

УДК [616.3-006.6-002.828:613.81:613.84]:582.282.23

ГРИБЫ РОДА CANDIDA, АЛКОГОЛЬ И КУРЕНИЕ© 2010 г. **Е. Б. Авалуева, *М. А. Шевяков**Санкт-Петербургская государственная медицинская академия
им. И. И. Мечникова, г. Санкт-Петербург*НИИ медицинской микологии им. П. Н. Кашкина ГОУ ДПО СПб МАПО,
г. Санкт-Петербург

В статье обсуждаются вопросы развития кандидоза как следствия нарушений резистентности макроорганизма, обусловленных влиянием вредных привычек, таких как курение и употребление алкоголя; обсуждаются вопросы риска развития различных патологических состояний, связанных с избыточной пролиферацией грибов рода *Candida* у пациентов с аддикциями, в том числе вопрос риска развития рака верхних отделов пищеварительного тракта.

Ключевые слова: курение, употребление алкоголя, *Candida spp.*, рак верхних отделов пищеварительного тракта, ацетальдегид.

Микромицеты (дрожжевые грибы) широко распространены в окружающей среде. Жизнеспособные клетки *Candida spp.*, присутствующие в почве, питьевой воде, пищевых продуктах, контактируют с «открытыми системами» организма человека (кожа, слизистые оболочки) в повседневной жизни постоянно. Исход контакта макроорганизма с микромицетами определяется состоянием системы антифунгальной резистентности индивида. Полагают, что развитию собственно патологического воздействия грибов предшествует колонизация слизистой оболочки. Колонизация — состояние, характеризующееся микробной репликацией, которая может индуцировать повреждение макроорганизма и являться триггером развития иммунного ответа. В результате индуцированной иммунной реакции либо происходит элиминация патогена, либо сохраняется его персистенция. В большинстве случаев колонизация организма грибами рода *Candida* является транзитной (так называемое «транзитное кандидоносительство» — состояние, при котором структуры и механизмы антифунгальной резистентности обеспечивают деконтаминацию макроорганизма). У лиц с нарушениями в системе антифунгальной резистентности возможно как персистирующее носительство, так и развитие кандидоза, причем глубина конфликта между факторами патогенности гриба и факторами антифунгальной резистентности определяет формирование той или иной формы кандидоза. Возникающие на фоне патологических сдвигов кандидозные поражения (кандидозные микозы) принципиально делятся на поверхностные (поражение «открытых» систем, постоянно контактирующих с окружающей средой, т. е. кожи и слизистых оболочек) и инвазивные (поражение «закрытых» систем, в норме стерильных, т. е. крови, лимфы и висцеральных органов) [2].

Известно, что в ряде случаев вредные привычки (аддикции) могут сформировать широкий спектр нарушений резистентности, во-первых, в «открытых системах» и, во-вторых, непосредственно в иммунной системе. Наиболее распространенными аддикциями в мире в настоящее время являются употребление алкоголя и курение табака.

Не вызывает сомнения, что курение и алкоголь считают главными факторами, способными модулировать реактивность макроорганизма. Употребление алкоголя и курение оказывают негативное долгосрочное воздействие на большинство воспалительных и иммунных процессов организма, при этом отмечен измененный реактивный эффект при приеме алкоголя и использовании табака, выявлены различия в составе основных биотопов у людей, использующих табак (для курения и/или жевания), употребляющих и не употребляющих алкоголь. При наличии подобных аддикций возникают повреждения в системе резистентности макроорганизма, в первую очередь антимикробной, что приводит к формированию специфической внутренней патологии.

Курение, изменение резистентности макроорганизма и грибы рода Candida

Существует большое количество медицинской литературы, сфокусированной на эпидемиологии курения, особенностях поведения, аддикциях и прекращении употребления табака. Однако, вопреки знаниям об эпидемиологической очевидности глубокого болезнетворного влияния курения на здоровье человека, исследования, проливающие свет на понимание механизмов о том, как курение индуцирует болезнь, малочисленны.

То, что курение приводит к изменениям в микробной экологии и нарушению защитных, метаболических, регуляторных свойств микробиоты, неизбежно отражаемых на всех процессах, прямо или косвенно связанных с функционированием микробиоценозов человека, доказано рядом фактов, приведенных ниже.

Взрослые курящие люди имеют более высокий риск развития инфекций дыхательных путей, вызванных некоторыми патогенными микроорганизмами, включая *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* and *Legionella pneumophila* [19, 27, 36, 40, 59]. У курильщиков значительно чаще развиваются бронхиты и бактериальные пневмонии [6], курение также увеличивает риск развития туберкулеза [30]. В исследованиях I. Brook и A. E. Gober [9] было показано, что назофарингеальная микрофлора курящих людей содержит меньшее число нормальных бактерий (таких как α -гемолитический и негемолитический стрептококки), представителей *Prevotella* и *Peptostreptococcus species*, что может влиять на увеличение колонизации селективными патогенами, например *S. pneumoniae*, *H. influenzae* (не тип b), *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, и большим количеством потенциальных патогенов в сравнении с группой некурящих пациентов. Полагают, что такое увеличение носительства потенциальных патогенов является следствием повышенной адгезии оппортунистических бактерий к эпителиальным клеткам у курящих при низком уровне α -гемолитического стрептококка [52]. В некоторых исследованиях было показано, что пассивное курение увеличивает риск случаев чихания, болей в горле, кашля, покашливания. У детей, живущих в семьях с курящими родителями, чаще выявлялись боли в горле, ассоциированные с обсемененностью стрептококками группы A [31, 64].

Курение табака увеличивает риск развития бактериальных вагинозов, особенно у молодых женщин [18, 37]. Специфические, передающиеся половым путем заболевания, например хламидиоз и гонорея, чаще встречаются у тех, кто курит [34].

Пациенты, которые курят, не только имеют более высокий риск развития периодонтитов, но также более, чем некурящие, рефрактерны к проводимой терапии данного патологического состояния [42]. Вопреки спорным данным, что курение не оказывает влияние на поддесневую микрофлору [8], недавно полученные результаты исследований с высокой достоверностью

подтверждают факт, что у курящих пациентов существует табако-индуцированная восприимчивость к развитию периодонтитов, ассоциированная с изменением микробной композиции в составе комплекса периодонтального налета у курящих [13, 44, 58].

Отмечено, что у лиц, курящих сигареты, более часто выявляются заболевания верхних отделов пищеварительного тракта, ассоциированные с *Helicobacter pylori* — гастриты и дуоденальные язвы. Это связано, с одной стороны, со снижением секреции бикарбонатов поджелудочной железой, что стимулирует кислотопродукцию клетками желудка [3, 32], с другой стороны, с более высокой инфицированностью данного контингента пациентов пилорическим геликобактером [3, 10, 33]. В некоторых исследованиях сообщалось, что курение может способствовать неудачам антигеликобактерной терапии [14, 47, 61].

Из факторов патогенеза, ассоциированных с воспалительными заболеваниями кишечника, очевидным является факт, что курение и изменение кишечной флоры — два фактора риска — могут быть взаимосвязаны [12]. У пациентов с болезнью Крона курение увеличивает риск рецидива заболевания, риск хирургических вмешательств, увеличивается необходимость назначения иммуносупрессивной терапии пациентам, которые курят, в сравнении с некурящими [25].

Несмотря на вышесказанное, в литературе на сегодняшний день нет сравнительных данных, объясняющих, почему употребление табака ведет к увеличению риска развития инфекционных болезней у курящих.

J. Bagaitkar и D. R. Demuth [5] было высказано предположение, что курение сигарет может, теоретически, увеличивать риск инфекции патогенных или оппортунистических бактерий согласно трем следующим механизмам:

1. Индуцирование физиологических и структурных изменений у человека.
2. Индуцирование изменения вирулентности бактерий.
3. Индуцирование нарушения регуляции иммунных функций.

Эти механизмы не взаимоисключающие, и все три могут действовать одновременно. Длительное курение табака может прямо изменять бактериальную колонизацию, затрудняя клиренс слизистых оболочек [15, 20], в то время как производимые в этих условиях бактериями вещества являются дополнительными факторами для дальнейшей адгезии бактериальных клеток [17] при конкурентном снижении способности фагоцитов определять и разрушать патогенные микроорганизмы, что приводит к развитию инфекционных процессов различной локализации [26].

Негативное влияние курения на процессы клиренса слизистых оболочек может способствовать увеличению количества адгезированных бактерий; и, возможно, при вазоконстрикции, возникающей вследствие

курения, увеличивается чувствительность к бактериальной инфекции за счет снижения иммунного ответа на экспансию патогенных бактерий. В самом деле, многие эффекторские функции профессиональных нейтрофилов и антигенпрезентирующих клеток (нейтрофилов, моноцитов, макрофагов, дендритных клеток) изменяются при курении табака. Так, например, у нейтрофилов происходит снижение антимикробной активности, касающееся снижения фагоцитоза [60, 67], генерации окислительного взрыва [15, 41, 55, 65] и способности к уничтожению специфических видов бактерий [55, 65]. В работах R. M. Palmer и соавт. [42] было показано, что даже у курящих лиц со здоровым периодонтом трансмиграция нейтрофилов через периодонтальную микрососудистую систему нарушена и замедлена, имеет место супрессия распространения нейтрофилов, нарушения хемотаксиса, хемотаксиса и фагоцитоза полиморфно-клеточных нейтрофилов в ткани периодонта. A. Güntsch и др. [23] выявили, что у курящих пациентов снижается жизнеспособность полиморфно-ядерных нейтрофилов и их способность к фагоцитозу. При этом имел место очевидный дозозависимый эффект — наибольшее снижение количества полиморфно-ядерных лейкоцитов было отмечено у злостных курильщиков (тех, которые курят более 15 сигарет в день). В литературе также имеются сведения о том, что употребление табака снижает общую реактивность за счет снижения чувствительности (down-regulation) рецепторов, распознающих молекулы поверхности патогенных микроорганизмов (pathogen recognition receptors), а именно Toll-2-рецепторов — триацетил липопептидов, распознающих пептидогликан грамположительных бактерий [7, 63]. Показано негативное влияние курения табака или его компонентов на дендритные клетки. Например, экспозиция никотина подавляет созревание дендритных клеток, что проявляется в снижении экспрессии антигенпрезентируемых и стимулируемых ими молекул — молекул класса II главного комплекса гистосовместимости (трансмембранных гетеродимеров), CD80 и CD86, снижении способности связывания антигена и снижении продукции противовоспалительных цитокинов [39]. В то же время при курении увеличивается продукция провоспалительных цитокинов — TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 [17, 23]. Так, H. van der Vaart и др. [62] показали, что уровень IL-8 увеличивается в слюне курящих уже через три часа после курения. У курильщиков при увеличении уровня IgE в крови имеет место снижение уровня IgG [22, 24, 35, 45, 46]. Возможно, это является ключевым механизмом подверженности курильщиков бактериальным инфекциям [5].

В условиях, когда нормальная микрофлора является мишенью негативного влияния фактора курения, изменения микробной экологии и нарушения в системе иммунной защиты, возникающие у курящих людей, способствуют тому, что самые известные оппортунисты — грибы рода *Candida* вначале более плотно заселяют

открытые системы организма. Затем при определенных условиях (генетической предрасположенности к ряду заболеваний, наличии сопутствующей патологии) микромицеты начинают проявлять патогенные свойства на уровне локального биотопа. При наличии иммуносупрессии это ведет к микотическим поражениям.

Курение ассоциируется с различными изменениями в ротовой полости, дым сигарет влияет на состав слюны, на бактерии полости рта — комменсалы и грибы. Особенные изменения касаются грибов рода *Candida* — наиболее часто встречающегося оппортунистического патогена в данном биотопе. Курение сигарет ассоциируется с кандидоносительством полости рта [54, 56]. Интенсивность колонизации грибами рода *Candida* полости рта у курильщиков значительно выше, чем у некурящих, — в среднем 52 КОЕ/мл слюны против 25 ($p = 0,037$) [43]. При этом *Candida albicans* является преобладающим патогеном, но грибы других видов (*C. glabrata*, *C. tropicalis* и некоторые другие) могут играть интегральную роль в развитии патологических состояний, ассоциированных с кандидозом полости рта [11].

В клинике гастроэнтерологии СПб ГМА им. И. И. Мечникова нами совместно с сотрудниками кафедры микробиологии было выполнено исследование на предмет выявления грибов рода *Candida* в полости рта 39 здоровых добровольцев. Средний возраст обследованных ($23,4 \pm 5,06$) года. У всех пациентов не было заболеваний полости рта, всем была проведена санация полости в среднем за (43 ± 25) дней до начала исследования. Курили 12 обследованных пациентов, выкуривали менее 5 сигарет в сутки — 7, выкуривали от 5 до 10 сигарет в день — 5. Пациентам выполняли соскоб с коренного зуба тампоном, который помещали в жидкую среду Сабуро, инкубировали 48 часов при температуре 37 °C, после чего проводили посев на плотную среду Сабуро. При выявлении роста колонии грибов идентифицировали до вида с помощью хромогенных сред производства HiMedia (Индия) и определяли их адгезивные свойства к клеткам буккального эпителия по методике А. Г. Бойцова с соавт. [1]. Оценивали адгезивную активность грибов *Candida* spp. на эпителиальных клетках буккального эпителия, определяли среднеарифметическое число микроорганизмов на поверхности одного эпителиоцита — средний индекс адгезии (СИА). Низкой степени адгезии соответствовало количество клеток гриба 1–5, средней степени 6–10, количество клеток гриба 10 и более полагали как высокую степень адгезии. При посеве полученного материала из полости рта рост грибов был выявлен у 14 пациентов обследуемой группы. Среди курящих пациентов грибы рода *Candida* обнаружены в 67 % случаев (у 8 пациентов из 12), среди некурящих в 25 % случаев (у 6 из 24 наблюдаемых). В обеих группах обнаружены грибы *Candida albicans*, роста других патогенных грибов получено не было. У курящих пациентов степень адгезии грибов к клеткам

буккального эпителия была высокой, СИА $12,34 \pm 3,39$, у некурящих пациентов индекс адгезии соответствовал средним значениям — $7,75 \pm 1,78$ (t -test $p = 0,0091$). Полученные данные свидетельствуют о том, что у курящих пациентов, несмотря на отсутствие патологических изменений ротовой полости, адгезивные свойства дрожжевых грибов, основной фактор патогенности выше, чем у пациентов, которые не курят. Данный факт имеет важное значение, так как дрожжевые грибы, являясь компонентом резидуальной микробной флоры полости рта, также ассоциируются с различными формами кандидоза, например кандидозным стоматитом, доказано их значение в развитии периодонтита, участие в патогенезе рака полости рта. Курение табака и ношение зубных протезов является predisposing факторами в развитии срединного ромбовидного глоссита, так как у многих этих пациентов выявлен рост грибов *Candida albicans* [4].

Грибы рода *Candida* являются причиной орофарингеального кандидоза, развивающегося при иммуносупрессивных состояниях и сопровождающегося жалобами на дискомфорт в полости рта и глотки, жжением слизистой оболочки, появлением фибриновых налетов и контактной ранимости, иногда дурным запахом изо рта. Следует отметить, что увеличение частоты кандидоносительства и развития орофарингеального кандидоза значительно увеличивается у курящих пациентов при ношении зубных протезов и пирсинге языка [4, 11, 12, 66].

Рак полости рта составляет 2–4 % всех диагностированных раков, ежегодно выявляется 5 000 новых случаев, из-за поздней диагностики 5-летняя выживаемость оставляет 25 %. В большом количестве работ курение, наличие кандидоза ротовой полости, инфекций полости рта, дефицита железа и фолиевой кислоты полагают элементами, способствующими развитию рака этой локализации [28].

В работе D. Jobst и K. Kraft [29] было показано, что курение повышает риск развития не только кандидоза полости рта, но и кандидозного дисбиоза кишечника. Как сообщают авторы, в Германии, впрочем как и в других странах, пациенты с неспецифическими симптомами иногда тестируются на наличие дрожжеподобных грибов в пищеварительном тракте. В случае обнаружения микромицетов в кале они часто получают диагноз «кандида-синдром». Последний характеризуется головной болью, слабостью, флатуленцией, повышенным аппетитом в отношении сладкого, кожным зудом и некоторыми другими неспецифическими симптомами. Авторами было рандомизировано 500 пациентов в 12 амбулаторных клиниках. У отвечающих критериям отбора изучали пробы кала, заполнялся вопросник, затем изучали детали образа жизни, заболеваемость и наличие различных жалоб. Около одной трети из всех 308 изученных пациентов в кале имели рост грибов рода *Candida*. Наиболее часто было ассоциировано

с обнаружением грибов рода *Candida* в кишечнике курение: 45 из 78 курильщиков (58 %) и только 68 некурящих (29 %, $p < 0,0001$).

Много различных факторов может влиять на развитие бактериальных инфекций, включая возраст, социальный и экономический статус, организацию ухода за здоровьем, употребление алкоголя, низкую физическую активность, сексуальные пристрастия. Более того, все существующие в литературе данные о болезнях, ассоциированных с курением табака, сфокусированы на никотине, в то время как табачный дым содержит более 40 тысяч химикатов и смол.

Употребление алкоголя и грибы рода Candida

Согласно эпидемиологическим данным, хроническое употребление алкоголя является фактором риска возникновения рака верхних отделов пищеварительного тракта, включая рак полости рта, глотки, гортани, пищевода, а также печени [43]. В то же время риск развития рака толстой кишки и молочной железы при злоупотреблении алкоголем выражен значительно меньше.

Важным фактором риска развития рака верхних отделов пищеварительного тракта являются алкоголь, курение и плохая гигиена полости рта. Все это приводит к увеличению уровня метаболита этанола ацетальдегида, который является канцерогеном. Алкоголь сам по себе не является канцерогеном, в то время как ацетальдегид — это высокотоксичное, мутагенное и канцерогенное соединение, что экспериментально доказано на животных моделях и клеточных культурах [50]. Метаболизм алкоголя связан с образованием ацетальдегида и свободных радикалов. Ацетальдегид — канцероген, способный вызывать мутации, повреждать ДНК и протеины, вызывать деструкцию фолата и приводить к вторичной гиперпролиферации. Ацетальдегид продуцируется тканевой алкогольдегидрогеназой, цитохромом P4502E1, а через бактериальный окислительный метаболизм — микробиотой верхнего и нижнего отделов пищеварительного тракта. Образование и разрушение ацетальдегида управляется с участием функционального полиморфизма различных генов, кодирующих выработку соответствующих ферментов [49].

Дым табака содержит большое количество мутагенных и канцерогенных компонентов, включая полициклические карбогидраты, нитроамины, никотин, в то время как алкоголь сам по себе имеет слабый канцерогенный потенциал, но его первый метаболит, ацетальдегид, является и мутагеном, и канцерогеном, устойчиво присоединяясь к ДНК. Очень важен тот факт, что курение и прием алкоголя обладают синергическим эффектом при образовании ацетальдегида. Курение увеличивает нагрузку ацетальдегидом, возникающую при употреблении алкоголя, а алкоголь усиливает активацию проканцерогенов, присутствующих в табачном дыме, за счет возрастания метаболической активации через цитохром P450—2E1-зависимую микросомальную биотрансформационную систему слизистой верхних отделов пищеварительного тракта и печени [49, 50, 51].

V. Salaspuro и M. Salaspuro [51] изучалась концентрация ацетальдегида в слюне при одновременном употреблении алкоголя и курении табака у курящих и некурящих добровольцев. Всем обследуемым пациентам ввели перорально 0,8 g/kg массы тела алкоголя, и были взяты образцы слюны каждые 20 мин в течение 160 мин после этого. Уровень ацетальдегида измеряли газохроматографическим методом. У курящих концентрация ацетальдегида была в 2 раза выше, чем у некурящих, сразу после введения и в 7 раз выше через 2 часа, что позволило сделать заключение о синергетическом эффекте этанола и табака в образовании ацетальдегида слюны, который является фактором риска канцерогенеза верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Ацетальдегид-derivаты и из этанола, и из табака действуют в верхних отделах ЖКТ как локальные канцерогены, обладая дозозависимым эффектом и потенцируя друг друга [49]. Полагают, что протоонкогенные мутации в гастроинтестинальной слизистой, которые могут быть связаны с развитием рака, индуцируются при вдыхании табачного дыма через формирование неблагоприятных ДНК-соединений с ацетальдегидом, что увеличивает риск развития рака гастроинтестинальной зоны у лиц с дефектами ДНК-репаративных процессов и неблагоприятным геномом. У индивидуумов с дефектами репарации ДНК продукция ацетальдегида может увеличиваться, когда они выпивают постоянно. Это лица с генетически детерминированной увеличенной продукцией фетальдегида вследствие полиморфизма алкогольдегидрогеназы и те, у кого имеется снижение детоксикации ацетальдегида вследствие мутации алкогольдегидрогеназы. Избыточный рост бактерий в полости и плохая гигиена полости также увеличивают уровень ацетальдегида слюны [53].

Микроорганизмы пищеварительного тракта способны продуцировать ацетальдегид из этанола самостоятельно. Такие результаты высокой концентрации ацетальдегида были получены при исследовании слюны, желудочного сока и содержимого толстой кишки после введения алкоголя [50].

Алкоголь метаболизируется в ацетальдегид местно в ротовой полости микроорганизмами, входящими в состав биотопы полости рта. Плохая гигиена, употребление алкоголя и курение модифицируют флору, что приводит к увеличению продукции ацетальдегида в желудке. V. Golip и др. [21] сравнивали состояние орофарингеальной флоры у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, и непьющих пациентов. Было обследовано 117 человек: 58 пьющих, 59 непьющих. Результаты исследования показали, что в составе орофарингеальной микробиоты пьющих людей в 84,5 % случаев обнаруживаются анаэробные представители, включая *Bacteroides* spp., *Prevotella melaninogenica*, *Fusobacterium* spp., *Veillonella* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Bifidobacterium* spp. и *Clostridium* spp. против выявления только в 30,5 %

($p < 0,005$) представителей данных семейств у непьющих. Представители *Candida* spp. присутствовали в составе орофарингеальной флоры в 34,5 % случаев у сильно пьющих пациентов и в 5,1 % у непьющих ($p < 0,005$).

Итальянские ученые наблюдали случай госпитализации пациента с жалобами на боли в животе, отрыжку, спутанность сознания. Лабораторные данные подтвердили наличие этанола в крови, при этом пациент категорически отрицал употребление алкоголя в прошлом. При исследовании желудочного сока и фекалий были выявлены микробиологические культуры *C. albicans* и *S. cerevisiae*. При расспросе было установлено, что дома пациент получал амоксициллин с клавулановой кислотой для лечения синдрома избыточного бактериального роста, связанного с употреблением в пищу большого количества сахара и сахаросодержащих продуктов. Через 24 часа после прекращения и антибактериальной терапии, и избыточного потребления сахара этанол в крови не определялся. Провокационная проба, выполненная у данного пациента с амоксициллином, клавулановой кислотой и сахаросодержащей диетой, показала повторное появление этанола в крови [57].

Выделение алкоголя микробами полости рта является главной определяющей увеличения локальной концентрации ацетальдегида. Дым табака содержит ацетальдегид, который в процессе курения растворяется в слюне. При проглатывании слюны ацетальдегид распределяется из ротовой полости в глотку, гортань, пищевод. Многие бактерии и грибы, в том числе семейства *Candida*, способны продуцировать ацетальдегид. В результате исследования способности видов грибов семейства *Candida* продуцировать ацетальдегид в условиях алкоголизации и гликозолирования *in vitro* методом газохроматографического анализа выявлено, что все виды *Candida*-изолятов, выделенных от здоровых лиц, продуцируют значительное количество ацетальдегида. Наибольшей способностью производить ацетальдегид из алкоголя обладают изоляты видов *C. tropicalis* и наименьшей — *C. krusei*. Только виды изолятов *C. glabrata* продуцируют значительное количество ацетальдегида из глюкозы. Это подтверждает положение о том, что колонизация слизистой видами не-*C. albicans* species, такими как *C. glabrata*, способными продуцировать ацетальдегид и из алкоголя, и из глюкозы, может играть определенную роль в канцерогенезе [38].

Традиционно *Candida* spp. отводят роль возбудителя инфекционного процесса при иммунодефиците, вызванном, например, специфическим лечением онкологического заболевания. Известно, что орофарингеальный кандидоз, кандидоз глотки, гортани или пищевода могут осложнять течение злокачественных новообразований, в частности опухолей верхних отделов пищеварительного тракта. Но при определенных обстоятельствах, особенно в условиях вредоносного действия экзогенных

факторов, аддикций, таких как курение и употребление алкоголя, данный микроорганизм является непосредственным участником развития и прогрессирования патологического процесса. Результаты научных исследований показывают, что при изменении условий существования организма, нарушении реактивности грибы рода *Candida* плотно колонизируют слизистые оболочки в ожидании благоприятных условий для дальнейшего размножения и инвазии. Приведенные нами данные свидетельствуют о том, что грибы *Candida* spp., являясь оппортунистической флорой и не вызывая патологических изменений в местах колонизации, обладают достаточными патогенным потенциалом, реализующимся при нарушении баланса в системе защиты организма от внешних факторов.

Список литературы

1. Бойцов А. Г. Адгезия лактобактерий к клеткам вагинального и буккального эпителия / А. Г. Бойцов, С. В. Рищук, Ю. Ю. Ильясов, Т. А. Гречанинова // Вестник СПбГМА им. И. И. Мечникова. — 2004. — № 4(5). — С. 191–193.
2. Шевяков М. А. О влиянии вредных привычек на заболеваемость микозами / М. А. Шевяков, Ю. П. Успенский // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова. — 2008. — Прилож. №1 к т. XV. — С. 71–74.
3. Ainsworth M. A. Cigarette smoking inhibits acid-stimulated duodenal mucosal bicarbonate secretion / M. A. Ainsworth, D. L. Hogan, M. A. Koss, J. I. Isenberg // Ann. Intern. Med. — 1993. — Vol. 119(9). — P. 882–886.
4. Arendorf T. M. Tobacco smoking and denture wearing as local aetiological factors in median rhomboid glossitis / T. M. Arendorf, D. M. Walker // Int. J. Oral. Surg. — 1984. — Vol. 13(5). — P. 411–415.
5. Bagaitkar J. Tobacco use increases susceptibility to bacterial infection / J. Bagaitkar et al. // Tob. Induc. Dis. — 2008. — Vol. 4(1). — P. 12–20.
6. Bansal S. Clinical and bacteriological profile of community acquired pneumonia in Shimla, Himachal Pradesh / S. Bansal, S. Kashyap, L. S. Pal // J. Chest. Dis. Allied. Sci. — 2004. — Vol. 46(1). — P. 17–22.
7. Baqir M. Cigarette smoke decreases MARCO expression in macrophages: Implication in *Mycoplasma pneumoniae* infection / M. Baqir, C. Z. Chen, R. J. Martin, et al. // Respir. Med. — 2008. (abstract)
8. Bostrom L. Smoking and subgingival microflora in periodontal disease. / L. Bostrom, J. Bergstrom, G. Dahlen, L. E. Linder // J. Clin. Periodontol. — 2001. — Vol. 28(3). — P. 212–219.
9. Brook I. Effect of smoking cessation on the microbial flora / I. Brook, A. E. Gober // Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg. — 2007. — Vol. 133(2). — P. 135–138.
10. Cardenas V. M. Smoking and *Helicobacter pylori* infection in a sample of U.S. adults / V. M. Cardenas, D. Y. Graham // Epidemiology. — 2005. — Vol. 16(4). — P. 586–590.
11. Coco B. J. Mixed *Candida albicans* and *Candida glabrata* populations associated with the pathogenesis of denture stomatitis / B. J. Coco, J. Bagg, L. J. Cross, et al. // Oral Microbiol. Immunol. — 2008. — Vol. 23(5). — P. 377–383.
12. Coco B. J. Mixed *Candida albicans* and *Candida glabrata* populations associated with the pathogenesis of denture stomatitis / B. J. Coco, J. Bagg, L. J. Cross, et al. // Oral Microbiol. Immunol. — 2008. — Vol. 23(5). — P. 377–383. (abstract)
13. Danese S. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. / S. Danese, M. Sans, C. Fiocchi // Autoimmun. Rev. — 2004. — Vol. 3(5). — P. 394–400.
14. Darby I. B. Clinical and microbiological effect of scaling and root planing in smoker and non-smoker chronic and aggressive periodontitis patients / I. B. Darby, P. J. Hodge, M. P. Riggio, D. F. Kinane // J. Clin. Periodontol. — 2005. — Vol. 32(2). — P. 200–206.
15. De Francesco V. Sequential treatment for *Helicobacter pylori* does not share the risk factors of triple therapy failure / V. De Francesco, A. Zullo, M. Margiotta, et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2004. — Vol. 19(4). — P. 407–414.
16. Drannik A. G. Impact of cigarette smoke on clearance and inflammation after *Pseudomonas aeruginosa* infection / A. G. Drannik, M. A. Pouladi, C. S. Robbins, et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2004. — Vol. 170(11). — P. 1164–1171.
17. Dunn J. S. Inhibition of human neutrophil reactive oxygen species production and p67phox translocation by cigarette smoke extract / J. S. Dunn, B. M. Freed, D. L. Gustafson, K. A. Stringer // Atherosclerosis. — 2005. — Vol. 179(2). — P. 261–267.
18. El Ahmer O. R. The effect of cigarette smoke on adherence of respiratory pathogens to buccal epithelial cells / O. R. El Ahmer, S. D. Essery, A. T. Saadi, et al. // FEMS Immunol. Med. Microbiol. — 1999. — Vol. 23(1). — P. 27–36.
19. Evans A. L. Prevalence of bacterial vaginosis in lesbians and heterosexual women in a community setting / A. L. Evans, A. J. Scally, S. J. Wellard, J. D. Wilson // Sex. Transm. Infect. — 2007. — Vol. 83(6). — P. 470–475.
20. Fischer M. Tobacco smoke as a risk factor for meningococcal disease / M. Fischer, K. Hedberg, P. Cardosi, et al. // Pediatr. Infect. Dis. J. — 1997. — Vol. 16(10). — P. 979–983.
21. Gensch E. Tobacco smoke control of mucin production in lung cells requires oxygen radicals AP-1 and JNK / E. Gensch, M. Gallup, A. Sucher, et al. // J. Biol. Chem. — 2004. — Vol. 279(37). — P. 39085–39093.
22. Golin V. Oropharynx microbiota among alcoholics and non-alcoholics / V. Golin, I. M. Mimica, L. M. Mimica // Sao Paulo Med. J. — 1998. — Vol. 116(3). — P. 1727–1733.
23. Gonzalez-Quintela A. Serum levels of immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) in a general adult population and their relationship with alcohol consumption, smoking and common metabolic abnormalities / A. Gonzalez-Quintela, R. Alende, F. Gude, et al. // Clin. Exp. Immunol. — 2008. — Vol. 151(1). — P. 42–50. (abstract)
24. Güntsch A. Effect of smoking on crevicular polymorphonuclear neutrophil function in periodontally healthy subjects / A. Güntsch, M. Erler, P. M. Preshaw, et al. // J. Periodontal. Res. — 2006. — Vol. 41(3). — P. 184–188.
25. Gunsolley J. C. The effect of race, smoking and immunoglobulin allotypes on IgG subclass concentrations / J. C. Gunsolley, J. P. Pandey, S. M. Quinn, et al. // J. Periodontal. Res. — 1997. — Vol. 32(4). — P. 381–387.
26. Hanauer S. B. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities / S. B. Hanauer // Inflamm. Bowel. Dis. — 2006. — Vol. 12 (Suppl 1). — S. 3–9.
27. Hodge S. Smoking alters alveolar macrophage recognition and phagocytic ability: implications in chronic

- obstructive pulmonary disease / G. Hodge, J. Ahern, H. Jersmann, et al. // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* — 2007. — Vol. 37(6). — P. 748–755.
28. *Iles K.* Passive exposure to tobacco smoke and bacterial meningitis in children / K. Iles, N. K. Poplawski, R. T. Couper // *J. Paediatr. Child. Health.* — 2001. — Vol. 37(4). — P. 388–391.
29. *Jané-Salas E.* Importance of diet in the prevention of oral cancer / E. Jané-Salas, E. Chimenos-Küstner, J. López-López, X. Roselló-Llabrés // *Med. oral.* — 2003. — Vol. 8(4). — P. 260–268. (abstract)
30. *Jobst D.* Candida species in stool, symptoms and complaints in general practice - a cross-sectional study of 308 outpatients / D. Jobst, K. Kraft // *Mycoses.* — 2006. — Vol. 49. — P. 415–420.
31. *Kolappan C.* Tobacco smoking and pulmonary tuberculosis / C. Kolappan, P. G. Gopi // *Thorax.* — 2002. — Vol. 57(11). — P. 964–966.
32. *Larsson P. G.* Predisposing factors for bacterial vaginosis, treatment efficacy and pregnancy outcome among term deliveries; results from a preterm delivery study / P. G. Larsson, L. Fahraeus, B. Carlsson, et al. // *BMC: Womens Health.* — 2007. — Vol. 7. — P. 20. (abstract).
33. *Maity P.* Smoking and the pathogenesis of gastroduodenal ulcer — recent mechanistic update / P. Maity, K. Biswas, S. Roy, et al. // *Mol. Cell. Biochem.* — 2003. — Vol. 253(1–2). — P. 329–338.
34. *Menzel M.* Relative risks of age, gender, nationality, smoking, and Helicobacter-pylori-infection in duodenal and gastric ulcer and interactions / M. Menzel, J. Hogel, G. Allmendinger, E. Schmid // *Gastroenterol.* — 1995. — Vol. 33(4). — P. 193–197.
35. *Miller G. C.* Predictors of the prevalence of bacterial STI among young disadvantaged Indigenous people in north Queensland, Australia / G. C. Miller, R. McDermott, B. McCulloch, et al. // *Sex. Transm. Infect.* — 2003. — Vol. 79(4). — P. 332–335.
36. *Miyake Y.* Relationship between active and passive smoking and total serum IgE levels in Japanese women: baseline data from the Osaka Maternal and Child Health Study / Y. Miyake, S. Miyamoto, Y. Ohya, et al. // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2004. — Vol. 135(3). — P. 221–228. (abstract)
37. *Murphy T. F.* Otitis media, bacterial colonization, and the smoking parent. / T. F. Murphy et al. // *Clin. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 42(7). — P. 904–906.
38. *Nelson D. B.* Vaginal symptoms and bacterial vaginosis (BV): how useful is self-report? Development of a screening tool for predicting BV status / D. B. Nelson, S. Bellamy, A. Odibo, et al. // *Epidemiol. Infect.* — 2007. — Vol. 135(8). — P. 1369–1375.
39. *Nieminen M. T.* Acetaldehyde production from ethanol and glucose by non-Candida albicans yeasts in vitro / M. T. Nieminen, J. Uittamo, M. Salaspuro, R. Rautemaa // *Oral Oncol.* — 2009. — Vol. 5(12). — P. e245–e248. (электронный ресурс)
40. *Nouri-Shirazi M.* Nicotine alters the biological activities of developing mouse bone marrow-derived dendritic cells (DCs) / M. Nouri-Shirazi, R. Tinajero, E. Guinet // *Immunol. Lett.* — 2007. — Vol. 109(2). — P. 155–164. (abstract)
41. *Nuorti J. P.* Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease / J. P. Nuorti, J. C. Butler, M. M. Farley, et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342(10). — P. 681–689.
42. *Pabst M. J.* Inhibition of neutrophil and monocyte defensive functions by nicotine / M. J. Pabst, K. M. Pabst, J. A. Collier, et al. // *J. Periodontol.* — 1995. — Vol. 66(12). — P. 1047–1055.
43. *Palmer R. M.* Mechanisms of action of environmental factors — tobacco smoking / R. M. Palmer, R. F. Wilson, A. S. Hasan, D. A. Scott // *J. Clin. Periodontol.* — 2005. — Vol. 32(Suppl 6). — P. 180–195.
44. *Poschl G.* Alcohol and cancer (review) / G. Poschl, H. K. Seitz // *Alcohol and Alcoholism.* — 2004. — Vol. 39, N 3. — P. 155–165.
45. *Preber H.* Occurrence of periopathogens in smoker and non-smoker patients / H. Preber, J. Bergstrom, L. E. Linder // *J. Clin. Periodontol.* — 1992. — Vol. 19(9 Pt 1). — P. 667–671.
46. *Quinn S. M.* Influence of smoking and race on immunoglobulin G subclass concentrations in early-onset periodontitis patients / S. M. Quinn, J. B. Zhang, J. C. Gunsolley, et al. // *Infect. Immun.* — 1996. — Vol. 64(7). — P. 2500–2505.
47. *Quinn S. M.* The influence of smoking and race on adult periodontitis and serum IgG2 levels / S. M. Quinn, J. B. Zhang, J. C. Gunsolley, et al. // *J. Periodontol.* — 1998. — Vol. 69(2). — P. 171–177. (abstract)
48. *Regula J.* Multivariate analysis of risk factors for development of duodenal ulcer in Helicobacter pylori-infected patients / J. Regula, E. Hennig, T. Burzykowski, et al. // *Digestion.* — 2003. — Vol. 67(1–2). — P. 25–31.
49. *Robbins C. S.* Cigarette smoke exposure impairs dendritic cell maturation and T cell proliferation in thoracic lymph nodes of mice / C. S. Robbins, F. Franco, M. Mouded, et al. // *J. Immunol.* — 2008. — Vol. 180(10). — P. 6623–6628.
50. *Salaspuro M.* Interrelationship between alcohol, smoking, acetaldehyde and cancer / M. Salaspuro // *Novartis Found Symp.* — 2007. — Vol. 2. — P. 85:80–89; discussion P. 89–96, 198–199.
51. *Salaspuro M. P.* Acetaldehyde, microbes, and cancer of the digestive tract / M. P. Salaspuro // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* — 2003. — Vol. 40(2). — P. 183–208.
52. *Salaspuro V.* Synergistic effect of alcohol drinking and smoking on in vivo acetaldehyde concentration in saliva / V. Salaspuro, M. Salaspuro // *Int. J. Cancer.* — 2004. — Vol. 111(4). — P. 4809. (abstract)
53. *Segala C.* Air pollution, passive smoking, and respiratory symptoms in adults / C. Segala, D. Poizeau, F. Neukirch, et al. // *Arch. Environ. Health.* — 2004. — Vol. 59(12). — P. 669–676.
54. *Seitz H. K.* Contribution of alcohol and tobacco use in gastrointestinal cancer development / H. K. Seitz, C. H. Cho // *Methods Mol. Biol.* — 2009. — Vol. 472. — P. 217–241.
55. *Shaked T.* The Association between Smoking and Candida in the Oral Cavity / T. Shaked et al. // *Oral Medicine and Pathology.* — 2005. — Vol. 14(4). — P. 253–267.
56. *Sorensen L. T.* Effect of smoking and abstinence on oxidative burst and reactivity of neutrophils and monocytes / L. T. Sorensen, H. B. Nielsen, A. Kharazmi, F. Gottrup // *Surgery.* — 2004. — Vol. 136(5). — P. 1047–1053.
57. *Soysa N. S.* The impact of cigarette/tobacco smoking on oral candidosis: an overview / N. S. Soysa, A. N. Ellepola // *Oral Dis.* — 2005. — Vol. 11(5). — P. 268–273. (abstract)
58. *Spinucci G.* Endogenous ethanol production in a patient with chronic intestinal pseudo-obstruction and small intestinal bacterial overgrowth / G. Spinucci, M. Guidetti, E. Lanzoni, L. Pironi // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — Vol. 18(7). — P. 799–802. (abstract)
59. *Stoltenberg J. L.* Association between cigarette

smoking, bacterial pathogens, and periodontal status / J. L. Stoltenberg, J. B. Osborn, B. L. Pihlstrom, et al. // J. Periodontol. — 1993. — Vol. 64(12). — P. 1225–1230.

60. *Straus W. L.* Risk factors for domestic acquisition of legionnaires disease / W. L. Straus, J. F. Plouffe, T. M. File, et al. // Arch. Intern. Med. — 1996. — Vol. 156(15). — P. 1685–1692.

61. *Stringer K. A.* Cigarette smoke extract-induced suppression of caspase-3-like activity impairs human neutrophil phagocytosis / K. A. Stringer, M. Tobias, H. C. O'Neill, C. C. Franklin // Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. — 2007. — Vol. 292(6). — P. 1572–1579.

62. *Suzuki T.* Smoking increases the treatment failure for *Helicobacter pylori* eradication / T. Suzuki, K. Matsuo, H. Ito, et al. // Am. J. Med. — 2006. — Vol. 119(3). — P. 217–224.

63. *van der Vaart H.* Acute effects of cigarette smoking on inflammation in healthy intermittent smokers / H. van der Vaart // Respir. Res. — 2005. — Vol. 1. — P. 6–22.

64. *Versteeg D.* Toll-Like Receptor 2 and 4 Response and Expression on Monocytes Decrease Rapidly in Patients Undergoing Arterial Surgery and Are Related to Preoperative Smoking / D. Versteeg, E. Dol, I. E. Hofer, et al. // Shock. — 2008. — Vol. 31(1). — P. 21–27.

65. *Wakefield M.* Association between exposure to workplace secondhand smoke and reported respiratory and sensory symptoms: cross-sectional study / Wakefield M., Trotter L., Cameron M., et al. // J. Occup. Environ. Med. — 2003. — Vol. 45(6). — P. 622–627.

66. *Xu M.* The influence of nicotine on granulocytic differentiation — inhibition of the oxidative burst and bacterial killing and increased matrix metalloproteinase-9 release / M. Xu, J. E. Scott, K. Z. Liu, et al. // BMC: Cell Biol. — 2008. — Vol. 9(1). — P. 19.(abstract)

67. *Zadik Y.* Colonization of *Candida*: prevalence among tongue-pierced and non-pierced immunocompetent adults / Y. Zadik, S. Burnstein, E. Derazne, et al. // Oral Dis. — 2009. — Vol. 28. (abstract) — электронный ресурс.

68. *Zappacosta B.* Effect of aqueous cigarette smoke extract on the chemiluminescence kinetics of polymorphonuclear leukocytes and on their glycolytic and phagocytic activity / B. Zappacosta, S. Persichilli, A. Minucci, et al. // Luminescence. — 2001. — Vol. 16(5). — P. 315–319.

CANDIDA SPP., ALCOHOL AND SMOKING

E. B. Avalueva, * M. A. Shevyakov

Saint Petersburg Medical Academy named after I. I. Mechnikov,

**Kashkin Research Institute of Medical Mycology, Saint Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education, St. Petersburg, Russia*

Some questions of candidiasis development were discussed in this article from the point of vision of macroorganism resistance disorders as a result of pernicious habits. The risk of different pathological conditions including upper gastrointestinal tract cancer is increased as a consequence of excessive *Candida* spp. proliferation in smoking and alcohol drinking patients.

Key words: smoking, alcohol drinking, *Candida* spp., cancer of upper parts of gastrointestinal tract, acetaldehyde.

Контактная информация:

Авалуева Елена Борисовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсами нутрициологии и лечебного питания ГОУ ВПО СПбГМА им. И. И. Мечникова

Адрес: 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, корп. 24

Тел. (8812) 543-04-60

E-mail: avalueva@mail.ru

Статья поступила 27.01.2010 г.