

Нургельдыева М. Д., Ходжакулиев Б. Г.

## ОСОБЕННОСТИ АТЕРОГЕНЕЗА ПРИ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ ОРГАНИЗМА К *CANDIDA* *ALBICANS*

*Государственный медицинский университет Туркменистана,  
кафедра госпитальной терапии  
с курсами клинической фармакологии и эндокринологии,  
г. Ашхабад, Туркменистан*

Nurgeldyeva M.D., Khodjakuli B.G.

## FEATURES OF ATHEROGENESIS AT SENSITIVITY INCREASE TO *CANDIDA ALBICANS*

*State Medical University,  
Department of Hospital Therapy  
with courses of Clinical Pharmacology and Endocrinology,  
Ashgabat, Turkmenistan*

### РЕЗЮМЕ

**Цель работы:** изучение содержимого атеросклеротических бляшек на наличие грибов *Candida* и анализ некоторых иммунологических и биохимических показателей у больных острым коронарным синдромом, позитивных к *Candida albicans*.

**Материалы и методы.** Для выявления грибов в атеросклеротической бляшке был использован разработанный нами метод (патент №531, приоритет от 28.06.2010). Было проведено исследование 47 атеросклеротических бляшек, взятых при проведении 20 аутопсий. Также было обследовано 80 человек с острым коронарным синдромом, из них 58 мужчин и 22 женщины, в возрасте 29-85 лет, средний возраст  $60,14 \pm 10,78$  лет. Всем больным проводилось биохимическое исследование крови, включая ФНО- $\alpha$ . Также определяли IgG и IgM к *Candida albicans*.

**Результаты.** В 31,9% случаях, в содержимом атеросклеротической бляшки находятся грибы рода *Candida*. В абсолютном большинстве преобладают грибы *Candida krusei* и *Candida glabrata*, единичные колонии *Candida tropicalis* и един-

### SUMMARY

**Objective.** To study the content of atherosclerotic plaques in the presence of *Candida* and analysis of some immunological and biochemical parameters in patients with acute coronary syndrome positive for *Candida albicans*.

**Materials and methods.** To identify mushrooms in the atherosclerotic plaque-ray was used our method (patent number 531, priority of 28.06.2010). A study was conducted 47 atherosclerotic plaques, taken during the 20 autopsies. It was also examined 80 people with acute coronary syndrome, including 58 men and 22 women, aged 29-85 years, mean age  $60,14 \pm 10,78$  years. All the patients underwent biochemical blood analysis, including TNF- $\alpha$ . Also measured IgG and IgM antibodies to *Candida albicans*.

**Results.** In 31.9% of cases, the contents of atherosclerotic plaque are fungi of the genus *Candida*. In most predominant fungi *Candida krusei* and *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* isolated colonies and a single colony of *Candida albicans*. Negative for IgM antibodies to *Candida albicans* were all 80 (100%) patients, the IgG – 30 (37.5%)

ственная колония *Candida albicans*. Негативными к антителам класса IgM к *Candida albicans* оказались все 80 (100%) больных, к IgG – 30 (37,5%) больных. У больных, негативных к IgG, ФНО- $\alpha$  определился у меньшего количества больных (36,7%), нежели у больных в позитивной группе (70%), однако его уровень был достоверно выше ( $511,73 \pm 195,80$  pg/ml,  $326,68 \pm 259,91$  pg/ml,  $p < 0,05$ ). Различия показателей ASAT и ALAT у больных, позитивных к *Candida albicans* при отсутствии ФНО- $\alpha$  достоверно выше, нежели у других больных.

**Заключение.** Можно предполагать, что грибы рода *Candida* способны индуцировать воспаление стенки сосуда, что в свою очередь может привести к развитию атеросклероза.

**Ключевые слова:** атерогенез, грибы *Candida*, воспаление.

patients. In patients negative for IgG, TNF- $\alpha$  was detected in a smaller number of patients (36.7%) than in patients in the positive group (70%), but its level was significantly higher ( $511,73 \pm 195,80$  pg / ml ,  $326,68 \pm 259,91$  pg / ml,  $p < 0,05$ ). Performance differences between ASAT and ALAT in patients positive for *Candida albicans*, in the absence of TNF- $\alpha$  was significantly higher than that of other patients.

**Conclusion.** We can assume that *Candida* species are able to induce inflammation of the vessel wall, which in turn can lead to the development of atherosclerosis.

**Keywords:** *atherogenesis, fungi Candida, inflammation.*

## Контактная информация:

<b>Нургельдыева Джумадурдыевна</b>	<b>Майя</b>	Научно-клинический центр государственного медицинского университета Туркменистана, младший научный сотрудник
<b>Ходжакулиев Гельдыевич</b>	<b>Байрам</b>	Государственный медицинский университет Туркменистана, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами клинической фармакологии и эндокринологии Контактный телефон: +99365-70-69-03
<b>Автор, ответственный за контакт с редакцией: Нургельдыева Майя Джумадурдыевна</b>		Туркменистан, Ашхабад, 6 микрорайон, проезд Свободы дом 58. кв. 18 E-mail: lifetm1@mail.ru Контактные телефоны: дом. +99312-28-69-49, раб. +99312-92-70-67, сот. +99365-63-63-58

Атеросклеротическое поражение сосудов присутствует в основе многих нозологических единиц, приводящих к ранней инвалидизации и смертности, что обуславливает необходимость изучения этиопатогенеза атеросклероза [1]. В конце прошлого века большое распространение получила воспалительная теория, согласно которой этиологическим фактором атеросклероза могут служить различные инфекционные агенты [2, 3, 4, 5].

Для подтверждения взаимосвязи соматического заболевания с инфекционными агентами в настоящее время используют большой набор методов: эпидемиологические наблюдения, серологические исследования, обнаружение антигена бактерий и вирусов, выделение чистой культуры конкретного микроорганизма из органов-мишеней,

а также воспроизведение некоторых видов соматической патологии при заражении лабораторных животных.

Помимо серологического исследования широко применяется метод флюоресцирующей микроскопии для исследования содержимого атеросклеротической бляшки. Так в атеросклеротических бляшках были обнаружены *Ch. pneumoniae*, *Cytomegalovirus* и *Herpes simplex* [6, 7]. На данный момент считается доказанной связь сердечно-сосудистых заболеваний с такими возбудителями как *Chlamydia pneumoniae*, *Cytomegalovirus* и *Herpes simplex*, микоплазменная инфекция, *Helicobacter pylori* и др [8, 9, 10]. Данные возбудители характеризуются внутриклеточной жизнедеятельностью с использованием ресурсов клеток-мишеней хозяина, выра-

женными иммуносупрессивными свойствами и длительной персистенцией в организме.

Однако вышеперечисленными свойствами обладают также и некоторые грибы, в частности рода *Candida*. Грибы рода *Candida*, присутствующие практически на всех участках человеческого тела, являются условно-патогенными, и заболевание кандидозом развивается при значительном ослаблении иммунной системы. Изучение наиболее распространённого гриба *Candida albicans* выявило, что он продуцирует специфические вещества, такие как адгезины и лиганды, которые подавляют прикрепление нейтрофилов к *Candida*, а также снижают активность хемотаксиса лейкоцитов. Поверхностными антигенами *Candida albicans* являются маннанпротеины клеточной стенки, которые играют основную роль в процессах колонизации, адгезии, инвазии грибов рода *Candida*. В ходе серии экспериментов было выявлено, что культура *Candida* способна выделять водорастворимые фракции с высоким молекулярным весом [CAWS], также состоящих из маннанпротеина и  $\beta$ -гликана. Изучение биологической активности CAWS позволило выявить ряд особенностей. Оказалось, что CAWS в малой дозе (10  $\mu$ g/ml) индуцирует продукцию IFN- $\phi$  и IL-6 спленocyтaми, но в высокой дозе ингибирует пролиферацию спленocyтaми, индуцированную полисахаридами и T-клеточными митогенами. Также CAWS тормозит продукцию тромбодулина эндотелиальными клетками и действует синергично с TNF- $\alpha$ , что в свою очередь активизирует свертывающую систему крови [11].

Опыты по введению мышам высокоочищенного раствора CAWS в дозе 4 мг выявили, что в ответ у экспериментальных животных развиваются артерииты и кардиомегалия, сопровождающиеся повышением уровня провоспалительных цитокинов. Таким образом, наличие в организме продуктов жизнедеятельности грибов *Candida* способствует повреждению тканей кровеносных сосудов как непосредственно ими самими, так и стимулируемой ими выработкой цитокинов [12].

Целью работы явилось изучение содержимого атеросклеротических бляшек на наличие грибов *Candida* и анализ некоторых иммунологических и биохимических показателей у больных острым коронарным синдромом, позитивных к *Candida albicans*.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для выявления грибов *Candida albicans* в содержимом атеросклеротической бляшки нами был разработан и использован метод определе-

ния микроорганизмов в атеросклеротической бляшке, основанный на методе культуральной диагностики (патент № 531, приоритет от 28.06.2010). Для проведения исследования использовались участки аорты с наличием на них как минимум 2-х неповрежденных бляшек. Участки аорты были взяты во время аутопсии при условии, что с момента смерти прошло не более 24 часов, смерть являлась насильственной или ненасильственной, при условии отсутствия признаков хронического инфекционного заболевания, онкологических образований и гнойного процесса. Было исследовано 47 атеросклеротических бляшек, взятых при проведении 20 аутопсий. Посев атероматозной массы производили на среду Сабуро с пересевом на HiCrome *Candida* Differential Agar (HIMEDIA, Россия-Индия)

Также было обследовано 80 человек с острым коронарным синдромом, из них 58 мужчин, 22 женщины, в возрасте 29-85 лет, средний возраст 60,14 $\pm$ 10,78 лет. Диагноз ОКС выставлялся на основании клинико-инструментальных данных и анамнеза.

Всем больным с ОКС, в течении первых двух часов с момента поступления в стационар проводилось биохимическое исследование крови, включая определение ФНО- $\alpha$ . Для определения иммунологических маркеров *Candida albicans* кровь у больных собирали в условиях основного обмена.

Обработка данных проводилась с использованием пакета анализа данных программы Microsoft Office Excel 2007. Сравнения групп проводились с применением t-критерия Стьюдента, непараметрические данные сравнивались применением



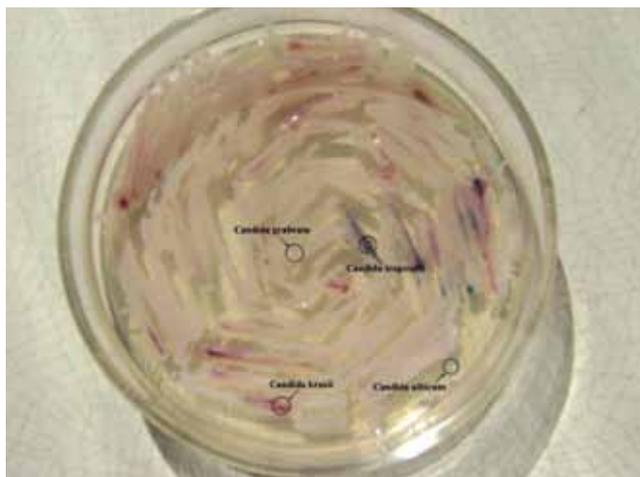
Рис. 1. Колонии гриба рода *Candida*, выросшие на среде Сабуро, при посеве на неё содержимого атеросклеротической бляшки (5-е сутки)

критерия  $\chi$ -квадрат. Уровень статистической значимости принят равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Изучение содержимого атеросклеротической бляшки показало, что в 31,9% бляшек находятся грибы рода *Candida*.

В абсолютном большинстве преобладали грибы *Candida krusei* и *Candida glabrata*, единичные колонии *Candida tropicalis* и единственная колония *Candida albicans*.



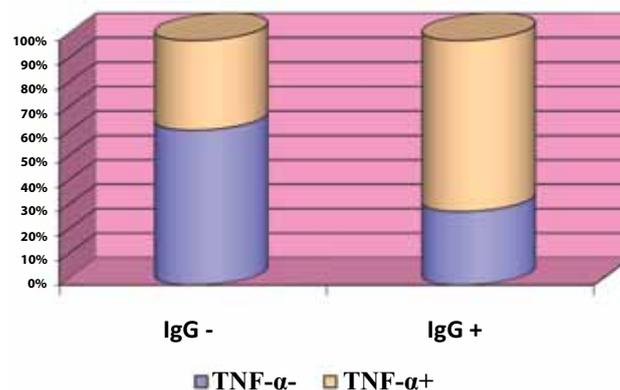
**Рис. 2. Колонии гриба рода *Candida*, выросшие при пересеве колоний на среду HiCrome Candida Agar (HiCrome Candida differential Agar) на 5 сутки**

Результаты ИФА показали, что из 80 больных ни у одного из них не обнаружился антитела класса IgM. Негативными к антителам класса IgG к *Candida albicans* оказались 30 (37,5%) больных из 80.

На основании полученных данных больные были разделены на 2 группы по отношению к IgG *Candida albicans*: I группа – негативная и II группа – позитивная. В ходе обследований было выявлено, что в I группе (30 больных) ФНО- $\alpha$  определился у 11 больных (36,7%), средний уровень составил  $511,73 \pm 195,80$  pg/ml. Во II группе, состоящей из 50 больных, ФНО- $\alpha$  определился у 35 больных (70%), средний уровень составил  $326,68 \pm 259,91$  pg/ml. Расчёт непараметрического критерия согласия  $\chi^2$  подтвердил различие в частоте выработки ФНО- $\alpha$  в зависимости от наличия антител класса IgG к *Candida albicans*.

Различие в уровнях ФНО- $\alpha$  в зависимости от наличия антител к *Candida albicans* также является достоверным ( $p < 0,05$ ).

Дальнейшее деление больных на группы происходило с учетом наличия в сыворотке ФНО- $\alpha$ .



**Рис. 3. Частота выработки ФНО- $\alpha$  в зависимости от наличия антител класса IgG к *Candida albicans* у больных острым коронарным синдромом**

Показатели анализов представлены в таблице 1.

Расчёт Т-критерия Стьюдента показал, что различия показателей ASAT и ALAT у больных с наличием антител класса IgG к *Candida albicans* и отсутствием ФНО- $\alpha$  достоверны.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашей работы не выявили связь между дестабилизацией атеросклеротического процесса и острой кандидозной инфекцией или обострением хронического кандидоза, вызванного *Candida albicans*. Тем не менее, ОК достоверно развивается чаще у лиц, имеющих антитела класса IgG к *Candida albicans*, нежели у лиц, не имеющих к данному инфекту антител и протекает при менее выраженном воспалительном процессе. Вероятно, это связано с циркуляцией в крови продуктов жизнедеятельности гриба, которые способствуют повреждению сосудистой стенки, вызывая в ней воспалительный процесс. Высокие показатели трансаминаз у больных с наличием антител класса IgG к *Candida albicans* и отсутствием ФНО- $\alpha$  согласуются с данными о повреждающем действии белков клеточных мембран *Candida albicans* на гепатоциты, что вызывает паренхиматозное воспаление печени [7]. В свою очередь повышенная функциональная активность печени может приводить к дестабилизации атеросклероза [14, 15].

Основываясь на полученных результатах, можно предполагать, что грибы рода *Candida* способны индуцировать воспаление стенки сосуда, что в свою очередь может привести к развитию атеросклероза. Однако на данном этапе исследований не представляется возможным утверждать, что повреждение стенки сосуда грибами первично, так как грибы способны существовать и размножаться внутри фагоцитов и могут попасть в бляш-

**Таблица 1. Лабораторные показатели крови у больных позитивных и негативных к *Candida albicans*, в зависимости от наличия или отсутствия ФНО-α (M±m)**

	IgG негативная		IgG позитивная	
	ФНО-α негативная	ФНО-α позитивная	ФНО-α негативная	ФНО-α позитивная
ASAT	10,18±3,07*	12,12±5,72*	20,77±14,18*	12,85±6,40*
ALAT	13,78±4,35	15,57±8,34	27,69±24,11*	16,30±8,18*
Мочевина	6,93±1,71	6,12±1,35	6,31±2,26	6,49±2,56
Общий белок	69,35±4,25	71,94±2,82	70,64±3,56	69,71±3,55
Общий билирубин	15,88±3,69	17,33±4,55	16,46±4,07	15,68±3,79
Прямой билирубин	4,05±1,39	4,62±1,78	4,22±1,67	4,14±1,0
Общ. ХС	5,15±1,71	5,07±1,05	5,73±1,63	5,21±1,33
ХС-ЛПВП	1,00±0,31	0,97±0,38	0,94±0,26	1,02±0,25
ХС-ЛПНП	3,66±1,52	3,29±0,84	3,79±1,41	3,54±0,99
ТГ	1,32±0,68	1,78±1,18	2,26±1,67	1,50±0,75
ФНО-α	-	511,73±195,80* (36,7%)	-	317,66±261,56* (70%)

\*p<0,05

ку вместе с фагоцитом в момент его миграции в интиму сосуда [16].

Практическое отсутствие среди высеванных колоний *Candida albicans* при преобладании *Candida krusei* и *Candida glabrata* соответствует данным об уменьшении количества кандидозов, вызываемых *Candida albicans* при одновременном увеличении кандидозов, вызываемых *Candida krusei* и *Candida glabrata* [17, 18]. Вероятно, это связано с широким применением флюконазола – антифунгицидного средства триазолового ряда, к которому высокочувствителен *Candida albicans*, но *Candida krusei* и *Candida glabrata* обладают природной устойчивостью [17].

Полученные нами данные согласуются с гипотезой, выдвинутой P.S.R.K. Sastry [19], что грибковая инфекция может играть роль в развитии атеросклероза.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акберов Р.Ф., Шафареев А.З., Михайлов М.Х. и соавт. Прогрессирующий мультифокальный атеросклероз: этиология, клинико-лучевая диагностика, современные аспекты лечения. Казань: Идеал-Пресс; 2008
2. Алекперов Э.З., Наджаров Р.Н. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе. Кардиол. 2010; 6; 88-91
3. Ватутин Н.Т., Чупина В.А. Инфекция как фактор развития атеросклероза и его осложнений. Кардиол. 2000; 2; 67-71
4. Решетников В., Малютина С.К., Никитин Ю.П. Частота выявлений некоторых инфекций у лиц с ишемической болезнью сердца. Клиническая медицина. 2008; 2: 33-37
5. Юлиш Е.И., Нагорная Н.В. Хронические внутриклеточные инфекции и сердечно-сосудистая патология. Клиническая лекция. 2007; 2(5)
6. Jossehp V.Muhlestein, Md, FACC, Elizabeth H.Hammond, MD, John F.Carlquist, PhD. et al. Increased Indence of Chlamydia Species Within the Coronary Arteries of Patents With Symptomatic Atherosclerotic Versus Other Forms of Cardiovascular Disease. ATHEROSCLEROSIS 1996; 7; 1555-1559
7. Szkaradkiewich A, Bogaczy E, Ska-Staniewicz J. et al. Cytomegalovirus infection and atherosclerosis. Med Sci Monit. 2002; 8 (2): Cr 104-7
8. Campbell LA, Yaraei K, Van Lenten B. et al. The acute phase reactant response to respiratory infection with Chlamydia pneumoniae: implication for the patogenesis of atherosclerosis. Microbes Infect. 2010; 12 (8-9); 598-606
9. Epstein SE, Zhou YF, Zhu J. Infection and atherosclerosis: emerging mechanistic paradigms. Circulation 1999; 27: 100(4): e20-8
10. Шуу Б., Вуира Е., Такер В., Фонг И. Chlamydia

- pneumoniae* (ХП), цитомегаловирус (Ц) и вирус *Herpes simplex* (ВГС) при атеросклерозе сонной артерии. *Международ. Мед. Жур.* 1998; 2: 136-138
11. Kiyoshi Kurihara, Yuko Shingo, Noriko N.Miura, Shuichi Horie et al. Effect of CAWS, a mannoprotein- $\beta$ -glucan Complex of *Candida albicans*, on leukocyte, Endotelial Cell, and Platelet Functions in vitro. *Biol. Pharm. Bull.* 26(2)233-240 (2003)
  12. Noriko Nagi-Miura, Toshie Harada, Hiroyasu Shinohara et al. Lethal and severe coronary arteritis in DBA/2 mice induced by fungal pathogen, CAWS, *Candida albicans* water-soluble fraction. *Atherosclerosis* 2006; 186: 310–320
  13. Ивашкин В.Т. Клеточная и молекулярная биология воспаления печени. *Росс. Жур. Гастр., Гепатол.и Колопрокт.* 1998; 5: 13-17
  14. Chia-chi Wang, Shinn-Kuang Lin, Yuan-Fu Tseng, et al. Elevator of serum aminotransferase activity increases risk of carotid atherosclerosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2009; 24: 1411-1416
  15. Маревичев М.М., Жданов В.С., Галаханов И.Е. Атеросклероз в зависимости от употребления алкоголя у практически здоровых мужчин. *Кардиоваск. тер. и проф.* 2009; 8(6); прилож. 1: 226
  16. Байрамова Г.Р. Современный взгляд на проблему хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза. *Акуш. и гинек.* 2008; 4: 52-56
  17. Байрамова Г.Р. Хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз: принципы диагностики и возможности терапии. *Акуш. и гинек.* 2008; 6: 64-66
  18. Olivier Leroy, MD; Jean-Pierre Gangneux, MD, PhD; Philippe Montravers, MD. et al. Epidemiology, Management, and Risk Factor for Death of Invasive *Candida* Infections in Critical Care: A Multicenter, Prospective, Observational Study in France (2005-2006). *Critical Care Medicine* 2009; 37 (5): 1612-1618
  19. P.S.R.K.Sastry. Occult fungal infection is the underlying pathogenic cause of atherogenesis. *Medical Hypotheses* 2004; 63: 671-674