

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ АСПЕРГИЛЛЕЗА, ВЫЗВАННЫЕ *NEOSARTORYA* SPP., И НЕКОТОРЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЭТИХ МИКРОМИЦЕТОВ (ОБЗОР)

Рябинин И.А. (аспирант)*

Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (кафедра медицинской микробиологии), Санкт-Петербург, Россия

© Рябинин И.А., 2014

Представлен обзор литературы, включающий доступные описания клинических случаев инвазивных микозов, вызванных *Neosartorya* spp. Изложены результаты определения у данных грибов чувствительности к антимикотикам, полученные методом серийных разведений в питательной среде RPMI 1640. Рассмотрены сведения о выделении неосарториями биологически активных низкомолекулярных соединений, проявляющих токсические, цитостатические и антимикробные эффекты.

Ключевые слова: антимикотики, аспергиллез, микотоксины, *Neosartorya*

CLINICAL CASES OF ASPERGILLOSIS CAUSED BY *NEOSARTORYA* SPP. AND SOME BIOLOGICAL PROPERTIES OF THESE MICROMYCETES (REVIEW)

Ryabinin I.A. (postgraduate student)

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Chair of Medical Microbiology), St. Petersburg, Russia

© Ryabinin I.A., 2014

We presented a review, includes available descriptions of the clinical cases of invasive fungal infections caused by *Neosartorya* spp. The results of susceptibility testing for these fungi to antimycotics, obtained by serial dilution method in culture medium RPMI 1640 have been described. Data about the secretion of some low-molecular biologically active substances, that exhibits toxic, cytostatic and antimicrobial effects by *Neosartorya* spp. are examined.

Key words: antimycotics, aspergillosis, mycotoxins, *Neosartorya*

* Контактное лицо: Рябинин Игорь Андреевич, Тел.: (812) 303-51-40

ВВЕДЕНИЕ

Neosartorya spp. – представители рода *Aspergillus*, секции *Fumigati*, являющиеся, наряду с известными в этой секции *A. fumigatus* и *A. lentulus*, возбудителями аспергиллеза, у которых обнаружена телеоморфа; в настоящее время находят все больше половых стадий у представителей этой секции. Таким образом, использование особого родового имени *Neosartorya* можно рассматривать, по-существу, как условность. В предыдущей статье [1] приведены подходы к их видовой идентификации. В дополнение к морфологическому ключу, ранее опубликованному, на рисунке 1 показаны зарисовки с электронооптических снимков аскоспор условно-патогенных неосарторий.

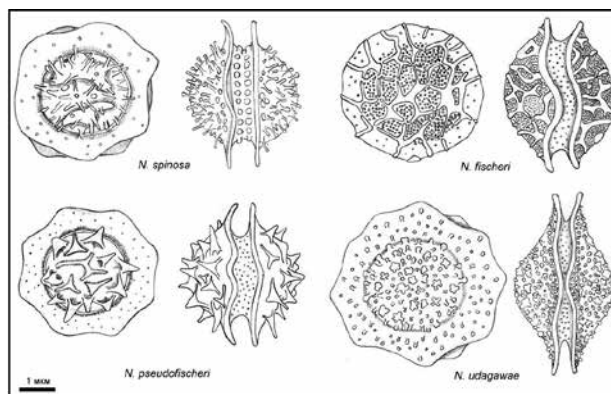


Рис. 1. Аскоспоры условно-патогенных представителей рода *Neosartorya*

Рельеф аскоспор – один из опорных признаков морфологической идентификации *Neosartorya* spp. Аскоспоры *N. hiratsukae* по строению напоминают таковые у *N. fischeri*, отличаются только более плотным смыканием экваториальных гребней, поэтому на рисунке они не показаны.

В данной статье приведены сведения о *Neosartorya* spp., представляющие интерес для клиницистов и лабораторных микологов.

Краткие описания клинических случаев микозов, вызванных *Neosartorya* spp., и данные о чувствительности неосарторий к антимикотикам

Микозы, вызванные *N. fischeri* и *N. fischeri* var. *spinosa* (*N. spinosa*).

I. Summerbell R.C. с соавторами (1992) описали случай эндокардита с поражением клапана легочного ствола у ребенка, оперированного по поводу тетрады Фалло в несколько этапов. Проведен курс комбинированной антимикробной терапии, включающей амфотерицин В (3,1 мг/кг массы), спустя 6 суток выполнено повторное оперативное вмешательство. Пациент скончался в результате остановки сердца вследствие массивной кровопотери. *N. fischeri* var. *spinosa* была выделена из вегетаций клапана. Отметим, что при перекрестном иммуноэлектрофорезе с сывороткой пациента были обнаружены антитела к *A. niger*, но не к родственному *A. fumigatus*.

II. Gerber J. и соавторы (1973) представили случай легочного аспергиллеза, вызванного *N. fischeri* var. *spinosa*. Гриб выделен в культуре при повторных посевах мокроты, показан положительный эффект лечения амфотерицином В. Проведена серодиагностика с применением реакции связывания комплемента, иммунодиффузии и иммуноэлектрофореза, показавшая высокую специфичность.

III. Случай посттравматического кератита у пациента 62 лет, вызванного *N. fischeri* var. *fischeri*. Поскольку терапия кетоконазолом была неэффективной, выполнили удаление тканей орбиты. Гриб выделили в культуре из тканей глаза (Coriglione G., et al., 1990).

IV. Пневмония смешанной этиологии, вызванная вирусом простого герпеса и *N. fischeri*, у пациентки 56 лет с миеломой, осложненной нейтропенией на фоне лечения. При микроскопии бронхоальвеолярного лаважа обнаружили эпителиоциты с картиной вирусного поражения и клеистоциты (!) возбудителя. Оба возбудителя были выделены в культуре. Применен курс амфотерицина В и ацикловира внутривенно, который оказался успешным (Chim C.S., et al., 1998).

V. Аспергиллез легких у 42-летнего мужчины, перенесшего ортотопическую (в естественное анатомическое положение) пересадку печени по поводу цирроза (хронический вирусный гепатит С). На 6-ой день после операции констатировали отсутствие функционирования трансплантата. Выполнена повторная пересадка, осложнившаяся острой почечной недостаточностью. На 2-ой день после операции в смыве из бронхов выявили септированный мицелий, в культуре выделили *N. fischeri*. Несмотря на проведенный курс терапии липосомальным амфотерицином В и фторцитозиним, пациент скончался. Очаги аспергиллеза отмечали в легких и головном мозге (Gori S., et al., 1998).

Микозы, вызванные *N. udagawae*.

I. Авторами [2] описан случай посттравматического кератита. Пациент проходил курс лечения кетоконазолом; после выделения из соскоба роговицы гриба, напоминающего *A. fumigatus*, был проведен пятимесячный курс терапии итраконазолом. Лечение оказалось неэффективным, развился микотический эндофтальмит, выполнили удаление тканей орбиты.

II. Инвазивный аспергиллез с образованием очагов в нижней доле левого легкого у 27-летнего пациента, больного X-сцепленным хроническим гранулематозным заболеванием. В анамнезе больной перенес 2 микоза легких. Начали лечением амфотерицином В и вориконазолом; затем амфотерицин был исключен, в результате чего состояние ухудшилось. После выделения из бронхиального аспирата *N. udagawae* терапия была изменена назначением вориконазола и каспофунгина. Спустя 2 недели, при отсутствии эффекта от терапии, применили позакон-

назол. Спустя еще 2 недели, наблюдали ухудшение рентгенологической картины, препарат заменили на амфотерицин В. Через 2 недели, при неоднозначной рентгенологической картине, к лечению добавили каспофунгин. Отмечали положительную динамику. Исход авторы не сообщают [3].

III. Инвазивный аспергиллез с поражением язычковой доли у 36-летней женщины с хроническим гранулематозным заболеванием. До микологической верификации использовали курс антибиотиков и итраконазола (400 мг/сут. внутривенно). Выявили ухудшение – появление лимфаденопатии средостения и утолщения медиастинальной плевры слева. Спустя 6 недель наблюдали улучшение общего состояния без изменения рентгенологической картины; пациентка была выписана с рекомендацией продолжить курс лечения итраконазолом в той же дозе per os. Спустя 2,5 месяца дозу итраконазола сократили вдвое из-за его плохой переносимости. Спустя еще 1 неделю общее состояние и рентгенологическая картина значительно ухудшились. Из биоптата легкого получили культуру *N. udagawae*. Начат курс лечения вориконазолом, но ввиду повышения уровня «печеночных» трансаминаз, он был заменен позаконазолом. По истечении 7 недель, отмечали тенденцию к выздоровлению. Исход терапии был успешным [3].

IV. Диссеминированный аспергиллез у больного (33 года) миелодиспластическим синдромом, связанным с моносомией 7. Пациент проходил лечение по поводу диссеминированного гистоплазмоза в сочетании с микобактериозом, вызванным *M. avium-complex*. Данная патология была устранена, но на фоне терапии позаконазолом вновь выявили ухудшение рентгенологической картины легких. Из биоптата легких выделена *N. udagawae*. Назначены вориконазол и каспофунгин. Спустя год пребывания в стационаре наблюдали прогрессирующее поражение легких, лимфаденопатию средостения, а также очаги в головном мозге и щитовидной железе. Возбудитель выделен из бронхоальвеолярного лаважа и церебрального биоптата. Начато лечение амфотерицином В, тербинафином и фторцитозиним, но спустя 5 суток пациент скончался. Септированные гифы с утолщениями обнаружены гистологически в легких, плевре, миокарде, обеих долях щитовидной железы и головном мозге [3].

V. Диссеминированный аспергиллез у пациента 29 лет с X-сцепленным хроническим гранулематозным заболеванием. У больного регистрировали повторные случаи поражения легких, вызванного *A. fumigatus*, по поводу которых его подвергали терапии антимикотиками и оперативным вмешательствам в возрасте 15, 17 лет и 21 года. Настоящий случай заболевания распознан в возрасте 23 лет как правосторонняя пневмония с поражением грудной стенки. Из биоптата легкого и бронхоальвеолярного лаважа выделена культура *A. fumigatus*. Начато лечение каспофунгином (амфотерицин В не использовали, поскольку у пациента предполагали связь нарушения

функции почек с этим препаратом). После временно-го улучшения, в течение последующих 3-х месяцев, наблюдали прогрессирующее поражение правого легкого с вовлечением в процесс паратрахеальных лимфоузлов и азигоэзофагеального синуса плевры, также появился инфильтрат в нижней доле левого легкого. Терапия вориконазолом и каспофунгином привела к некоторому улучшению. В возрасте 27 лет через переднюю грудную стенку дренировали абсцесс правого легкого; в 28 лет отмечали ухудшение дренирования и появление новых очагов в верхней доле левого легкого. Из биоптата и экссудата вновь выделена культура *A. fumigatus*. Спустя еще 3 месяца обнаружили новые инфильтраты в легких и абсцесс в печени. При более тщательной идентификации выделенную культуру идентифицировали как *N. udagawaae*. К лечению был добавлен AmB и тербинафин, но, несмотря на это, пациент скончался [3].

Микозы, вызванные *N. pseudofischeri*.

I. Несколько штаммов выделено из мокроты от трех больных пузырьным фиброзом вместе с *A. fumigatus*. Все изоляты проявили очень низкую чувствительность к вориконазолу (МИК₉₅=4 – 8 мкг/мл), но сохраняли *in vitro* чувствительность к итраконазолу (МИК₉₅=0,5 – 1 мкг/мл, кроме 1 штамма) и амфотерицину В (МИК₉₅=0,25 – 1 мкг/мл) [4].

II. Случай остеомиелита у 77-летнего мужчины, больного силикотуберкулезом. Обнаружены очаги распада в телах 2 и 3 поясничных позвонков, проведена открытая биопсия. При гистологическом исследовании выявили септированный мицелий и элементы гранулем, в культуре выделена *N. pseudofischeri*. Лечение и исход случая авторами не приведены (Padhye A.A., et al., 1994).

III. Случай микотического перитонита, развившегося у 8-летней девочки, проходившей перитонеальный диализ. Перитонеальный катетер удалили, провели терапию липосомальным амфотерицином В и вориконазолом, которая оказалась успешной (Matsumoto N., et al., 2002).

IV. Случай поражения уха (без уточнения локализации) у пациента с пересадкой костного мозга спустя 3 месяца после операции. Культура получена из биоптата. Применяли лечение липидным комплексом амфотерицина В в сочетании с вориконазолом и каспофунгином, которое оказалось успешным, но пациент скончался от прогрессирующей лейкемии [5].

V. 2 случая колонизации у больного с пузырьным фиброзом; культура анаморфы (*A. thermomutatus*) выделена из мокроты. Клинические данные не приведены [5].

VI. Инвазивный аспергиллез у 17-летнего больного лимфомой Ходжкина, подтвержденный позитивной гемокультурой, выделенной с помощью системы ВАСТЕС 9050 и обнаружением галактоманна в сыворотке. Проведен курс терапии амфотерицином В (0,86 мг/кг/сут) 16 дней, затем – итраконазолом (200 мг/сут) до 5 недель. Исход благоприятный [6].

VII. Диссеминированный аспергиллез у пациента 48-лет после перенесенной трансплантации костного мозга по поводу острой лимфобластной лейкемии L2. На 28-30 день после операции появились небольшие (0,3-1 см) язвенные очаги с центральным некрозом на руках и туловище. Из кожного биоптата выделена культура неидентифицированного гриба. Начата терапия амфотерицином В (1 мг/кг/день). На 33 день у больного появилась неврологическая симптоматика – дизлексия и правосторонний парциальный припадок. С помощью магнитно-резонансной томографии выявили отек левой височной доли без очагов. Во время лечения неоднократно предпринимали попытки снизить дозу метилпреднизолона, но это вызывало развитие феномена «трансплантат-против-хозяина» и прогрессивное ухудшение неврологической симптоматики. Доза амфотерицина В была увеличена до 1,5 мг/кг/сут., затем использовали липосомальный амфотерицин В в дозе 5 мг/кг/сут. Пациент скончался на 60-ый день после операции при терапии липосомальным AmB в общей дозе 7625 мг. На вскрытии обнаружили очаги микоза с абсцедированием в легких, сердце, селезенке, щитовидной железе, коже, печени и мозге (Lonial S., et al., 1997).

Помимо описанных случаев, Peterson S.W. (1992) упоминает в своей работе о двух штаммах *N. pseudofischeri*, выделенных от пациентов в 1929 и 1971 гг., однако клинические описания этих случаев не сохранились, а изоляты неосарторий идентифицировали ретроспективно.

Микозы, вызванные *N. hiratsukae*.

I. Описан случай микотического перитонита со смертельным исходом у больного, проходящего длительный амбулаторный курс перитонеального диализа. Перитонеальный катетер был удален, проведена антифунгальная терапия, которая оказалась неэффективной [7].

II. Случай аспергиллеза мозга. Пациентка 75-лет поступила с неврологической симптоматикой: нарушением памяти и моторной функции правой руки, а также клиникой, напоминающей паркинсонизм. При магнитно-резонансной томографии наблюдали субтенториальные и супратенториальные абсцессы мозга, которые были дренированы. Выяснили, что в анамнезе женщина перенесла хроническое заболевание легких, а на момент обследования обнаружили двусторонний экссудативный плеврит. Из отделяемого содержимого абсцессов выделили культуру *N. hiratsukae*. Проведен курс терапии амфотерицином В и итраконазолом, на фоне которого отмечали улучшение неврологической симптоматики. Пациентка скончалась от полиорганной недостаточности (Guarero J., et al., 2002).

Чувствительность клинических изолятов *Neosartorya* spp. к антимикотикам представлена в таблице 1.

Таблица 1

Чувствительность к антимикотикам *Neosartorya* spp. и их анаморф на среде RPM1 1640

Штамм	Протокол	МИК (мкг/мл)						МЭК (мкг/мл)		Ссылка
		AmB	ITZ	VRZ	PSZ	TRB	FC	CSP	MCF	
<i>N. pseudofischeri</i> FH274	CLSI M38-A	0,5	1	2	—	—	—	0,015	—	[5]
<i>A. thermomutatus</i> FH240	CLSI M38-A	2	1	4	—	—	—	0,03	—	[5]
<i>A. thermomutatus</i> FH242	CLSI M38-A	1	1	2	—	—	—	0,03	—	[5]
<i>N. udagawae</i> 1	CLSI M38-A2	1	1	2	0,25	0,25	—	1	≤0,015	[3]
<i>N. udagawae</i> 2	CLSI M38-A2	2	1	2	0,25	0,5	—	0,25	≤0,015	[3]
<i>N. udagawae</i> 3	CLSI M38-A2	2	4	>16	0,5	0,5	—	0,5	≤0,015	[3]
<i>N. udagawae</i> 4	CLSI M38-A2	0,5-1	1	1-4	0,5	0,5-1	—	0,25-0,5	≤0,015	[3]
<i>N. hiratsukae</i>	NCCLS M38-P	1	0,25	0,25	—	—	64	—	—	*

Сокращения: МИК – минимальная ингибирующая концентрация; МЭК – минимальная эффективная концентрация; AmB – амфотерицин В; ITZ – итраконазол; VRZ – вориконазол; PSZ – позаконазол; TRB – тербинафин; FC – флуконазол; CSP – каспофунгин; MCF – микафунгин. * – данные по Guarro J., et al., 2002

Биологически активные соединения, вырабатываемые *Neosartorya* spp.

Сравнение профиля биологически активных метаболитов, синтезируемых условно-патогенными *Neosartorya* spp., *A. fumigatus* и *A. lentulus*, представлено ниже в тексте [8, 9].

<i>N. fischeri</i>	α-сарцин, фумитреморгин А, фумитреморгин С, триптоквивалин А, веррукулоген, трипацидин, TR-2, азоналенин, фишерин, неосарторин, фискалины, гельволовая кислота, неофипиперазины, ардеемины
<i>N. pseudo-fischeri</i>	Глиотоксин, асперфуран, пирипиропены, цитохалазин-подобное соединение, фискалин-подобное соединение
<i>N. spinosa</i>	Азоналенины, 2-пировойламинобензамид, псеуротин
<i>N. hiratsukae</i>	Авенациолид
<i>N. udagawae</i>	Фумигатин, фумигиллин, триптоквивалин, триптоквивалон
<i>A. fumigatus</i>	Глиотоксин, фумигиллин, фумигаглавин С, фумитреморгин С, фумиквиназолины, трипацидин, метилсулохин, TR-2, веррукулоген, гельвелловая кислота, пирипиропены
<i>A. lentulus</i>	Циклопизоновая кислота, терреин, неосарторин, аурантин, пирипиропены А, Е и О

Далее приведены описания эффектов «малых» метаболитов условно-патогенных неосарторий, действие которых изучено.

Авенациолид. У *N. hiratsukae* обнаружена продукция авенациолида – водонерастворимого антибиотика, не используемого в лечебных целях. Это соединение впервые выделено у *Aspergillus avenaceus* в 1967 г. Korzybski с соавторами. Авенациолид блокирует транспорт глутамата в митохондриях, а также вызывает высвобождение из них сукцината и некоторых двухвалентных катионов металлов (Ca^{+2} , Mg^{+2} и Mn^{+2}). В высоких концентрациях (200 нмоль/мг белка) авенациолид вызывает набухание митохондрий и разобщение дыхательной цепи. Этот антибиотик, наряду с близкими по структуре бис-γ-лактонами (изоавенациолидом и этиолидом), обладает фунгистатическим действием – подавляет прорастание конидий фитопатогенного гриба *Colletotrichum gloeosporioides* [10].

Ардеемины – группа индольных алкалоидов, которые, подобно фумитреморгену С (см. ниже) и его аналогам, способны ингибировать работу АТФаз-насосов, обеспечивающих множественную лекарственную устойчивость клеток злокачественных новообразований [11]. Но, в отличие от производных фумитреморгена С, сообщают о более широком диапазоне линий полирезистентных злокачественных клеток,

культуры которых становятся чувствительными в присутствии природных и синтетических ардееминнов к традиционными цитостатикам: мелкоклеточный и немелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома толстой кишки, лимфобластный лейкоз (Chou T.-C., et al., 1998; Mendez-Vidal C., Quesada A.R., 1998).

Азоналенины. Первое соединение этого семейства было выделено из культуры *Aspergillus zonatus* в 1982 г. Kimura Y. и соавторами. Азоналенины проявляют нейротропное действие – служат ингибиторами субстанции Р (пептидный нейромедиатор).

Асперфуран – перспективный низкомолекулярный метаболит, обладающий антифунгальной активностью, в том числе – в отношении некоторых зигомизетов (*Lichtheimia* spp., *Thamnidium* spp., *Mucor miehei*). Механизм действия асперфурана связан с блокадой хитин-синтазы (Pfefferle W., et al., 1990).

α-сарцин является белковым токсином – рибонуклеазой (150 аминокислот), мишень которого – 28S рибосомальная РНК. Впервые он был найден у *A. giganteus* (секция Clavati). Благодаря блокаде биосинтеза белка на рибосомах α-сарцин опосредовано вызывает апоптоз клетки (Olmo N., et al., 2001).

Гельволовая кислота (прежнее название – фумигацин) – антибиотик из группы фузиданов, по химической структуре – стероид. Rementeria A. и соавторы сообщают, что данный токсин угнетает активность макрофагов и повреждает ресничный эпителий, вызывает цилиостаз [12]. Механизм действия гельволовой кислоты до конца не выяснен, однако известно, что у археи *Sulfolobus solfataricus* гельволовая кислота блокирует фактор элонгации полипептидной цепи 2 (de Vendittis E., et al., 2002). У архей, в отличие от эубактерий, рибосомы более сходны с эукариотическими, например, они восприимчивы к дифтерийному токсину. Поэтому, возможно, гельволовая кислота проявляет такой же эффект у человека. Не следует путать этот метаболит с гельвелловой кислотой – гипотетическим микотоксином, синтез которого приписывали строчкам.

Глиотоксин – один из наиболее хорошо изученных микотоксинов, для которого достоверно доказана роль в патогенезе аспергиллеза у человека. Его эффекты многообразны и связаны с взаимодействием дисульфидной группы с тиоловыми группами в молекулах белков. На заре исследования глиотокси-

на был выявлен широкий спектр антибактериальной и антифунгальной активностей этого соединения, но высокая токсичность и отсутствие стабильности при хранении не позволили использовать его в терапевтических целях. В настоящий момент глиотоксин можно рассматривать в качестве перспективного биомаркера в комплексной диагностике аспергиллеза физико-химическими методами (сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография или жидкостная хроматография/масс-спектрометрия), однако еще не установили, может ли этот метаболит аспергиллов достигать существенной для ошибки анализа концентрации в биологических жидкостях за счет употребления контаминированных продуктов питания. Важнейший эффект глиотоксина – индукция апоптоза многих типов клеток иммунной системы. Также этому соединению присуща нефротоксичность (Елинов Н.П., 2002).

Неосарторин – желтый пигмент, обладающий свойством антибиотика: он активен против грамположительных бактерий, включая стафилококки, энтерококки, стрептококки и *Bacillus subtilis* (минимальные ингибирующие концентрации находятся в пределах 4-32 мкг/мл). Неосарторин также выделили из культуры *Aspergillus fumigati* [13].

Пирипиropены – блокаторы ацил-коэнзим А:холестерин ацилтрансферазы препятствуют образованию эфиров холестерина [14]. Возможно, эти соединения и их аналоги в будущем найдут применение в лечении дислипидемических болезней.

Псеуротин А, обнаруженный ранее у *A. fumigatus*, подавляет продукцию IgE [15].

Сартролактон и 7-метилсартролактон. Впервые эти соединения были получены путем переработки авенаццолида, а позднее – выделены из бульонной культуры *Neosartorya* sp. Эти γ -лактоны снижают выработку монооксида азота (NO) при стимуляции макрофагов мыши липополисахаридом [16].

Треморогенные микотоксины – это группа нейротропных ядов, которые у неосарторий представлены широко встречающимся у разных видов аскомицетов веррукулогеном (и его предшественником TR-2), триптоквивалином А и триптоквивалоном, а также фумитреморгенами А и С, более специфичными для этой группы грибов. Последние также останавливают клеточный цикл на стадии интерфазы G2 (Loevezij A.V., et al., 2001). Способность веррукулогена вызывать тремор связывают с эффектом снижения концентрации в центральной нервной системе тормозного медиатора – γ -аминомасляной кислоты (Hotujac L., et al., 1976). Механизм аналогичного действия у фумитреморгенов пока не объяснен, эти соединения привлекают интерес по другой причине. Показано, что фумитреморген С является ингибитором белка резистентности рака молочной железы (BCRP – Breast Cancer Resistance Protein). BCRP принадлежит к числу АТФаз-мембранных переносчиков, его активность связана с потерей эффективности терапии рака молочной железы химиотерапевтическими

агентами, такими как митоксантрон, доксорубин, даунорубин, топотекан. Синтезированы сходные с фумитреморгеном малотоксичные аналоги для лечения злокачественных неоплазий (Loevezij A.V., et al., 2001).

Фискалины А, Б и С – нейротропные соединения, являющиеся антагонистами пептидного нейромедиатора – субстанции Р, играющего важную роль в рецепции боли и опосредующего ряд нейрогенных реакций при развитии воспаления (Wong S.-M., et al., 1993).

Фишерин – микотоксин из культуры *Neosartorya fischeri* var. *fischeri*, вызывающий у мышей перитонит со смертельным исходом при внутрибрюшном введении (Fujimoto H., et al., 1993). Механизм токсического действия фишерина еще не установлен.

Фумагиллин – ингибитор метионин-аминопептидазы-2 – фермента, участвующего в посттрансляционной модификации белков. Его блокада связана с нарушением некоторых клеточных сигнальных систем. Благодаря такому действию фумагиллин и его дериваты активны против многих простейших (*Entamoeba histolytica*, *Trypanosoma brucei*, *Plasmodium falciparum*, *Leishmania donovani*, *Encephalitozoon* spp. и др.), а также подавляют ангиогенез в новообразованиях [17]. Применение данного препарата у человека невозможно из-за высокой токсичности. В настоящее время фумагиллин используют для лечения нозематоза пчел (инвазивный микоз, вызываемый *Nosema apis*, паразитическим грибом из отдела Microsporidia).

Фумигатин – метаболит, выделенный на заре эры антибиотиков Anslow W.K. и Raistrick H. из культуральной жидкости *A. fumigatus* в 1938 г. Как указывают Waksman S.A. с соавторами (1943 г.), этот антибиотик активен против грамположительных бактерий, но спектр чувствительных к нему грамотрицательных видов узок (*Salmonella* spp. и некоторые другие энтеробактерии). Аналогичные субстанции приблизительно в то же время выделили из культур *Penicillium spinulosum* и некоторых базидиомицетов.

Помимо вышеназванных веществ, показано, что *N. fischeri* способна к синтезу ряда соединений, блокирующих репликацию вируса табачной мозаики [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из представленных данных видно, что условно-патогенные неосартории не только занимают нишу среди возбудителей аспергиллеза, представляя серьезную проблему для клиницистов и лабораторных микологов, но и являются продуцентами биологически активных метаболитов, которые могут быть началом сериям новейших терапевтических средств, в том числе – для лечения бактериальных и микотических инфекций, а также злокачественных новообразований. С позиции медицинской микологии, слабо разработанной остается проблема чувствительности неосарторий к антимикотикам: сведения малочис-

ленны и многие получены по устаревшим протоколам; не объяснен парадоксальный эффект превосходства действия итраконазола над вориконазолом *in vitro*. Для разрешения этой проблемы необходимо создание большой выборки «криптических» видов

Aspergillus spp., включая неосартории, и исследование ее по действующим протоколам определения чувствительности.

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Рябинин И.А. Видовая идентификация возбудителей аспергиллеза из рода *Neosartorya* Malloch & Cain (обзор литературы)// Проблемы медицинской микологии. – 2014. – Т. 16, №2. – с. 9-14.
2. Posteraro B., et al. Uncommon *Neosartorya udagawae* fungus as a causative agent of severe corneal infection// J. Clin. Microbiol. – 2011. – Vol. 49, Is.6. – P. 2357-2360.
3. Vinh D.C., et al. Invasive aspergillosis due to *Neosartorya udagawae*// Clin. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 49, Is.1. – P. 102-111.
4. Symoens F., et al. Unusual *Aspergillus* species in patients with cystic fibrosis// Med. Mycol. – 2010. – Vol. 48, Suppl. 1. – P. 10-16.
5. Balajee S.A., et al. Mistaken identity: *Neosartorya pseudofischeri* and its anamorph masquerading as *Aspergillus fumigatus*// J. Clin. Microbiol. – 2005. – Vol. 43, Is.12. – P. 5996-5999.
6. Jarv H., et al. Isolation of *Neosartorya pseudofischeri* from blood: first hint of pulmonary aspergillosis// J. Clin. Microbiol. – 2004. – Vol. 42, Is.2. – P. 925-928.
7. Koutrotsos K., et al. *Neosartorya hiratsukae* peritonitis through continuous ambulatory peritoneal dialysis// J. Med. Microbiology. – 2010. – № 59, Pt.7. – P. 862-865.
8. Samson R.A., et al. Polyphasic taxonomy of *Aspergillus* section *Fumigati* and its teleomorph *Neosartorya*// Studies in Mycology. – 2007. – № 59. – P. 147-203.
9. Larsen T.O., et al. Production of mycotoxins by *Aspergillus lentulus* and other medically important and closely related species in section *Fumigati*// Medical Mycology. – 2007. – Vol. 45, №3. – P. 225-232.
10. Magaton A.S., et al. Synthesis and antifungal activity of new bis- γ -lactones analogous to avenaciolide// J. of the Brazil. Chem. Society. – 2007. – Vol. 18, №2. – P. 284-290.
11. Zheng X., et al. Reversal of multidrug resistance in vitro and in vivo by 5-N-formylardeemin, a new ardeemin derivate// Apoptosis. – 2014. – Vol. 19, Is.8. – P. 1293-1300.
12. Rementeria A., et al. Genes and molecules involved in *Aspergillus fumigatus* virulence// Rev. Iberoam Micol. – 2005. – Vol. 22, Is. 1. – P. 1-23.
13. Ola A.R.B., et al. Absolute configuration and antibiotic activity of neosartorin from the endophytic fungus *Aspergillus fumigati*affinis// Tetrahedron Letters. – 2014. – Vol. 55, Is.5. – P. 1020-1023.
14. Frisvad J.C., et al. Metabolomics of *Aspergillus fumigatus*// Med. Mycol. – 2009. – Vol. 47, Suppl.1. – P. 53-71.
15. Ishikawa M., et al. Pseurotin A and its analogues as inhibitors of immunoglobuline E production// Bioorganic & Medical Chemistry Letters. – 2009. – Vol. 19, Is.5. – P. 1457-1460.
16. Yang S.S., et al. Bioactive γ -lactones from the fermented broth of *Neosartorya* sp.// Plant. Med. – 2010. – Vol. 76, Is.15. – P. 1701-1705.
17. Arico-Muendel C., et al. Antiparasitic activities of novel, orally available fumagillin analogs// Bioorganic & Medical Chemistry Letters. – 2009. – Vol. 19, Is.17. – P. 5128-5131.
18. Tan Q.W., Ouyang M.A., Shen S., Li W. Bioactive metabolites from marine-derived strain of the fungus *Neosartorya fischeri*// Nat. Prod. Res. – 2012. – Vol. 26, Is.15. – P. 1402-1407.

Поступила в редакцию журнала 10.09.2014

Рецензент: О.Д. Васильев

