

# Современные представления о микроспориidioзе человека

*Микроспориidioз — повсеместно распространенное оппортунистическое заболевание, обычно проявляющееся у пациентов с ослабленным иммунитетом: у больных СПИДом или реципиентов трансплантатов органов. Инфекционным агентом являются родственные грибам облигатные внутриклеточные паразиты — микроспоридии. Вместе с криптоспоридиями и представителями рода *Cytomegalovirus* данные паразиты представляют собой самых распространенных возбудителей диареи у ВИЧ-инфицированных больных. Чаще всего наблюдается кишечная форма микроспориidioза, однако данные патогены могут поражать практически все органы человеческого организма: глаза, легкие, мышцы, органы нервной системы. В обзоре представлены актуальные данные об этиологии, патогенезе, эпидемиологии, клинических признаках, диагностике, современных методах и перспективах лечения микроспориidioза.*

**Ключевые слова:** микроспоридии, микроспориidioз, оппортунистические инфекции, паразитарные заболевания, иммунодефицит.

(Для цитирования: Тимофеев С.А. Современные представления о микроспориidioзе человека. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (2): 257–263. Doi: 10.15690/vramn.v70i2.1321)

## Этиология и патогенез

Возбудители инфекционных заболеваний — микроспоридии (тип *Microsporidia*) — облигатные внутриклеточные паразиты билатеральных животных практически всех систематических групп, а также некоторых одноклеточных эукариот (протистов). Описано около 1300 видов и 160 родов [1], 15 видов могут заражать человека (табл.). Молекулярно-филогенетические исследования демонстрируют родство микроспоридий с грибами, однако систематическое положение данной группы до настоящего времени остается предметом дискуссий. Согласно мнению одних исследователей, микроспоридии рассматривают как отдел в составе царства грибов [1, 2], согласно данным других — как тип родственных грибам простейших [3, 4]. Из-за разночтений в классификации этих патогенов возникают и несоответствия в классификации вызываемых ими заболеваний: согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра, микроспориidioз — это протозойная инфекция [5], тогда как в предметных рубриках национальной медицинской библиотеки США данное заболевание определяется как микоз [6].

Единственной стадией жизненного цикла микроспоридий, способной существовать вне клетки хозяина, являются микроскопические (длиной 2–7 микрон) споры, имеющие уникальное строение (рис. 1). В споре под слоями хитиновой и гликопротеиновой защитной оболочки находится зародыш (спороплазма) и сложно организованный аппарат экстрезии, осуществляющий внедрение инвазионного начала в клетку хозяина. Характерной чертой спор микроспоридий служит спирально уложенная под оболочкой полярная трубка. При экстрезии споры полярная трубка выбрасывается наружу и пробивает мембрану инфицируемой клетки. По каналу данной органеллы в клетку хозяина вбрасывается спороплазма [3].

Заражение человека часто происходит при попадании спор в пищеварительный тракт. Внедрившись внутрь клетки хозяина, зародыш интенсивно растет и размножается путем бинарного или множественного деления, проходящего по типу мерогонии (бесполое размножение). Многие виды имеют 2 последовательных мерогонии. Следующий этап размножения — спорогония — в конечном счете приводит к образованию большого числа новых спор. На этапе заселения всего объема цитоплазмы обычно происходит разрушение оболочки

S.A. Timofeev

All-Russian Institute for Plant Protection, St. Petersburg, Russian Federation

## Current Concepts of Human Microsporidiosis

*Microsporidiosis is an ubiquitous opportunistic disease that usually appears in immunocompromised patients: AIDS patients or organ-transplant recipients. The infectious agents of disease are fungi-related obligate intracellular parasites — microsporidia. Alongside with Cryptosporidium and Cytomegalovirus, these parasites are the most common causative agents of diarrhea in HIV-infected patients. Intestinal form of microsporidiosis has been most frequently observed, but microsporidia can affect almost any organs of the human body, eyes, lungs, muscles, organs of the nervous system. The present paper overviews the current data on the etiology, pathogenesis, epidemiology, clinical presentation, diagnosis and treatment methods of microsporidiosis.*

**Key words:** microsporidia, microsporidiosis, opportunistic infections, parasitic diseases, immunodeficiency.

(For citation: Timofeev S.A. Current Concepts of Human Microsporidiosis. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (2): 257–263. Doi: 10.15690/vramn.v70i2.1321)

**Таблица.** Патогенные для человека виды микроспоридий по данным центров по контролю и профилактике заболеваний США [2].

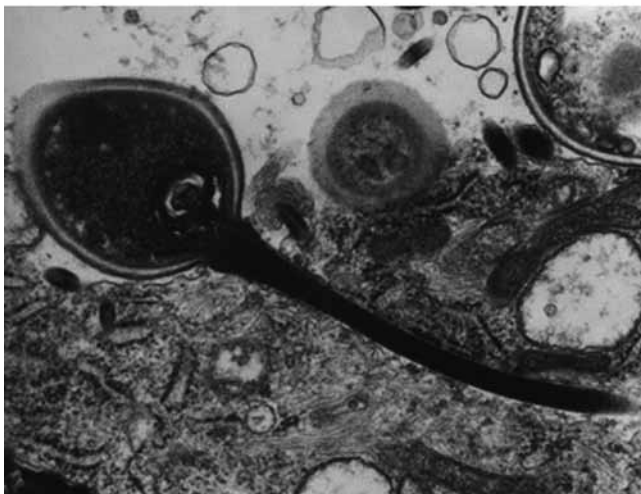
Вид микроспоридии	Основные симптомы микроспоридиоза
<i>Anncaliia algerae</i>	Кератоконъюнктивит, инфекции мышц и кожи
<i>Enterocytozoon bieneusi</i>	Диарея, бескаменный холецистит
<i>Encephalitozoon cuniculi</i> и <i>Encephalitozoon hellem</i>	Кератоконъюнктивит, инфекция дыхательных и мочеполовых путей, поражения нервной системы, диссеминированная инфекция
<i>Encephalitozoon intestinalis</i> (сун. <i>Septata intestinalis</i> )	Поражение желудочно-кишечного тракта, вызывающее диарею и сопровождающиеся диссеминацией в глаза, мочеполовые и дыхательные пути
<i>Microsporidium</i> ( <i>M. ceylonensis</i> и <i>M. africanum</i> )	Поражение роговицы
<i>Nosema ocularum</i> , <i>Anncaliia connori</i>	Глазные инфекции
<i>Pleistophora pp</i>	Миозит
<i>Trachipleistophora anthrophophthera</i>	Диссеминация по организму, поражение мышц, легких, глаз, нервной системы
<i>Trachipleistophora hominis</i>	Миозит, стромальный кератит, диссеминация
<i>Tubulinosema acridophagus</i>	Миозит, диссеминация, поражение печени, легких, кожи
<i>Vittaforma corneae</i> (сун. <i>Nosema corneum</i> )	Глазные инфекции, инфекции мочевыводящих путей
<i>Anncaliia</i> ( <i>Brachiola</i> ) <i>vesicularum</i>	Миозит

клетки хозяина и выход спор для заражения других клеток того же организма или для заражения других особей (рис. 2 а, б). Патогенез микроспоридиоза обусловлен в первую очередь разрушением зараженных клеток и дегенеративными процессами в зоне инвазии, приводящими к нарушению функционирования пораженного органа или ткани. Поскольку большинство случаев микроспоридиоза, за исключением глазных инфекций, описаны у людей с ослабленным иммунитетом, воспалительные процессы обычно выражены слабо [8].

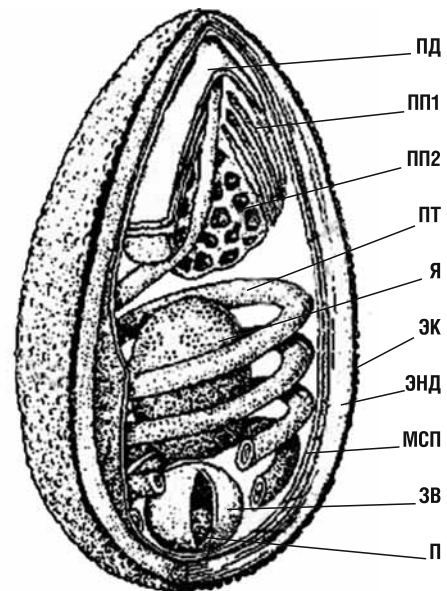
Заражение эпителия кишечника микроспоридиями *Enterocytozoon bieneusi* и *Encephalitozoon intestinalis* сопровождается патологической гиперплазией крипт кишечника, уплощением энтероцитов и потерей ими микроворсинок, что может на 40% уменьшать эффективную поверхность всасывания [8]. *E. intestinalis* также способен поражать макрофаги и фибробласты, что приводит к диссеминации патогена по всему организму и поражению других систем органов [9]. Инфекции желчных путей могут быть связаны с папиллярным стенозом, дилатацией желчных протоков, бескаменным холециститом и склерозирующим холангитом [10]. Инфекции печени *Encephalitozoon spp.*

могут привести к гранулематозному некрозу или негранулематозной воспалительной реакции в паренхиме печени [8]. При поражении почек наблюдается гранулематозный тубулоинтерстициальный нефрит с воспалительным инфильтратом макрофагов, лимфоцитов, плазматических клеток и клеток Ланганса [10]. Легочные формы микроспоридиоза обычно сопровождается бронхитом с инфильтрацией эпителия лимфоцитами, также могут наблюдаться множественные абсцессы преимущественно в субплевральных областях [11]. *Pleistophora spp.* приводят к атрофии мускулатуры и образованию многочисленных дегенеративных зон в мышечных волокнах [10]. Поражение центральной нервной системы *Encephalitozoon cuniculi* приводит к развитию гранулематозного энцефалита [12]. Инфицирование глаз различными видами микроспоридий, например *Vittaforma corneae* или *Trachipleistophora hominis*, может вызывать стромальный кератит или кератоконъюнктивит [13]. В этих случаях распространение паразитов обычно ограничено верхними слоями роговицы, однако, по данным 2013 г., зарегистрировано уже 2 случая проникновения микроспоридий за десцеметову оболочку [14].

258



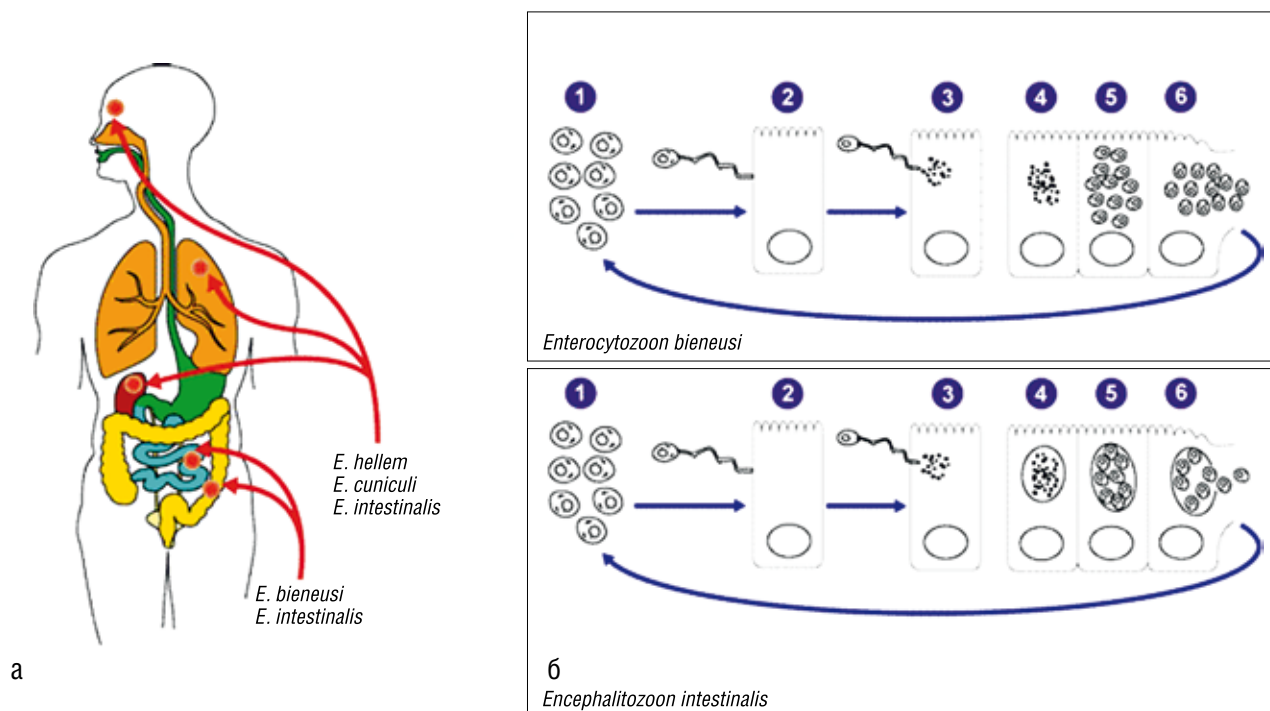
а



б

**Рис. 1.** Морфология спор микроспоридий.

*Примечание.* а — электронная микрофотография споры микроспоридии с выброшенной полярной трубкой, внедренной в эукариотическую клетку [7]; б — схема строения споры микроспоридий [3]. ПД — полярный диск; ЗВ — задняя вакуоль; П — постеросома; ПТ — полярная трубка; ПП 1,2 — передняя пластинчатая и задняя мелкокамерная часть полярнопласта; ЭК — экзоспора; ЭНД — эндоспора; МСП — цитоплазматическая мембрана; Я — ядро зародыша (спороплазмы).



**Рис. 2.** Очаги инфекций, вызываемых микроспоридиями родов *Enterocytozoon* и *Encephalitozoon* (а) и жизненный цикл *Enterocytozoon bienersi* и *Encephalitozoon intestinalis* (б). Адапт. из [7].

**Примечание.** 1 — споры микроспоридий, способные к сохранению инвазионного начала во внешней среде; 2, 3 — экструзия споры и заражение клетки хозяина; 4–6 — рост, развитие и размножение паразита, приводящие к разрушению клетки хозяина и выходу множества новых спор для заражения других клеток того же организма или для заражения других людей.

**Эпидемиологические данные**

**География и распространённость**

Микроспориоз человека — повсеместно распространённая инфекция (рис. 3). До 1980-х гг. описания случаев микроспориоза у людей встречались редко. Распространённость определялась на основе серологических данных для *E. cuniculi* — единственного вида, выделенного на тот момент у млекопитающих. Распространённость данного серотипа в разных странах колебалась от 0 до 42%. Самые высокие показатели зафиксированы в Швеции среди гомосексуалистов и больных другими паразитарными заболеваниями [23]. Расширение пандемии СПИДа привело к идентификации нескольких новых видов микроспоридий, патогенных для человека. С 1990-го г. распространённость микроспоридиальных инфекций у больных СПИДом, по разным оценкам, варьирует от 1,5 до 50% в зависимости от географического региона и применяемых диагностических методов [8].

В настоящее время в развивающихся странах распространённость микроспоридий у больных СПИДом значительно выше, чем в развитых [8]. Наибольшее число случаев поражения микроспоридиями иммунокомпетентных взрослых людей (чаще всего связанных с инфекцией глаз) описано в Индии и близлежащих странах Азии [13]. У групп населения, подверженных оппортунистическим инфекциям, но не больных СПИДом, например у доноров крови, беременных, работников скотоубойни или пациентов с диареей неустановленного происхождения, распространённость микроспоридий оценивается в 1,3–22% [23]. Сходный уровень заболеваемости микроспориозом у ВИЧ-отрицательных субъектов зарегистрирован среди туристов в эндемичных зонах (3,3–10%), страдающих диареей детей (1,7–17,4%) и пожилых людей (17,2%) [8].

**Пути передачи инфекции и источники заражения человека**

Наличие микроспоридий в дыхательном и кишечном тракте инфицированных людей и выведение спор с мочой и калом свидетельствует о возможности передачи микроспоридий от человека к человеку фекально-оральным, орально-оральным путем или при вдыхании [23]. Высокая распространённость антител к *E. cuniculi* у гомосексуалистов, а также выявление микроспоридий в уретре и простате больных СПИДом при уретрическом или простатическом абсцессе свидетельствуют о возможности передачи микроспоридий половым путем [8]. Вертикальная передача микроспоридий от матери к плоду наблюдается у животных, однако у человека подобных случаев не описано [23]. Зафиксирован случай микроспориоза у ВИЧ-инфицированного новорожденного 17-дневного возраста, однако в данном случае, вероятно, имела место горизонтальная передача при близком контакте с больной микроспориозом матерью [24].

Важную роль в распространении микроспориозов играют животные. Споры *E. bienersi* и *E. intestinalis* выявлены у домашних и сельскохозяйственных животных (собак, кошек, свиней, коз, ослов, крупного рогатого скота, кроликов). Споры *E. bienersi* также обнаружены у диких млекопитающих (лис, выдр, нутрий, енотов) и птиц (в промышленном птицеводстве и у голубей, живущих в городских районах) [25]. Споры *Pleistophora spp.* выделены из рыб, *E. hellem* найден у птиц, *E. cuniculi* часто встречается у кроликов и собак [8]. Известны случаи заражения микроспориозом при употреблении в пищу плохо термически обработанного мяса зараженных животных [23].

Специфическими хозяевами патогенной для человека микроспоридии *Anncaliia (Brachiola) algerae* являются кровососущие комары, что предполагает возможность векторной передачи микроспориоза. В пользу этого



Рис. 3. Географическое распространение микроспориоза.

**Примечание.** Официально зарегистрированы случаи заболевания в Австралии и Новой Зеландии [10]; Европе — в Португалии [8], России, Швеции, Италии, Франции, Германии, Испании [15], Нидерландах, Великобритании [10], Польше [16]; Азии — в Индии, Тайланде, Турции, Вьетнаме, Малайзии, Сингапуре [8], Шри-Ланке [13], Китае, Японии [17], Саудовской Аравии [18], Иране [19], Пакистане [20]; Африке — в Тунисе, Мали, Уганде, Сенегале, Зимбабве, Гвинее, Камеруне, Эфиопии, Нигере, Конго [8], Египте, ЮАР, Ливии, Замбии, Сенегале [21], Чаде [22]; Северной и Южной Америке — в Венесуэле [8], США, Канаде, Мексике, Бразилии, Аргентине, Перу, Чили [21].

260

также свидетельствует обнаружение микроспоридий рода *Encerphalitozoon spp.* в эпителиальных клетках тонкого кишечника человека и слюнных железах двух видов иксодовых клещей [8]. Зафиксированы случаи заражения человека микроспорицией *Tubulinosema acridophagus*, основной хозяин которой — американская саранча *Schistocerca americana*, не имеющая прямых трофических связей с человеком [26].

Микроспоридиоз может передаваться через загрязненную воду. Благодаря малым размерам и наличию мощных защитных оболочек, споры микроспоридий устойчивы ко многим методам дезинфекции воды (например, к хлорированию) и часто не задерживаются при фильтрации. Споры различных видов микроспоридий обнаруживали в природных водоемах, бассейнах, водопроводной и питьевой воде [8, 23, 27].

#### Факторы риска

Основным фактором риска развития микроспориоза является угнетение клеточно-опосредованного иммунитета при ВИЧ-инфекции. Обычно микроспоридиоз связан с терминальными стадиями заболевания при падении численности CD4<sup>+</sup> клеток <100 кл/мм<sup>3</sup> [15, 28]. Еще одним важнейшим фактором риска служит ослабление иммунитета при трансплантации органов [29–33].

Основными группами риска среди иммунокомпетентных людей являются туристы и путешественники, в особенности в тропической зоне, пожилые люди и дети, а также лица, носящие контактные линзы [33–35].

#### Микроспоридиоз в России

Первое сообщение об обнаружении микроспоридий у ВИЧ-инфицированных пациентов в Российской Федерации появилось в 2002 г. [36]. В настоящее время все имеющиеся в литературе данные о распростране-

нии микроспориоза в России представлены несколькими исследованиями, выполненными на базе Санкт-Петербургской инфекционной больницы № 30 им. С.П. Боткина. Серологический анализ крови 46 ВИЧ-инфицированных пациентов показал наличие антител к *E. hellem* у 9 (19,6%), *E. intestinalis* — у 4 (8,7%), *E. bienewisi* — у 6 (13,0%), *E. cuniculi* — у 5 (10,9%) пациентов, соответственно [37]. По данным исследования, выполненного с помощью гистохимических методов, ПЦР и секвенирования, микроспоридии обнаружены у 30 (19%) из 159 ВИЧ-инфицированных пациентов, причем подавляющее большинство людей (*n* = 21) оказались поражены *E. intestinalis*, хотя обычно самым распространенным видом микроспоридий у людей является *E. bienewisi*. Преимущественное заражение микроспорицией *E. intestinalis* — видом с выраженной природной очаговостью среди млекопитающих, в т.ч. у собак и кошек, по мнению авторов, свидетельствует о преобладании зоонозного пути распространения микроспориоза в России [15, 28, 38].

#### Клинические признаки

Клинические проявления микроспориоза зависят от вида паразита, очага инфекции и иммунного статуса хозяина (см. рис. 2а). У людей с ослабленным иммунитетом чаще всего наблюдают заболевания желудочно-кишечного тракта [8–10], а у иммунокомпетентных — поражения глаз [13, 39].

Чаще всего микроспоридиоз желудочно-кишечного тракта вызывает *E. bienewisi*, гораздо реже — *E. intestinalis* и в наиболее редких случаях — *E. cuniculi* [8]. Главным проявлением поражения микроспоридиями пищеварительной системы у лиц с ослабленным иммунитетом является диарея. Наряду с криптоспоридиями и представителями рода *Cytomegalovirus* микроспоридии слу-

жат самыми распространенными возбудителями диареи у ВИЧ-инфицированных больных [15]. Стул при микроспориозе обычно водянистый и не содержит крови и слизи. Диарея, как правило, развивается постепенно и прогрессирует в течение нескольких месяцев. Она может быть ассоциирована с тошнотой, потерей аппетита, рвотой, болью в животе, лихорадкой и прогрессирующей потерей веса. В наиболее тяжелых случаях обезвоживание организма приводит к кахексии. Зафиксировано несколько случаев бессимптомного заболевания кишечным микроспориозом у ВИЧ-инфицированных пациентов [40].

У иммунокомпетентных лиц микроспориоз желудочно-кишечного тракта наблюдается редко, преимущественно у людей, вернувшихся из поездок в тропические зоны. Симптомы, как правило, ограничиваются спонтанно возникающей регрессивной диареей [8].

Второй по распространенности локализацией инфекции после поражения пищеварительной системы является микроспориоз глаз, который чаще всего приводит к развитию стромального кератита или кератоконъюнктивита [13, 18, 39]. Основные симптомы представляют собой боль, покраснение глаз, светобоязнь, слезотечение и нечеткость зрения. Продолжительность болезни колеблется от 4 сут до 18 мес, в зависимости от иммунного статуса пациента и методов лечения [18].

Случаи поражения микроспоридиями печени связаны с видами *E. intestinalis*, *E. cuniculi* и *Trachipleistophora hominis*. Клинические проявления обычно выражены гепатитами, перитонитами, острой печеночной недостаточностью [8].

Заражение головного мозга *E. cuniculi* приводит к развитию гранулематозного энцефалита [12]. Симптомы могут проявляться в виде головной боли, тошноты, рвоты, спастических судорог, припадков, изменения психического состояния. Зафиксировано 2 случая заболевания энцефалитом микроспоридиальной природы у иммунокомпетентных людей. При диссеминации патогена по всему организму органы нервной системы могут также поражать другие виды микроспоридий, например *Trachipleistophora spp.* [12].

Микроспориозы желчевыводящих путей встречаются нечасто и обычно связаны с заражением *E. bienersi* или *E. intestinalis*. Эти 2 вида выделены из желчного пути у ВИЧ-инфицированных пациентов с бескаменным холециститом или холангитом. Клинические признаки, в дополнение к хронической диарее, включают боль в животе, преобладающую в правом подреберье; иногда возникает желтуха [8]. Имеет место дилатация главного желчного протока и внутрипеченочных протоков, нарушение целостности стенок желчных протоков, утолщение стенок и вздутие желчного пузыря, а также папиллярный стеноз [8, 10].

При диссеминации микроспоридий по всему организму возможно появление самых разнообразных симптомов. Чаще всего встречаются почечная недостаточность, лихорадка, кератоконъюнктивит, синусит, респираторные и неврологические заболевания [41].

### Диагностика

Для диагностики микроспориоза используют серологические методы определения антител к различным видам микроспоридий (иммуноферментный, иммунофлуоресцентный анализ), а также различные методики обнаружения и идентификации спор микроспоридий: световую и электронную микроскопию, непрямую флюо-

ресценцию, ПЦР и секвенирование [37, 38, 42]. В качестве образцов для анализа в зависимости от предполагаемой локализации инфекции используют пробы стула пациента, различных биологических жидкостей: мочи, мокроты, спинномозговых секретов, мази конъюнктивы, различные биоптаты, соскобы тканей. Для молекулярных методов диагностики обычно отбирают свежий материал, для микроскопических методов материал фиксируют в слабых растворах формалина или глутаральдегида [42].

В связи с небольшим размером спор микроспоридий они не могут быть идентифицированы в образцах с помощью световой микроскопии без специального окрашивания. Наиболее часто используемым и эффективным методом окраски для обнаружения спор микроспоридий является окраска трихромом по Веберу [8, 42]. Споры выявляются как овальные структуры розового цвета, с бесцветным участком на одном из полюсов, соответствующим задней вакуоли. Фон окрашивается синим или зеленым в зависимости от метода контрастирования (могут использоваться красители Fast Green, малахитовый зеленый или анилин синий) [8]. Споры также могут быть обнаружены путем окрашивания хитина — основного компонента их оболочки флуоресцентными красителями, такими как Calcofluor white, M2R и UVITEX 2B [8]. Возможно использование красителя Гимза, придающего спорам микроспоридий голубой цвет, однако специфичность этой методики гораздо ниже, чем при окрашивании трихромом [42].

Для идентификации конкретного вида микроспоридий в настоящее время обычно используют методики простой или количественной ПЦР, непрямой флуоресценции. Электронная микроскопия применяется реже из-за трудоемкости процесса и меньшей эффективности, однако остается единственным методом, позволяющим получить данные ультраструктуры, без которых описание нового вида микроспоридий невозможно. Серологические методы чаще используют в совокупности с другими методиками, поскольку сами по себе они часто дают ложноположительные результаты [8, 15, 42].

### Лечение

Дважды самыми распространенными и эффективными препаратами, применяемыми при микроспориозе, являются альбендазол и фумагиллин [8, 31, 43]. Альбендазол — антипаразитарный препарат бензимидазольного ряда широкого спектра действия. Метаболизируясь в печени, препарат превращается в более активную форму — сульфоксид альбендазола, который быстро распространяется по всему организму, что позволяет применять его для лечения диссеминированных инфекций [43]. Альбендазол специфически воздействует на сайт связывания колхицина β-тубулина и блокирует полимеризацию и сборку микротрубочек, взаимодействуя при этом лишь с определенной аминокислотной последовательностью, которая отсутствует в β-тубулине человека. Однако оказалось, что у *E. bienersi* присутствует аминокислотная замена в сайте связывания альбендазола, что делает применение данного препарата против этого вида крайне малоэффективным [44].

Фумагиллин — антибиотик, выделенный из грибка *Aspergillus fumigatus*. Данный препарат блокирует действие жизненно необходимого микроспоридиям фермента метионинаминопептидазы-2 (MetAP2), участвующего в посттрансляционной модификации белков паразита [44]. Эффективность препарата крайне высока, однако его применение сопряжено с серьезными побочными эффек-

тами. Препарат оказывает токсическое действие на ткани костного мозга, воздействуя на клетки мегакариоцитарной линии и линии миелоидных предшественников. В качестве нежелательных явлений чаще всего встречаются тромбоцитоз и нейтропения. Кроме того, применение фумагиллина может вызывать боль в животе, диарею и рвоту [8]. Для микроспоридии *Nosema ceranae*, паразита медоносной пчелы, было показано формирование устойчивости к фумагиллину, что говорит о возможности возникновения подобной резистентности у патогенов человека [45]. В качестве аналога фумагиллина рассматривают полусинтетический препарат TNP-470 (AGM-1470). Он также блокирует действие MetAP2, однако является менее токсичным. Сейчас препарат проходит испытание на животных, и для лечения людей еще не применялся [8, 46].

Перспективным направлением для разработки новых методов лечения микроспоридиоза является расшифровка особенностей энергетического метаболизма микроспоридий. Многие известные в настоящее время ферменты метаболической системы микроспоридий, такие как АТФ-переносчики пластидно-бактериального типа, яв-

ляются уникальными для данного таксона и отсутствуют у человека, что делает их удобными потенциальными мишенями для воздействия терапевтических средств [47, 48].

### Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке РФФИ (№ 14-04-31783-мол\_а, 13-04-00693-а).

### Конфликт интересов

Автор данной статьи подтвердил отсутствие финансовой поддержки исследования / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

### Выражение признательности

Автор выражает благодарность Ирме Викторовне Исси и Юрию Сергеевичу Токареву за предоставленный иллюстративный материал, а также за критическую оценку и правку рукописи статьи.

### ЛИТЕРАТУРА

- Keeling P. Five Questions about Microsporidia. *PLoS Pathogens*. 2009; 5 (9): 1–3.
- Keeling P.J., Luker M.A., Palmer J.D. Evidence from beta-tubulin phylogeny that microsporidia evolved from within the fungi. *Mol. Biol. Evol.* 2007; 17: 23–31.
- Исси И.В., Воронин В.Н. Тип Microsporidia — Микроспоридии. В кн.: Протисты = Protista. Рук-во по зоологии. Под ред. А.Ф. Алимова СПб: РАН. 2007. С. 994–1045.
- Vavra J., Lukes, J. Microsporidia and «The Art of Living Together». In: *Advances in Parasitology*. D. Rollinson (ed.). *New York: Academic Press*. 2013. P. 253–320.
- Microsporidiosis. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. URL: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/B60.8> (available: 14.01.2015).
- MeSH Browser. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2014. Microsporidiosis. URL: [http://www.nlm.nih.gov/cgi/mesh/2014/MB\\_cgi?field=uid&term=D016881](http://www.nlm.nih.gov/cgi/mesh/2014/MB_cgi?field=uid&term=D016881) (available: 14.01.2015).
- Microsporidiosis. USA: Centers for Disease Control and Prevention (updated November 29, 2013). URL: <http://www.cdc.gov/dpdx/microsporidiosis/index.html> (available: 14.01.2015).
- Anane S., Attouchi H. Microsporidiosis: Epidemiology, clinical data and therapy. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2010; 34 (8–9): 450–464.
- Didier E.S., Weiss L.M. Microsporidiosis: current status. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2006; 19: 485–492.
- Weber R., Bryan R.T., Schwartz D.A., Owen R.L. Human microsporidial infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 1994; 7: 426–461.
- Бродская О.Н. Роль простейших в патологии легких. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2009; 3: 56–59.
- Ashfaq A., White A. Microsporidiasis. In: *Handbook of Clinical Neurology. Neuroparasitology and Tropical Neurology*. Vol. 114. *Amsterdam: Elsevier*. 2013. P. 183–191.
- Sharma S., Das S., Joseph J., Vemuganti G.K., Murthy S. Microsporidial keratitis: need for increased awareness. *Surv. Ophthalmol.* 2011; 56 (1): 1–22.
- Murthy S.I., Sangit V.A., Rathi V.M., Vemuganti G.K. Microsporidial spores can cross the intact Descemet membrane in deep stromal infection. *Middle East Afr. J. Ophthalmol.* 2013; 20 (1): 80–82.
- Яковлев А.А., Соколова О.И. Проблема микроспоридиальных инфекций человека: первое исследование распространения кишечных микроспоридиозов среди ВИЧ-инфицированных пациентов в России. *Медицина. XXI век*. 2008; 13: 58–62.
- Bednarska M., Bajer A., Welc-Faleciak R., Czubkowski P., Teisseyre M., Graczyk T.K. The first case of *Enterocytozoon bienewsi* infection in Poland. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2013; 20 (2): 287–288.
- Abe N., Kimata I., Iseki M. Molecular evidence of *Enterocytozoon bienewsi* in Japan. *J. Vet. Med. Sci.* 2009; 71 (2): 217–219.
- Alkatan H. M., Al-Zaaidi S., Athmanathan S. Microsporidial keratitis: Literature review and report of 2 cases in a tertiary eye care center. *Saudi J. Ophthalmol.* 2012; 26 (2): 199–203.
- Agholi M., Hatam G.R., Motazedian M.H. Microsporidia and coccidia as causes of persistence diarrhea among liver transplant children: incidence rate and species/genotypes. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013; 32 (2): 185–187.
- Yakoob J., Abbas Z., Beg M.A., Jafri W., Naz S., Khalid A., Khan R. Microsporidial infections due to *Encephalitozoon intestinalis* in non-HIV-infected patients with chronic diarrhoea. *Epidemiol. Infect.* 2012; 140 (10): 1773–1779.
- Bryan R., Schwartz D. Epidemiology of Microsporidiosis. In: *The Microsporidia and Microsporidiosis*. M. Wittner, L. Weiss (eds.). *Washington: ASM Press*. 1999. P. 502–516.
- Raccurt C.P., Agnamey P., Sarfati C., Chouaki T., Totet A. Intestinal microsporidiosis due to *Enterocytozoon bienewsi* in a patient infected with HIV-1: first reported case in Chad. *Med. Trop. (Mars)*. 2008; 68 (3): 307–308.
- Didier E.S., Stovall M.E., Green L.C., Brindley P.J., Sestak K., Didier P.J. Epidemiology of microsporidiosis: sources and modes of transmission. *Vet. Parasitol.* 2004; 126: 145–166.
- Abdelmalek R., Anane S., Chabchoub N., Essid R., Aoun K., Chaabéne T.B., Bouratbine A. Microsporidia and cryptosporidia coinfection in an HIV-infected newborn. *Arch. Pediatr.* 2011; 18: 562–564.
- Sharpstone D., Neild P., Crane R., Taylor C., Hodgson C., Sherwood R., Gazzard B., Bjarnason I. Small intestinal transit, absorption and permeability in patients with AIDS with and without diarrhea. *Gut*. 1999; 45: 70–76.
- Choudhary M.M., Metcalfe M.G., Arrambide K., Bern C., Visvesvara G.S., Pieniazek N.J., Banda R.D., DeLeon-Carnes M., Adem P., Choudhary M.M., Zaki S.R., Saeed M.U. Tubulinosema sp. microsporidian myositis in immunosuppressed patient. *Emerg. Infect. Dis.* 2011; 17 (9): 1727–1730.

27. Izquierdo F., Castro Hermida J. A., Fenoy S., Mezo M., González-Warleta M., del Aguila C. Detection of microsporidia in drinking water, wastewater and recreational rivers. *Water Res.* 2011; 45 (16): 4837–4843.
28. Соколова О.И., Демьянов А.В., Боурс Л.С., Дидье Е.С., Скарлатто С.О., Соколова Ю.Я., Яковлев А.А. Микроспориоз у ВИЧ-инфицированных пациентов. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2011; 3 (3): 63–70.
29. Nagpal A., Pritt B.S., Lorenz E.C., Amer H., Nasr S.H., Cornell L.D., Iqbal S., Wilhelm M.P. Disseminated microsporidiosis in a renal transplant recipient: case report and review of the literature. *Transpl. Infect Dis.* 2013; 15 (5): 526–532.
30. Hocevar S. N., Paddock C. D., Spak C. W., Rosenblatt R., Diaz-Luna H., Castillo I., Luna S., Friedman G.C. Microsporidiosis acquired through solid organ transplantation: a public health investigation. *Ann. Intern. Med.* 2014; 160 (4): 213–220.
31. Desoubreux G., Maakaroun-Vermesse Z., Lier C., Bailly E., Morio F., Labarthe F., Bernard L., Chandenier J. Successful treatment with fumagillin of the first pediatric case of digestive microsporidiosis in a liver kidney transplant. *Transpl. Infect Dis.* 2013; 15 (6): 250–259.
32. Dachha S., Pham D., Cai Q. Microsporidiosis: an unusual endoscopic finding. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 12 (5): 37–38.
33. Didier E.S., Weiss L.M. Microsporidiosis: not just in AIDS patients. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2011; 24 (5): 490–495.
34. Fernandes M., Sharma S. Polymicrobial and microsporidial keratitis in a patient using Boston scleral contact lens for Sjogren's syndrome and ocular cicatricial pemphigoid. *Cont. Lens Anterior. Eye.* 2013; 36 (2): 95–97.
35. Theng J., Chan C., Ling M. L., Tan D. Microsporidial keratoconjunctivitis in a healthy contact lens wearer without human immunodeficiency virus infection. *Ophthalmology.* 2001; 108 (5): 976–978.
36. Соколова О.И. Выявление микроспориоза у ВИЧ-инфицированных пациентов в клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина. Мат-лы 7-й Ассамблеи молодых ученых и специалистов. *СПб: СПбГУ.* 2002. С. 55.
37. Kucerova Z., Sokolova O.I., Demyanov A.V., Kvac M., Sak B., Kvetonova D., Secor W.E. Microsporidiosis and Cryptosporidiosis in HIV/AIDS Patients in St. Petersburg, Russia: Serological identification of microsporidia and *Cryptosporidium parvum* in sera samples from HIV/AIDS patients. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 2011; 27 (1): 13–15.
38. Sokolova O.I., Demyanov A.V., Bowers L.C., Didier E.S., Yakovlev A.V., Skarlatto S.O., Sokolova Y.Y. Emerging microsporidian infections in Russian HIV-infected patients. *J. Clin. Microbiol.* 2011; 49 (6): 2102–2108.
39. Tham A.C., Sanjay S. Clinical spectrum of microsporidial keratoconjunctivitis. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2012; 40 (5): 512–518.
40. Bettens S., Gigi J., Delmée M. Les infections à microsporidies. *Louv. Med.* 1999; 118: 446–456.
41. Fournier S., Liguory O., Sarfati C., David-Ouaknine F., Derouin F., Decazes J.M., Molina J.M. Disseminated infection due to *Encephalitozoon cuniculi* in a patient with AIDS: case report and review. *HIV Med.* 2000; 1: 155–161.
42. Garcia L.S. Laboratory identification of the microsporidia. *J. Clin. Microbiol.* 2002; 40 (6): 1892–1901.
43. Didier E.S., Maddry J.A., Brindley P.J., Stovall M.E., Didier P.J. Therapeutic strategies for human microsporidia infections. *Exp. Rev. Infect. Ther.* 2005; 3: 419–434.
44. Akiyoshi D.E., Weiss L.M., Feng X., Williams B.A., Keeling P.J., Zhang Q., Tzipori S. Analysis of the beta-tubulin genes from *Enterocytozoon bienersi* isolates from a human and rhesus macaque. *J. Eukaryot. Microbiol.* 2007; 54 (1): 38–41.
45. Huang W.F., Solter L.F., Yau P.M., Imai B.S. *Nosema ceranae* escapes fumagillin control in honey bees. *PLoS Pathog.* 2013; 9 (3): 1003185.
46. Didier P.J., Philips J.N., Kuebler D.J., Nasr M., Brindley P.J., Stovall M.E., Bowers L.C., Didier E.S. Antimicrosporidial activities of Fumagillin, TNP-470. Ovalicin and Ovalicin derivatives in vitro and in vivo. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; 50: 2146–2155.
47. Долгих В.В., Сендерский И.В., Павлова О.А., Наумов А.М. Уникальные особенности энергетического обмена микроспоридий как результат длительной адаптации к внутриклеточному развитию. *Паразитология.* 2011; 42 (5): 147–157.
48. Williams B.A., Elliot C., Burri L., Kido Y., Kita K., Moore A.L., Kido Y., Kita K., Moore A.L., Keeling P.J. A Broad Distribution of the Alternative Oxidase in Microsporidian Parasites. *PLoS Pathog.* 2010; 6 (2): 1000761.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Тимофеев Сергей Александрович**, лаборант-исследователь лаборатории микробиологической защиты растений Всероссийского научно-исследовательского института защиты растений

**Адрес:** 121552, Санкт-Петербург, Пушкин, ш. Подбельского, д. 3, **тел.:** +7 (812) 470-43-84, **e-mail:** ts-bio@yandex.ru