представляли по форме $M \pm m$ или $M \pm \delta$. В случае соответствия сравниваемых выборок нормальному закону распределения (по χ^2) использовали t -критерий Стьюдента.

Достоверность различий сравниваемых выборок до и после воздействия экзометаболитов доминантов и ассоциантов бактериальной флоры на биологические свойства *C. albicans* определяли непараметрическим методом статистической обработки с учетом критерия Уилкоксона (W). Анализируемые различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для установления связи между параметрами использовали метод ранговой корреляции [3]. Хронодизайн исследований подразумевал получение по каждой оцениваемой функции 6 измерений в сутки с 3–5-кратным повторением условий эксперимента. Данные были обработаны по методу наименьших квадратов (косинор-анализ) при заданной значимости достоверности, $p < 0,05$. Для каждого штамма впоследствии определены основные параметры ритмов с периодами $T = 12$ ч и $T = 24$ ч: мезор (M) — среднее значение гармонической кривой наилучшей аппроксимации функции (косинусоиды), амплитуду ритма (A) — расстояние от экстремума до мезора и акрофаза (ϕ) — момент времени ожидаемого экстремума функции. Для выявления степени межиндивидуальной синхронизации ритмов использован популяционный косинор-анализ [14].

Результаты и обсуждение

В первую группу вошли 13 женщин (28,8%), у которых в составе микробиоты вагинального отделяемого преобладали *Lactobacillus* sp. в количестве 10^6 – 10^7 КОЕ/мл. На их долю приходилось — 92,3% от всех выделяемых микроорганизмов. *C. albicans* обнаруживали в количестве 10^1 – 10^2 КОЕ/мл. Облигатная и факульт-

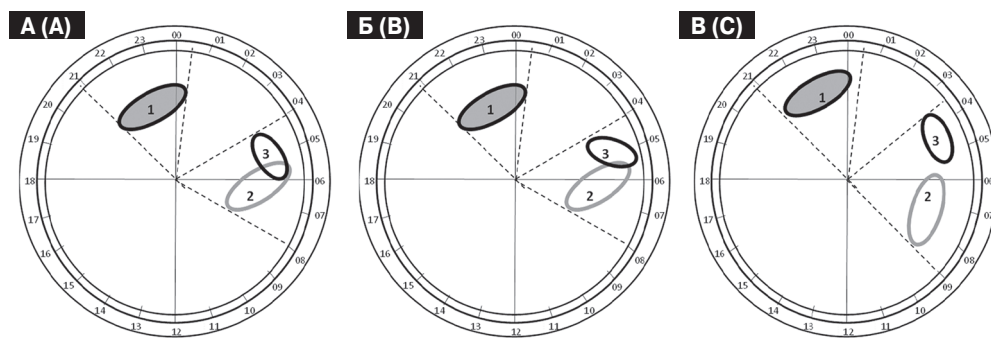


Рисунок 1. Сравнительная характеристика амплитудно-фазовой стабильности биологических свойств изолятов *C. albicans* здоровых пациентов после воздействия экзометаболитов *S. aureus*, T = 24

Figure 1. Comparative characteristics of amplitude-phase stability of biological properties related to *C. albicans* isolates from healthy subjects exposed to *S. aureus* exometabolites, T = 24

Примечания. А) контроль; Б) *L. acidophilus*; В) *S. aureus*; 1) пролиферация; 2) морфогенез; 3) фосфолипаза. По окружности — время суток, часы.

Notes. A) control; B) *L. acidophilus*; C) *S. aureus*; 1) proliferation rate; 2) morphogenesis; 3) phospholipase level. Around the circle: daylight time, hours

тативная анаэробная микрофлора не была обнаружена. Лейкоциты в поле зрения не выявлены. Обнаружение грибов у здоровых людей в 10^2 КОЕ/мл без клинических симптомов и без существенного увеличения количества является показателем носительства [4, 11]. Первая группа рассматривалась нами как контрольная — здоровые женщины с нормоценозом репродуктивного тракта.

Во второй группе у 32 женщин (71,2%) *Lactobacillus* sp. либо отсутствовали, либо высеивались в количестве 10^2 – 10^4 КОЕ/мл. В 87,5% случаев в влагалищном отделяемом обнаружены *Bacteroides* sp., *Gardnerella vaginalis* (*G. vaginalis*), *Staphylococcus* sp. Грибы *C. albicans* выявлены в титре 10^4 – 10^6 КОЕ/мл. Чаще дрожжи высеивались в ассоциации с *S. aureus* — 46,8%. Лейкоцитарная реакция ярко выражена (10–45 лейкоцитов в поле зрения при микроскопии вагинальных мазков). У женщин второй группы выявлен дисбиоз изучаемого биотопа, что становится причиной кандидозных или полимикробных бактериальных вагинозов.

Микробиота влагалища по праву является уникальной моделью для изучения межмикробных взаимоотношений при ассоциативном симбиозе, так как это динамическая равновесная система организма хозяина. В качестве доминантов выбраны *Lactobacillus* sp., именно они важнейшие представители облигатной микрофлоры влагалища. Одной из функций *Lactobacillus* sp. является поддержание нормального микрoэкологического статуса занимаемого биотопа. Микросимбионты *S. aureus* характерны для дисбиоза женского репродуктивного тракта, и обычно обнаруживаемые в большом количестве на фоне дефицита *Lactobacillus* sp. и чаще высеивались с грибами рода *Candida*.

У всех изучаемых культур *C. albicans* выявлена суточная динамика изучаемых показателей. Грибы, выделенные от здоровых женщин, характеризовались циркадианными (околосуточными) ритмами изучаемых свойств с одним пиком активности. Вклад циркадианного ритма составил 59,3–64,5% ($p < 0,05$). В ранние утренние часы зафиксирована максимальная активность фосфолипазы. В вечерне-ночное время, в 20:00, регистрировались максимальные значения пролиферации (рис. 1А). Сравнительный корреляционный анализ при нормоценозе биотопа у *C. albicans* выявил достоверную прямую зависимость между фосфолипазной и морфофункциональной активностью ($r = 0,62$; $p < 0,05$) и четкую обратную корреляцию между пролиферацией и активностью фермента патогенности ($r = -0,53$; $p < 0,05$).

Доказано, что под воздействием экзометаболитов доминантов и ассоциантов существенных изменений амплитудно-фазовых показателей *C. albicans*, выделенных при эубиозе влагалища, не выявлено (рис. 1Б, В).

Не изменялся вклад околосуточного ритма биологических свойств *C. albicans*. Пролиферативная активность микромицетов характеризовалась ночным типом ритмичности. Максимальные значения факторов патогенности регистрировались в ранние утренние часы ($p < 0,05$). По данным корреляционного анализа сохранялась обратная зависимость между показателями пролиферативной активности с одной стороны и остальными биологическими свойствами с другой ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные данные свидетельствовали, что временная организация изучаемых показателей *C. albicans*, выделенных из женского репродуктивного тракта здоровых

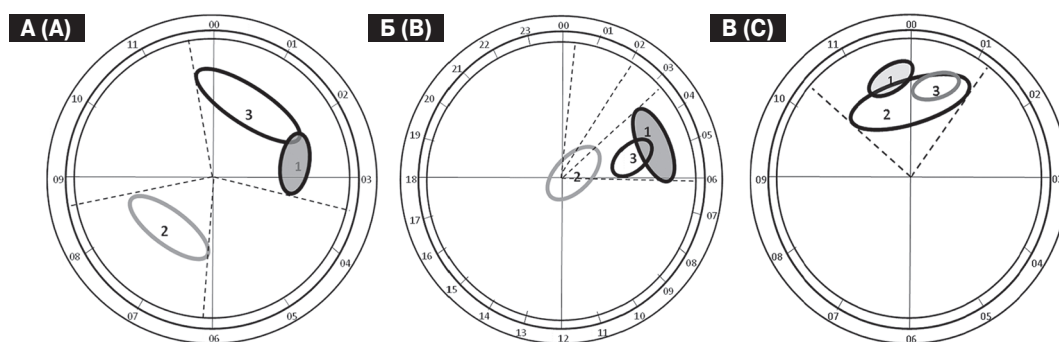


Рисунок 2. Сравнительная характеристика амплитудно-фазовой стабильности биологических свойств изолятов *C. albicans*, выделенных при вагинозе, после воздействия экзометаболитов бактерий

Figure 2. Comparative characteristics of amplitude-phase stability of biological properties of *C. albicans* isolates in vaginosis after exposure to bacterial exometabolites

Примечания. А) контроль; Б) *L. acidophilus*; В) *S. aureus*, 1) пролиферация; 2) морфогенез; 3) фосфолипаза. По окружности — время суток, часы.

Notes. A) control; B) *L. acidophilus*; C) *S. aureus*, 1) proliferation rate; 2) morphogenesis; 3) phospholipase level. Around the circle: daylight time, hours

лиц, обладала стабильностью и, по возможности, независимостью от воздействия метаболитов бактерий. Циркадианный период ритма и стабильно высокие значения амплитуды физиологической активности указывают на адаптацию грибов к определенному микросимбиозу в макроорганизме.

У *C. albicans*, выделенных от женщин с дисбиозом влагалища, выявлены достоверные ультрадианные (около 12-часовые) ритмы с двумя пиками биологической активности всех изучаемых свойств. Вклад ультрадианных гармоник составил 59,7–62,2% ($p < 0,05$). Максимальные значения фосфолипазы регистрировали в дневное (11:00–12:00) и ночное (24:00) время. Акрофаза пролиферативной активности зафиксирована в 16:00 и 24:00 (рис. 2А).

Иная закономерность установлена при воздействии супернатантов микросимбионтов на ритмичные процессы физиологической активности клинических изолятов, полученных от пациентов второй группы. По-видимому, при снижении колонизационной резистентности макроорганизма происходило ослабление регулирующего действия его на биоритмы грибов, и биорегуляторами физиологических функций *C. albicans* выступали микросимбионты. Продукты жизнедеятельности доминантной микробиоты *L. acidophilus* нивелировали ритм морфогенеза, изменили ритмометрические параметры активности адгезии: зафиксирован достоверный циркадианный вклад ритма, снизились показатели мезора и амплитуды ($W = 38,0$; $p < 0,05$) (рис. 2Б).

Установлено, что доминантный микросимбионт ингибирует виды микроорганизмов, часто обнаруживаемые при дисбиозе кишечника, что может иметь значение при реализации

Lactobacillus sp. колонизационной резистентности биотопа. Полученные результаты согласуются с существующим принципом попеременной (асинхронной) работы структур организма [6] и отражают распределение патогенных ресурсов микробных клеток во времени. Так изменения спектрального состава ритмов, мезора, резкое уменьшение амплитуды, асинхронность ритмов вплоть до противофазности характеризуют напряжение адаптации [13]. Известно, что при антагонистическом типе взаимодействия микроорганизмов может происходить модификация антагонистической активности продуцента в связи с активным воздействием на него симбионта: модификация обмена веществ или морфологические и функциональные изменения микросимбионтов [15].

Влияние метаболитов *S. aureus* на физиологические свойства клинических изолятов *C. albicans*, выделенных при дисбиозе влагалища проявлялось повышением значений мезора, амплитуды, сохранением спектрального состава биоритмов изучаемых свойств и амплитудно-фазовой характеристики, что указывало на усиление или сохранение адаптивных возможностей *C. albicans* (рис. 2В).

Корреляционный анализ выявил прямую зависимость между изучаемыми биологическими свойствами у грибов при дисбиозе под воздействием метаболитов *S. aureus* ($r = 0,38$ – $0,91$; $p < 0,05$).

Следовательно, амплитудно-фазовая характеристика физиологической активности *C. albicans* являлась маркером оппозитного (усиление/ослабление) эффекта выживания микросимбионтов в парах «доминант–ассоциант», что, вероятно, можно использовать в практической медицине.

Список литературы/References

1. Бухарин О.В., Лобакова Е.С., Немцова Н.В. Ассоциативный симбиоз. Екатеринбург: УрО РАН, 2007. 264 с. [Bukharin O.V., Lobakova E.S., Nemtsova N. Associative symbiosis. Ekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2007. 264 p. (In Russ.)]
2. Бухарин О.В., Лобанова Е.С., Перунова Н.Б., Усвяцов Б.Я., Черкасов С.В. Симбиоз и его роль в инфекции. Екатеринбург: УрО РАН, 2011. 301 с. [Bukharin O.V., Lobanova E.S., Perunova N.B., Usvyatsov B.Ya., Cherkasov S.V. Symbiosis and its role in infection. Yekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2011. 301 p. (In Russ.)]
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. М.: Практика, 1999. 459 с. [Glants S. Biomedical statistics. Moscow: Practice, 1999. 459 p. (In Russ.)]
4. Горбасенко Н.В. Современный взгляд на проблему и лечение кандидозных вульвовагинитов // Здоровье Украины. 2006. № 4. С. 24–29. [Gorbashenko N. Modern view on the problem and treatment of Candida vulvovaginitis. Zdorov'e Ukrainy = Health of Ukraine, 2006, no. 4, pp. 24–29. (In Russ.)]
5. Елинов Н.П., Васильева Н.В., Степанова А.А., Чилина Г.А. Candida. Кандидозы. Лабораторная диагностика. Под ред. проф. Н.П. Елинова. СПб.: Коста, 2010. 224 с. [Elinov N.P., Vasilyeva N.V., Stepanova A.A., Chilina G.A. Candida. Candidiasis. Laboratory diagnostics. Ed. prof. N.P. Elinov. St. Petersburg: Costa, 2010. 224 p. (In Russ.)]
6. Комаров Ф.И., Рапорт С.И. Хронобиология и хрономедицина. М.: Триада-Х, 2000. С. 9–24. [Komarov F.I., Raport S.I. Chronobiology and chronomedicine. Moscow: Triada-X, 2000. С. 9–24. (In Russ.)]
7. Куперт А.Ф., Киборт Р.В., Попова Н.В., Платонова Т.А., Филатова Л.С. Видовой состав возбудителей вагинального кандидоза у пациенток отделения оперативной гинекологии // Гинекология. 2004. Т. 6, № 4. С. 184–187. [Kupert A.F., Sibort R.V., Popova N.V., Platonova T.A., Filatova L.S. The species composition of causative agents of vaginal candidiasis in female patients of the Department of operative gynecology. Ginekologiya = Gynecology, 2004, vol. 6, no. 4, pp. 184–187. (In Russ.)]
8. Николенко М.В., Тимохина Т.Х., Варницына В.В. Хронобиологические методы изучения биологических свойств грибов Candida albicans, выделенных из вагинального биотопа // Вестник Ивановской медицинской академии. 2012. Т. 17, № 2. С. 12–15. [Nikolenko M.V., Timokhina T.Kh., Varnitsyna V.V. Chronobiological methods of studying the biological properties of fungi Candida albicans isolated from vaginal biotope. Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii = Bulletin of the Ivanovo Medical Academy, 2012, vol. 17, no. 2, pp. 12–15. (In Russ.)]
9. Патент на изобретение № 2285258. Способ диагностики госпитальных штаммов. 2006. 11 с. [The patent for the invention № 2285258. Method of diagnosis of hospital strains. 2006. 11 p.]
10. Перунова Н.Б. Механизмы формирования ассоциативного симбиоза в бактериально-грибковых сообществах человека // Медицинская наука и образование Урала. 2009 № 3. С. 45–46. [Perunova N.B. Mechanisms of formation of associative symbiosis in bacterial and fungal human communities. Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala = Medical Science and Education of the Urals, 2009, no. 3, pp. 45–46. (In Russ.)]
11. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Вульвовагинальный кандидоз — современные пути решения проблемы // Трудный пациент. 2006. Т. 9, № 4. С. 33–40. [Prilepskaya V.N., Bayramova G.R. Vulvovaginal candidiasis—modern ways of solving the problem. Trudnyj pacient = Difficult Patient, 2006, vol. 9, no. 4, pp. 33–40. (In Russ.)]
12. Суплотов С.Н., Журавлева Т.Д. Адаптация человека к авиаполетам. Липопероксидация в эритроцитах и ее регуляция. Методы лабораторной диагностики. Тюмень: ООО «Печатник». 2009. 104 с. [Suplotov S.N., Zhuravleva T.D. Adaptation of man to air travels. Lipoperoxidation in erythrocytes and its regulation. Methods of laboratory diagnostics. Tyumen: Pechatnik, 2009. 104 p. (In Russ.)]
13. Хетагурова Л.Г., Салбиев К.Д., Беляев С.Д. Хронопатология: экспериментальные и клинические аспекты. М.: Наука, 2004. 355 с. [Khetagurova L.G., Salbiev K.D., Belyaev S.D. Chronopatology: experimental and clinical aspects. Moscow: Nauka, 2004. 355 p. (In Russ.)]
14. Nelson W., Tong Y.L., Lee J.K. Methods for cosinorhythmometry. Chronobiologia, 1979, vol. 6, no. 4, pp. 305–323.
15. Shank A.E., Kolter R. New developments in microbial interspecies signaling. Curr. Opin. Microbiol., 2009, vol. 12, no. 2, pp. 205–214.

Авторы:

Николенко М.В., д.б.н., доцент, профессор кафедры микробиологии Тюменского государственного медицинского университета, г. Тюмень, Россия;

Барышникова Н.В., ассистент кафедры микробиологии Тюменского государственного медицинского университета, г. Тюмень, Россия;

Бахлыкова Е.А., к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней с курсами детских инфекций, дерматовенерологии и косметологии Тюменского государственного медицинского университета, г. Тюмень, Россия;

Зыкова А.В., ординатор кафедры инфекционных болезней с курсами детских инфекций, дерматовенерологии и косметологии Тюменского государственного медицинского университета, г. Тюмень, Россия;

Романченко К.В., ординатор кафедры инфекционных болезней с курсами детских инфекций, дерматовенерологии и косметологии Тюменского государственного медицинского университета, г. Тюмень, Россия.

Authors:

Nikolenko M.V., PhD, MD (Biology), Associate Professor, Professor of the Department of Microbiology, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation;

Baryshnikova N.V., Assistant Professor, Department of Microbiology of Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation;

Bakhlykova E.A., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Infectious Diseases with Courses of Children's Infections, Dermatovenereology and Cosmetology, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation;

Zykova A.V., Resident Physician, Department of Infectious Diseases with Courses of Children's Infections, Dermatovenereology and Cosmetology, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation;

Romanchenko K.V., Resident Physician, Department of Infectious Diseases with Courses of Children's Infections, Dermatovenereology and Cosmetology, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation.

Поступила в редакцию 22.06.2018
Отправлена на доработку 18.03.2019
Принята к печати 09.04.2019

Received 22.06.2018
Revision received 18.03.2019
Accepted 09.04.2019