

**ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ СООБЩЕСТВА ГРИБОВ РОДА
CANDIDA В КИШЕЧНОМ БИОТОПЕ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ**

Холодов А.А.,
Захарова Ю.В.,
Отдушкина Л.Ю.,
Брюхачева Е.О.,
Пьянзова Т.В.

Кемеровский государственный медицинский университет

**FEATURES OF THE *CANDIDA* GENUS COMMUNITY PATTERN IN THE
INTESTINAL BIOTOPE OF PATIENTS WITH TUBERCULOSIS**

Kholodov A.A.,
Zakharova Yu.V.,
Otdushkina L.Yu.,
Bryukhacheva E.O.,
Pyanzova T.V.

Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of Russia

Резюме. Грибы являются оппортунистическими микроорганизмами, колонизирующими все биотопы организма человека, в т.ч. кишечного. При возникновении неблагоприятных факторов среды (ВИЧ-инфекция, другие иммунодефициты, антибактериальная терапия) данные представители начинают активное размножение, что приводит к необходимости назначения антимикотиков. Частое их применение в клинической практике индуцирует развитие лекарственной резистентности грибов к противогрибковым препаратам, что может влиять на эффективность как лечения микозов, так и других болезней у пациента. **Цель исследования** - оценить структуру и спектр лекарственной устойчивости грибов рода *Candida* в кишечном биотопе пациентов с туберкулезом органов дыхания и выявить факторы риска развития тотальной лекарственной устойчивости грибов к антимикотическим лекарственным средствам. **Материал и методы исследования.** В исследование включен 21 пациент с туберкулезом органов дыхания. В ходе исследования оценена структура видового разнообразия выделенных из фекалий грибов рода *Candida*, а также определен спектр их лекарственной резистентности к антимикотическим препаратам. Пациенты (n=21) разделены на 2 группы: с тотальной резистентностью к антимикотикам (n=10) и без нее (n=11), после чего определены основные факторы риска ее развития. **Результаты исследования.** Представители грибов рода *Candida* были выделены у всех включенных в исследование пациентов, при этом чистые культуры характеризовались высоким уровнем резистентности к антимикотикам. Устойчивость к трем препаратам отмечалась у 1 культуры (4,8%), к четырем у 10 культур (47,6%), ко всем определяемым также у 10 культур (47,6%). При статистической обработке получены данные о влиянии на формирование тотальной резистентности к антимикотикам сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта, наличия клинически значимого диспептического синдрома, антимикотической терапии в анамнезе, ВИЧ-инфекции с выраженным

иммунодефицитом, определенным снижением количества CD4+ лимфоцитов в крови. **Выводы.** Выделенные от больных туберкулезом грибы рода *Candida* характеризовались высоким уровнем резистентности к антимикотикам. Тотальная резистентность при этом наблюдалась у 47,6% пациентов. Помимо того, основными грибами, колонизирующими кишечник больных туберкулезом являлись грибы вида *Candida albicans*. К факторам риска развития тотальной резистентности грибов к антимикотикам относились: хронические энтероколиты, диспептический синдром, количество CD4+ лимфоцитов менее 350 кл. в 1 мкл., антимикотическая терапия в анамнезе.

Ключевые слова: туберкулез, микробиоценоз кишечника, микозы, ВИЧ-инфекция, ко-инфекция ТБ/ВИЧ, лекарственная резистентность грибов рода *Candida*

Abstract. Fungi are opportunistic microorganisms that colonize all biotopes of the human body, including intestinal. In case of emerging adverse environmental factors (HIV infection, other immunodeficiencies, antibiotic therapy), these microbial representatives begin active reproduction, which might require prescribing antimycotics. Frequent use of the latter in clinical practice induces the development of drug resistance to antifungal drugs, which may impact on effectiveness of both the treatment of fungal infections and other diseases. **The purpose** of the study was to assess the pattern and spectrum of drug resistance of *Candida* genus in the intestinal biotope of patients with respiratory tuberculosis and identify risk factors for developing total fungal drug resistance to antimycotic drugs. **Material and methods.** There were enrolled 21 patients with respiratory tuberculosis. Pattern of the fungal species diversity for the *Candida* genus isolated from faeces was evaluated, and the spectrum of relevant drug resistance to antimycotic drugs was

determined. Patients (n=21) were divided into 2 groups: with (n=10) and without (n=11) total resistance to antimycotics, after which the main risk factors for its development were identified. **Results.** Members of the *Candida* genus were isolated from all patients examined, wherein pure cell cultures were characterized by high level of antimycotics resistance. Resistance to three drugs was noted in 1 culture (4.8%), to four – in 10 cultures (47.6%), also found in 10 cultures to the entire drug panel (47.6%). During statistical processing, the data were obtained on affecting formation of total resistance to antimycotics of concomitant pathology of the gastrointestinal tract, the presence of a clinically significant dyspeptic syndrome, a history of antimycotic therapy, HIV infection with severe immunodeficiency, and some decrease in the peripheral blood CD4+ lymphocyte count. **Conclusions.** Fungi of the *Candida* genus isolated from tuberculosis patients were characterized by high level of resistance to antimycotics. Total resistance was observed in 47.6% of patients. In addition, the major fungi colonizing the intestines of tuberculosis patients were found to be *Candida albicans* species. The risk factors for the development of total antifungal resistance included: chronic enterocolitis, dyspeptic syndrome, peripheral blood CD4+ lymphocyte count lower than 350 cells/ μ l, and history of antimycotic therapy.

Keywords: tuberculosis, intestinal microbiocenosis, mycoses, HIV infection, TB/HIV co-infection, *Candida* drug resistance

1 **Введение.** Грибы присутствуют в различных биотопах организма
2 человека, их локализация в просвете желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)
3 обуславливает клинические проявления [11]. Занимая оппортунистическую
4 нишу, в том числе в кишечном биотопе, их количество не должно превышать
5 диагностических титров [10]. Однако, возможность их активного размножения
6 определяется рядом факторов. Во-первых, развитие микозов сопровождается
7 заболеваниями, приводящие к иммунодефициту, что наиболее актуально для
8 ВИЧ-инфицированных пациентов [1, 8, 9, 15]. Одним из индикаторов
9 размножения грибов является развитие микоза полости рта, при котором на
10 фоне антимикотической терапии активно используют местные антисептики
11 [3]. Во-вторых, ввиду использования во фтизиатрической практике большого
12 количества противотуберкулезных препаратов (ПТП), нарушается равновесие
13 между облигатной и условно-патогенной микрофлорой ЖКТ, что ведет к
14 увеличению количества факультативных ее представителей, в т.ч. грибов [5,
15 13]. В основе эффективного лечения кандидозов в клинической практике
16 активно используются антимикотические препараты [4]. С каждым их
17 назначением повышается и риск формирования лекарственной устойчивости
18 (ЛУ) грибов к ним [7, 14, 12]. В литературе недостаточно данных об
19 особенностях ЛУ грибов к антимикотикам во фтизиатрической практике. Этот
20 вопрос особенно актуален в условиях роста распространенности ко-инфекции
21 ТБ/ВИЧ и множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) возбудителя
22 туберкулеза [2, 6], что создает необходимость проведения исследований в
23 данной области.

24 **Целью исследования** явилась оценка структуры и спектра
25 лекарственной устойчивости грибов рода *Candida* в кишечном биотопе
26 пациентов с туберкулезом и установление факторов риска развития тотальной
27 ЛУ грибов к антимикотикам.

28 **Материал и методы исследования.** Исследование проводили на базе
29 Кузбасского клинического фтизиопульмонологического медицинского центра

30 имени И.Ф. Копыловой в 2021г. В исследование включен 21 пациент с
31 туберкулезом органов дыхания и МЛУ возбудителя, получающий
32 противотуберкулёзную терапию в условиях круглосуточного стационара.
33 Критериями включения служили: наличие туберкулеза органов дыхания с
34 МЛУ возбудителя, лечение по IV режиму химиотерапии с приемом на момент
35 исследования не менее 30-ти доз ПТП. Критериями исключения явились:
36 выраженный иммунодефицит у ВИЧ-инфицированных (количество CD4+
37 лимфоцитов менее 200 кл. в 1 мкл). В качестве источников информации
38 использовали медицинские карты стационарного больного (форма 003/у),
39 данные микробиологического исследования кала пациентов. В процессе
40 исследования оценена структура микозов в кишечном биотопе пациентов и
41 спектр ЛУ грибов рода *Candida*. В дальнейшем пациенты разделены на 2
42 группы: в 1-ю (n=10) вошли пациенты с тотальной ЛУ грибов к
43 антимикотикам, во 2-ю (n=11) – пациенты без нее.

44 В исследовании использовали количественный бактериологический
45 метод. Материал забирали в стерильный контейнер и транспортировали в
46 лабораторию в течение 2 часов после сбора. Затем готовили разведения
47 материала от 10^{-1} до 10^{-9} и определяли рН материала, после чего производили
48 посев на селективные питательные среды. Для выделения грибов
49 использовали среду Сабуро. Выделенные культуры идентифицировали по
50 особенностям биохимических, а также комплекса морфологических,
51 культуральных и тинкториальных свойств. Результаты выражали в lg КОЕ/г с
52 пересчетом на грамм материала. Спектр ЛУ оценивали при помощи
53 стандартного диско-диффузионного метода.

54 Статистическая обработка данных выполнена при помощи программы
55 IBM SPSS. Качественные признаки представлены абсолютными и
56 относительными частотами, выраженными в процентах с рассчитанными для
57 них 95% доверительными интервалами по методу Уилсона (отн. % [95%ДИ]).
58 Количественные данные представлены в формате медианы и

59 интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й]). Для переменных, относящихся
60 к порядковой шкале, и непараметрических количественных переменных
61 использовали U-тест Манна-Уитни для сравнения двух групп наблюдений.
62 Различия в сравниваемых группах считали статистически значимыми при
63 значении p менее 0,05. Учитывая объем представленной выборки
64 использовали поправку Йейтса.

65 **Результаты исследования.** В ходе микробиологического исследования
66 грибы рода *Candida* выявлены у всех (100%) пациентов, включенных в
67 исследование. В структуре выделенных представителей преобладала *C.*
68 *albicans*, реже наблюдали *C. neoformans*, *C. kefyr*, *C. glabrata*, единичными
69 случаями представлены *C. parapsilosis* и *C. famata*. Необходимо отметить, что
70 в 9 случаях (42,9%) от одного пациента получено 2 и более вида грибов, а
71 средний среднее количество представителей *Candida spp.* находилось в
72 пределах 4 [3; 4,75] IgКОЕ/г. Структура микозов представлена на рисунке 1.

73 Выделенные грибы характеризовались высокой резистентностью к
74 антимикотическим препаратам *in vitro*. Устойчивость к трем антимикотикам
75 отмечалась у 1 культуры (4,8%), к четырем у 10 культур (47,6%), ко всем
76 определяемым также у 10 культур (47,6%). Чаще всего выявляли
77 резистентность культур к кетоконазолу и итраконазолу, реже – к
78 котримоксазолу, нистатину, флуконазолу и амфотерицину. Данные по частоте
79 выявления ЛУ представлены на рисунке 2.

80 Важно отметить, что при данной картине лекарственной резистентности
81 грибов рода *Candida* у 8 пациентов (38,1%) был замечен клинический эффект
82 при лечении микоза полости рта.

83 Наибольшую практическую значимость имеет тотальная резистентность
84 грибов к антимикотикам у пациентов, частота встречаемости которой в
85 данном исследовании достигала 47,6%. В этой связи являлась необходимым

86 выявить факторы риска ее развития у больных туберкулезом в условиях
87 высокой распространенности ВИЧ-инфекции.

88 В 1-ой группе наблюдали 7 мужчин (70%) и 3 женщины (30%), во 2-ой
89 группе – 8 (72,7%) и 3 (27,3%) чел. соответственно ($p=0,81$). Средний возраст
90 пациентов 1-ой группы составил 45 [34; 50] лет, во 2-ой группе – 47 [40; 54]
91 лет ($p=0,56$). По структуре клинических форм туберкулеза статистически
92 значимых различий не получено, в процессе их изучения выявлено
93 преобладание диссеминированной (в 1-ой группе 40%, во 2-ой – 36,4%) и
94 инфильтративной (в 1-ой группе 50%, во 2-ой – 45,5%) клинической формы.
95 Также, статистически значимых различий не обнаружено при оценке приема
96 ПТП, входящих в схемы лечения. В среднем пациенты 1-ой группы на момент
97 исследования приняли 34 [25; 48] доз ПТП, пациенты 2-ой группы – 40 [30;
98 61,25] доз ($p=0,25$). При детальной характеристике сопутствующей патологии,
99 связанной с ЖКТ найдены статистически значимые различия в отношении
100 хронических энтероколитов, которые представлены у 20% пациентов 1-ой и
101 ни у одного пациента 2-ой группы ($\chi^2=2,1$; $p=0,01$), однако влияние остальных
102 нозологий на формирование ЛУ к антимикотиком не подтвердилось (смотреть
103 таблицу 1).

104 В 1-ой группе наблюдали 6 пациентов (60%) с синдромом зависимости
105 от психоактивных веществ, во 2-ой группе их было 4 (36,4%) ($p=0,27$).
106 Синдромом зависимости от алкоголя страдали 4 чел. (40%) 1-ой и 4 чел.
107 (36,4%) 2-ой группы ($p=0,90$). Низкий социальный статус отмечен у 8 чел.
108 (80%) 1-ой и у 3 чел. (27,3%) 2-ой группы ($\chi^2=5,8$; $p=0,01$; ОШ=10; 95% ДИ
109 [1,4-82,0]).

110 Диспептический синдром развивался у 7 чел. (70%) 1-ой группы и у 2
111 чел. (18,2%) 2-ой ($\chi^2=5,7$; $p=0,01$; ОШ=10; 95% ДИ [1,3-81,1]).
112 Антимикотическую терапию ранее принимали 5 чел. (50%) 1-ой и 1 чел. (9,1%)
113 2-ой группы ($\chi^2=7,2$; $p=0,008$; ОШ=10; 95% ДИ [0,9-110,3]). Более одного

114 представителя *Candida spp.* выделено от 5 чел. (50%) 1-ой и 4 чел. (36,7) 2-ой
115 группы ($p=0,28$).

116 Оценка возможного влияния наличия ВИЧ-инфекции на формирование
117 тотальной устойчивости грибов к антимикотикам не привела к статистически
118 значимым результатам ($p=0,75$). Однако при детальном изучении клинико-
119 анамнестических данных пациентов с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ установлена
120 высокая частота встречаемости тотальной резистентности *Candida spp.* к
121 антимикотикам у лиц с выраженным иммунодефицитом – 40% против 18,2%
122 пациентов ($\chi^2=1,54$; $p=0,02$; ОШ=2,5; 95% ДИ [1,1-9,4]). При этом влияние на
123 нее других факторов (приверженность к АРТ, длительность анамнеза по ВИЧ-
124 инфекции) не доказано ($p=0,88$; $p=0,90$ соответственно). Данные представлены
125 в таблице 2.

126 **Обсуждение результатов.** Таким образом, грибы рода *Candida* в
127 кишечном биотопе выделялись у всех обследованных пациентов с
128 туберкулезом органов дыхания, при этом у 42,9% пациентов
129 идентифицировано более двух их культур, что объясняется высокой долей
130 среди них больных с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ [3]. Важно отметить, что
131 выделенные культуры характеризовались высокой резистентностью к
132 антимикотическим препаратам, в т.ч. и тотальной у 47,6% пациентов.
133 Несмотря на представленную частоту резистентности у 38,1% пациентов
134 отмечалась клиническая эффективность противогрибковой терапии на
135 основании осмотра полости рта. Данный феномен объясним использованием
136 у пациентов местной антисептической терапии растворами хлоргексидина [6].
137 Ранее научным сообществом не оценивались факторы риска развития
138 тотальной лекарственной резистентности грибов рода *Candida* у больных
139 туберкулезом. В ходе данного исследования показано влияние на ее
140 формирование таких факторов, как наличие хронического энтероколита,
141 клинически значимого диспептического синдрома, выраженного

142 иммунодефицита у больных ВИЧ-инфекцией, антимикотической терапии в
143 анамнезе.

144 **Выводы**

145 1. В структуре выделенных представителей грибковой микрофлоры
146 в 85,7% преобладала *C. albicans*.

147 2. Грибы рода *Candida* выделялись в кишечном биотопе больных
148 туберкулезом, получающих противотуберкулезную терапию в 100% случаев,
149 и характеризовались высоким уровнем устойчивости к антимикотическим
150 препаратам, в т.ч. тотальным в 47,6% случаев.

151 3. Факторами риска развития тотальной резистентности грибов к
152 антимикотикам явились: клинически значимый диспептический синдром
153 (ОШ=10), количество CD4+ лимфоцитов менее 350 кл. в 1 мкл. (ОШ=2,5),
154 наличие коморбидной патологии ЖКТ в виде хронического энтероколита
155 ($p=0,01$), прием антимикотической терапии в анамнезе (ОШ=10).

156 Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Влияние сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта на формирование тотальной ЛУ грибов к антимикотикам

Table 1. An impact of the gastrointestinal tract concomitant pathology on formation of total antifungal DR

Хронические заболевания ЖКТ Chronic diseases of the gastrointestinal tract	Пациенты с тотальной ЛУ к антимикотикам Patients with total DR to antimycotics		Пациенты без тотальной ЛУ к антимикотикам Patients without total DR to antimycotics		Достигнутая значимость различий Achieved significance of differences
	Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	%	
Энтероколит Enterocolitis	2	20	0	0	0,01
Гастродуоденит Gastroduodenitis	3	30	4	36,4	0,12
Панкреатит Pancreatitis	1	10	1	9,1	0,56
Гепатит (в т.ч. вирусный) Hepatitis (including viral Hepatitis)	5	50	5	45,5	0,86
Холецистит Cholecystitis	5	50	5	45,5	0,86

Таблица 2. Характеристика факторов риска развития ЛУ к антимикотикам среди пациентов с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ

Table 2. Characteristics of risk factors for developing DR to antimycotics among patients with TB/HIV co-infection

Фактор Factor	Пациенты с тотальной ЛУ к антимикотикам Patients with total LU to antimycotics		Пациенты без тотальной ЛУ к антимикотикам Patients without total LU to antimycotics		Достигнутая значимость различий Achieved significance of differences
	Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	%	
Наличие ВИЧ- инфекции у пациента Comorbid HIV infection	7	70	7	63,6	0,75
Количество CD4+ лимфоцитов менее 350 кл. в 1 мкл. CD4+ lymphocyte count lower than 350 cells/ μ l.	4	40	2	18,2	0,02
Длительность анамнеза по ВИЧ-инфекции более 5-ти лет Duration HIV infection more than 5 years	4	40	4	36,4	0,90
Низкая приверженность к АРТ Low adherence to ART	3	30	3	27,3	0,88

РИСУНКИ

Рисунок 1. Характеристика структуры выделенных грибов рода *Candida* в кишечном биотопе исследуемых пациентов

Figure 1. Characteristics of the pattern of isolated *Candida* genus in the intestinal biotope of the patients studied

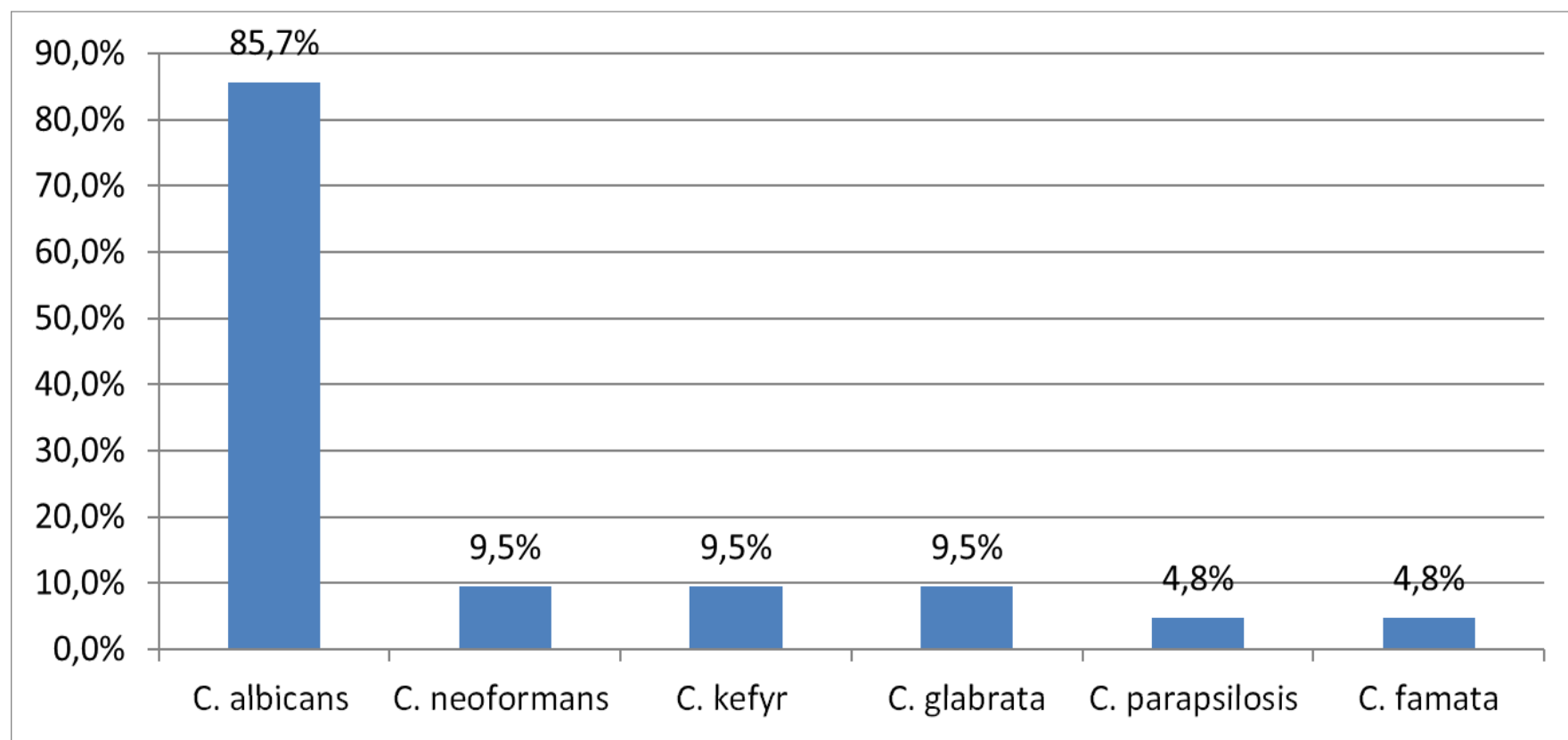
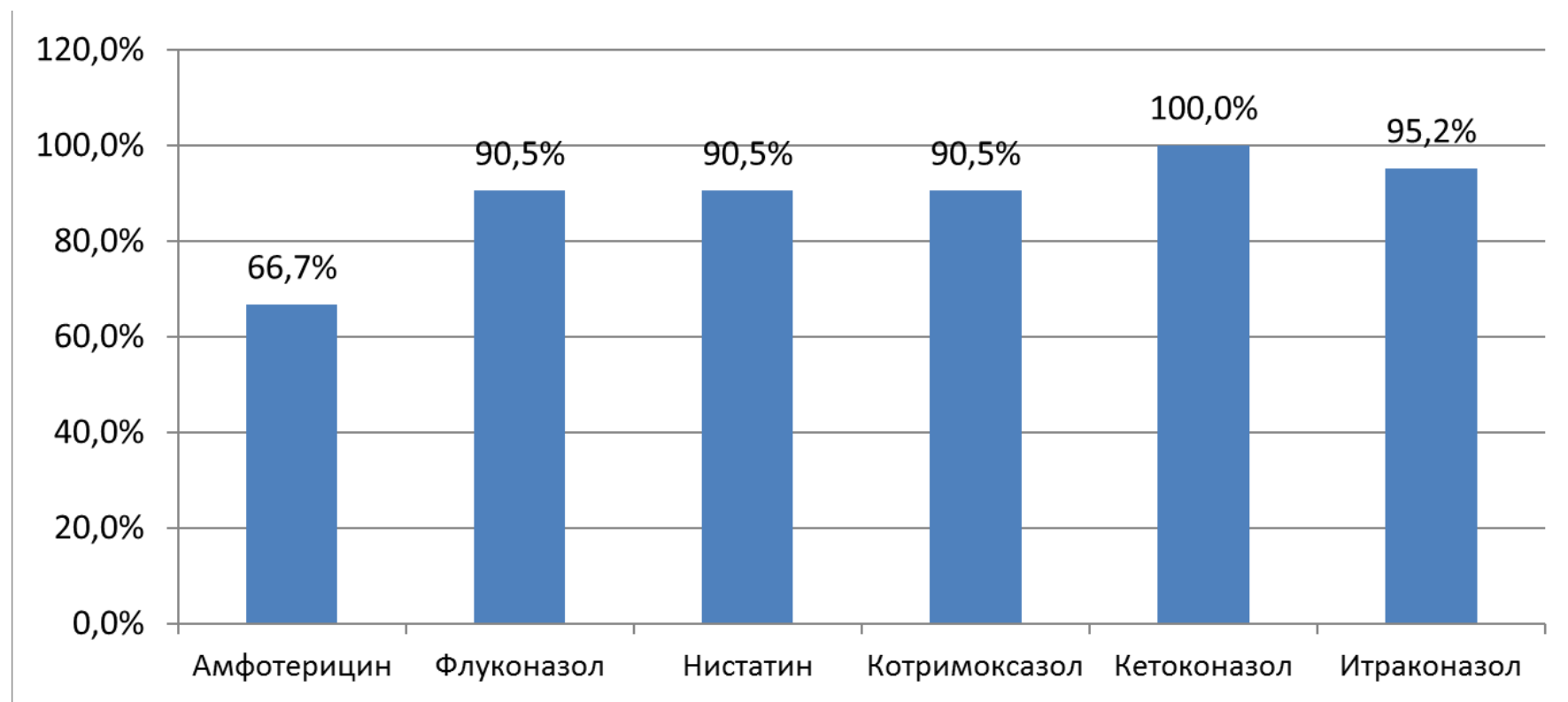


Рисунок 2. Частота выявления ЛУ грибов рода *Candida* к различным противогрибковым препаратам

Figure 2. The frequency of detected varying antifungal DR for the *Candida* genus



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Холодов Артём Андреевич, клинический ординатор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 650029, Кемерово, улица Ворошилова 22 А, тел.: 8-384-2-54-56-51, e-mail: artyomkass96@gmail.com

Kholodov Artyom Andreevich, clinical resident of the Department of Phthisiology, Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Russia, 650029, Kemerovo, Voroshilova street 22 A, tel.: 8-384-2-54-56-51, e-mail: artyomkass96@gmail.com

Блок 2. Информация об авторах

Захарова Юлия Викторовна, доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России

Zakharova Yulia Viktorovna, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Microbiology, Immunology and Virology, Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of Russia

Отдушкина Лариса Юрьевна, ассистент кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России

Otdushkina Larisa Yurievna, Assistant of the Department of Microbiology, Immunology and Virology, Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia

Брюхачева Екатерина Олеговна, ассистент кафедры фтизиатрии
ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»
Минздрава России

Bryukhacheva Ekaterina Olegovna, Assistant of the Department of
Phthisiology, Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia

Пьянзова Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ВО «Кемеровский
государственный медицинский университет» Минздрава России

Ryanzova Tatyana Vladimirovna, Doctor of Medical Sciences, Associate
Professor, Head of the Department of Phthisiology, Kemerovo State Medical
University, Ministry of Health of Russia

Блок 3. Метаданные статьи

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ СООБЩЕСТВА ГРИБОВ РОДА CANDIDA В КИШЕЧНОМ БИОТОПЕ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ FEATURES OF THE COMMUNITY STRUCTURE OF FUNGI OF THE GENUS CANDIDA IN THE INTESTINAL BIOTOPE OF PATIENTS WITH TUBERCULOSIS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ГРИБЫ В БИОТОПЕ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

FUNGI IN THE BIOTOPE OF PATIENTS WITH TUBERCULOSIS

Ключевые слова: туберкулез, микробиоценоз кишечника, микозы, ВИЧ-
инфекция, ко-инфекция ТБ/ВИЧ, лекарственная резистентность грибов рода
Candida

Keywords: tuberculosis, intestinal microbiocenosis, mycoses, HIV infection, TB/HIV co-infection, Candida drug resistance

Оригинальная статья.

Количество страниц текста – 10, количество таблиц – 2, количество рисунков – 2.

07.06.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или
1	Байжанов А. К., Нишонова Н. Х. Орофарингальный кандидоз у больных спид //современные вопросы науки и практики. – 2021. – С. 125-127.	Baizhanov A.K., Nishonova N.Kh. Oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS //modern issues of science and practice. - 2021. - S. 125-127.	https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46585722
2	Викторова И. Б., Ханин А. Л., Зими́на В. Н. Летальные исходы у больных с ВИЧ-инфекцией в крупном противотуберкулезном учреждении Кемеровской области // Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9, № 3. – С. 25-31.	Viktorova I. B., Khanin A. L., Zimina V. N. Lethal outcomes in patients with HIV infection in a large TB facility in the Kemerovo Region // Journal of Infectology. - 2017. - V. 9, No. 3. - S. 25-31.	https://journal.niidi.ru/jofin/article/view/628
3	Воропаев А. Д. и др. Структура сообщества грибов рода Candida в ротоглотке ВИЧ-инфицированных пациентов //Инфекция и иммунитет. – 2021. – Т. 11. – №. 4. – С. 737-745.	Voropaev AD et al. Community structure of Candida fungi in the oropharynx of HIV-infected patients // Infection and Immunity. - 2021. - T. 11. - No. 4. - S. 737-745.	https://cyberleninka.ru/article/n/struktura-soobshchestva-gribov-roda-candida-v-rotoglotke-vich-infitsirovannyh-patsientov
4	Клясова Г. А. и др. Лечение кандидемий, вызванных Candida albicans и Candida non-albicans, у больных с опухолями системы крови //Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91. – №. 8. – С. 84-92.	Klyasova G. A. et al. Treatment of candidemia caused by Candida albicans and Candida non-albicans in patients with tumors of the blood system // Therapeutic archive. - 2019. - T. 91. - No. 8. - S. 84-92.	https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-kandidemiy-vyzvannyh-candida-albicans-i-candida-non-albicans-u-bolnyh-s-opuholyami-sistemy-krovi
5	Комиссарова О. Г., Шорохова В. А., Абдуллаев Р. Ю. Состояние кишечной микрофлоры при туберкулезе //Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2021. – №. 3. – С. 19-29.	Komissarova O. G., Shorokhova V. A., Abdullaev R. Yu. State of the intestinal microflora in tuberculosis // Bulletin of the Central Research Institute of Tuberculosis. – 2021. – no. 3. - S. 19-29.	https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45693951

6	Летальные исходы у больных туберкулезом в динамике за 17 лет в Кемеровской области / Копылова И.Ф., Кобелева Г.В., Пьянзова Т.В., Байбородова Т.И. // Туберкулез и болезни легких. - 2016. Т. 94. № 7. С. 25-29.	Lethal outcomes in patients with tuberculosis over 17 years in the Kemerovo region / Kopylova I.F., Kobeleva G.V., Pyanzova T.V., Baiborodova T.I. // Tuberculosis and lung diseases. - 2016. V. 94. No. 7. S. 25-29.	https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/904
7	Монтес Р. К. В. и др. Объективные причины неэффективности лечения микозов стоп антимикотиками различных фармакологических групп //Дерматология в России. – 2018. – №. S3. – С. 58-60.	Montes R. K. V. et al. Objective reasons for the ineffectiveness of the treatment of mycoses of the feet with antimycotics of various pharmacological groups // Dermatology in Russia. – 2018. – no. S3. - S. 58-60.	https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36977107
8	Попова Д. М. и др. Особенности микробиоценоза желудочно-кишечного тракта у больных ВИЧ-инфекцией //Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2021. – Т. 11. – №. 1. – С. 77-83.	Popova D. M. et al. Features of microbiocenosis of the gastrointestinal tract in patients with HIV infection // Epidemiology and infectious diseases. Topical issues. - 2021. - T. 11. - No. 1. - S. 77-83.	https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44866802
9	Пузырёва Л.В., Королёв Л.Б., Мордык А.В., Руденко С.А., Антропова В.В., Ситникова С.В. Микоз ногтей и кожи у ВИЧ- инфицированных пациентов. Инфекционные болезни. 2020; 18(1): 85–89.	Puzyreva L.V., Korolev L.B., Mordyk A.V., Rudenko S.A., Antropova V.V., Sitnikova S.V. Mycosis of nails and skin in HIV-infected patients. infectious diseases. 2020; 18(1): 85–89.	https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42811208
10	Тарасова А. Д., Шаяхметова Д. В. Кандидоз желудочно-кишечного тракта //Успехи медицинской микологии. – 2019. – Т. 20. – С. 302-306.	Tarasova A.D., Shayakhmetova D.V. Candidiasis of the gastrointestinal tract //Advances in medical mycology. - 2019. - T. 20. - S. 302-306.	https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38171173
11	Хавкин А. и др. Микробиоценоз кишечника и иммунитет //Российский вестник перинатологии и	Khavkin A. et al. Intestinal microbiocenosis and immunity // Russian Bulletin of Perinatology	https://cyberleninka.ru/article/n/mikrobiotsenoz-kishechnika-i-immunitet

	педиатрии. – 2011. – Т. 56. – №. 1. – С. 66-72.	and Pediatrics. - 2011. - Т. 56. - No. 1. - S. 66-72.	
12	Lee Y. et al. Antifungal drug resistance: molecular mechanisms in <i>Candida albicans</i> and beyond //Chemical reviews. – 2020. – Т. 121. – №. 6. – С. 3390-3411.	Lee Y. et al. Antifungal drug resistance: molecular mechanisms in <i>Candida albicans</i> and beyond //Chemical reviews. – 2020. – Т. 121. – №. 6. – С. 3390-3411.	https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.chemrev.0c00199
13	Nikolayan L. T., Beglaryan N. R., Hayrapetyan A. O. Nonspecific microflora in patients associated with pulmonary multidrug-resistant tuberculosis. – 2015.	Nikolayan L. T., Beglaryan N. R., Hayrapetyan A. O. Nonspecific microflora in patients associated with pulmonary multidrug-resistant tuberculosis. – 2015.	https://erj.ersjournals.com/content/46/suppl_59/PA2692.abstract
14	Srivastava V., Singla R. K., Dubey A. K. Emerging virulence, drug resistance and future anti-fungal drugs for <i>Candida</i> pathogens //Current topics in medicinal chemistry. – 2018. – Т. 18. – №. 9. – С. 759-778.	Srivastava V., Singla R. K., Dubey A. K. Emerging virulence, drug resistance and future anti-fungal drugs for <i>Candida</i> pathogens //Current topics in medicinal chemistry. – 2018. – Т. 18. – №. 9. – С. 759-778.	https://www.ingentaconnect.com/content/ben/ctmc/2018/00000018/00000009/art00005
15	Zeng B. S. et al. Efficacy and acceptability of different anti-fungal interventions in oropharyngeal or esophageal candidiasis in HIV co-infected adults: a pilot network meta-analysis //Expert review of anti-infective therapy. – 2021. – Т. 19. – №. 11. – С. 1469-1479.	Zeng B. S. et al. Efficacy and acceptability of different anti-fungal interventions in oropharyngeal or esophageal candidiasis in HIV co-infected adults: a pilot network meta-analysis //Expert review of anti-infective therapy. – 2021. – Т. 19. – №. 11. – С. 1469-1479.	https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14787210.2021.1922078