

На правах рукописи

МУХАМАДЕЕВА ОЛЬГА РИНАТОВНА

АНТИМИКОТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА-ПРОБИОТИКА
«БАКТИСПОРИН» IN VITRO И ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЕ
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЗООАНТРОПОНОЗНОЙ ТРИХОФИТИИ

03.00.07 - микробиология
14.00.11 - кожные и венерические болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Уфа – 2005



Работа выполнена на базе Филиала ФГУП «НПО «Микроген» МЗ и СР РФ «Иммунопрепарат», Республиканского кожно-венерологического диспансера, Уфимского городского кожно-венерологического диспансера.

Научный руководитель: кандидат биологических наук,
с.н.с. Кузнецова Татьяна Николаевна

кандидат медицинских наук,
доцент Хисматуллина Зарема Римовна

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук,
Туйгунов Марсель Маратович

доктор медицинских наук,
профессор Кунгуров Николай Васильевич

Ведущее учреждение: ГОУ ВПО Московская медицинская академия
им. И.М. Сеченова

Защита диссертации состоится « 23 » декабря 2005 г.
в 11⁰⁰ часов на заседании Регионального диссертационного совета
КМ 002.124.01 при Президиуме Академии наук Республики Башкортостан
по адресу: 450014, Уфа, ул. Новороссийская, 105.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Филиала
ФГУП «НПО «Микроген» МЗ и СР РФ «Иммунопрепарат» по адресу:
450014, Уфа, ул. Новороссийская, 105.

Автореферат разослан « 18 » ноября 2005 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук



К.А. Лукманова

2006-4
26438

2247017

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

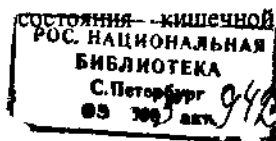
Актуальность проблемы

Микотическая инфекция является одной из актуальных проблем дерматологии. По различным данным микозами страдает от 10 до 40 % населения планеты всех возрастов [Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В., 2003].

Заболеваемость дерматофитиями в Республике Башкортостан за 2003 год составила: микроспорией - 29,0 на 100 тыс. населения, трихофитией - 11,7 на 100 тыс. населения [Информационное письмо для врачей, 2004]. В Республике Башкортостан показатели по трихофитии превышают общероссийские в 6-7 раз [Потекаев Н.Н., 2002].

Изучению проблем дерматофитий посвящены исследования Е.А. Медведевой (1968), П.Н. Кашкина (1978), П.Н. Пестерова (1988), З.Р. Хисматуллиной (1995), Х.С. Фахретдиновой (2004). В них освещены особенности морфологии грибов-возбудителей, эпидемиологии и клиники заболеваний, предложены новые подходы к лечению. Однако часто встречающийся полиморфизм грибов-возбудителей в материале от больного при диагностических исследованиях, большое количество нагноительных форм (до 51,7 % случаев при зооантропонозной трихофитии), длительный срок лечения (от 30 до 70 дней) и побочные явления традиционной терапии (развитие дисбиоза кишечника, снижение функциональной активности нейтрофилов, присоединение респираторных заболеваний) указывают на необходимость дальнейшего изучения этих вопросов.

Несмотря на достаточно широкий спектр современных антимикотиков основным препаратом для лечения больных зооантропонозными дерматофитиями является гризеофульфин. Однако при его применении наблюдается ряд побочных эффектов (диспепсия, головная боль, аллергические реакции и др.) [Машковский М.Д., 2000], а длительное применение может привести к нарушению



[Гафаров М.М., 2001; Болотовский Г.В., 2002]. Ввиду наличия интеркуррентных заболеваний [Давыдова И.Р., Норманнская Т.Н., 2002], присоединения вторичной инфекции [Новиков А.И., Логинова Э.А., 2001], несостоятельности иммунного ответа [Медведев Ю.А., 1986; Хамзина О.Ш., 1996] при лечении зооантропозных дерматофитий часто приходится использовать комплексную терапию.

Сложность лечения зооантропозных дерматофитий делает актуальным поиск новых препаратов, обладающих, помимо антимикотической, дополнительно антибактериальной активностью, иммуномодулирующими и ферментативными свойствами, не вызывающих побочных эффектов, удобных в применении, а также ценодоступных.

Таковыми препаратами являются пробиотики из бактерий рода *Bacillus*, например «Бактиспорин». Препарат «Бактиспорин» применяется для профилактики дисбиоза кишечника, при гнойно-воспалительных заболеваниях, бактериальном вагинозе [Михайлова Н.А. и др., 1999]. Однако антагонистическая активность Бактиспорина в отношении грибов-дерматофитов не изучена.

Исходя из вышеизложенного, изучение антимикотического действия пробиотика «Бактиспорин» в отношении тест-штаммов грибов-дерматофитов в тестах *in vitro* и клинической эффективности его использования в комплексном лечении зооантропозной трихофитии является актуальным.

Цель исследования

Изучение антимикотической активности препарата-пробиотика «Бактиспорин» в отношении грибов-дерматофитов в тестах *in vitro*, а также возможности его использования в комплексном лечении зооантропозной трихофитии для повышения эффективности лечения.

Задачи исследования

1. Изучить особенности морфологии возбудителей зооантропонозной трихофитии, а также клиники, эпидемиологии и методы ее диагностики.

2. Изучить антимикотическую активность препарата «Бактиспорин» в отношении грибов-дерматофитов (*Tr. mentagrophytes* var. *gypseum* и *M. canis*) в тестах *in vitro*.

3. Исследовать состояние кишечной микрофлоры у больных зооантропонозной трихофитией до лечения и в динамике лечения при традиционной и комплексной терапии с использованием препарата «Бактиспорин».

4. Изучить состояние функциональной активности нейтрофилов у больных зооантропонозной трихофитией в очаге воспаления и периферической венозной крови до лечения и в динамике лечения при традиционной и комплексной терапии с использованием препарата «Бактиспорин».

5. Провести сравнительную оценку эффективности традиционной терапии зооантропонозной трихофитии и комплексного лечения с использованием препарата «Бактиспорин».

Научная новизна

Впервые: - выявлена антимикотическая активность препарата «Бактиспорин» в тестах *in vitro* в отношении грибов-дерматофитов *Tr. mentagrophytes* var. *gypseum* и *M. canis* и разработаны критерии ее оценки в тесте отстроченного антагонизма;

- разработана новая среда для культуральной диагностики грибов-дерматофитов на основе среды Сабуро с добавлением гидролизата кератина, позволяющая сократить срок диагностики на 2-3 дня;

- установлено, что при зооантропонозной трихофитии в очаге воспаления (капиллярная кровь) нейтрофилы обладают более высокой функциональной активностью, чем в центральном кровотоке (венозная кровь);

- установлена способность Бактиспорина повышать функциональную активность нейтрофилов как в центральной кровотоке (венозная кровь), так и в очаге воспаления (капиллярная кровь) при зооантропонозной трихофитии;

- предложен новый метод ранней оценки эффективности проводимой терапии зооантропонозной трихофитии (на 10-й день лечения) на основе показателей фагоцитарной активности нейтрофилов в очаге воспаления.

Научно-практическая значимость работы

Разработаны критерии оценки антагонистической активности препарата-пробиотика «Бактиспорин» в отношении грибов-дерматофитов в тесте отсроченного антагонизма *in vitro*.

Предложен новый метод ранней оценки эффективности проводимой терапии зооантропонозной трихофитии на основе показателей фагоцитарной активности нейтрофилов из очага воспаления на 10-й день лечения.

Предложен новый способ комплексного лечения зооантропонозной трихофитии, сочетающий использование препарата-пробиотика «Бактиспорин» с гризеофульвином, позволяющий сократить сроки излечения больных и повысить качество проводимой терапии.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования вошли в методические рекомендации «Зооантропонозная трихофития» для врачей дерматовенерологов, ординаторов, интернов, слушателей ИПО (Уфа, 2004); изложены в монографии «Зооантропонозная трихофития у детей: аспекты иммуномодулирующей терапии» (Уфа, 2005).

Получены патент на изобретение («Способ оценки эффективности лечения трихофитии» № 2246113 С1 РФ, G 01 N 33/52 Заявл. 30.03.2004; Оpubл. 10.02.2005 // Бюл. – 2005. - № 4), положительное решение о выдаче

патента на изобретение от 14.11.2005 (по заявке № 2004129925 от 14.10.2004 «Способ диагностики дерматомикозов и питательная среда для дерматофитов»).

Способ лечения внедрен в практику и применяется в Республиканском кожно-венерологическом диспансере, Уфимском городском кожно-венерологическом диспансере, Бирском кожно-венерологическом диспансере.

Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры инфекционных болезней с курсом дерматовенерологии ИПО БГМУ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Препарат Бактиспорин обладает антимикотической активностью в отношении грибов-дерматофитов (*Tr. mentagrophytes* var. *gypseum* и *M. canis*) в тестах *in vitro*.

2. У больных зооантропонозной трихофитией еще до начала лечения существуют дисбиотические нарушения кишечной микрофлоры. Проведение традиционной терапии с использованием гризеофульвина усугубляет дисбиоз кишечника. Включение Бактиспорина в комплексную терапию улучшает состояние микробиоценоза кишечника.

3. При традиционной терапии зооантропонозной трихофитии в процессе лечения гризеофульвином повышается функциональная активность нейтрофилов в очаге воспаления и снижается в венозной крови, что свидетельствует об истощении резервных возможностей клеточного звена иммунитета. Применение Бактиспорина повышает функциональную активность нейтрофилов в очаге воспаления и в центральном кровотоке.

4. Использование препарата «Бактиспорин» в комплексном лечении зооантропонозной трихофитии повышает эффективность лечения, что проявляется: сокращением сроков элиминации возбудителя из очага воспаления, ускоренным регрессом клинических проявлений инфекции, от-

существованием присоединения сопутствующих респираторных заболеваний, и приводит к сокращению сроков лечения в среднем на 3-4 дня.

Апробация работы

Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на Республиканской итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых Республики Башкортостан с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2003); XI Российском конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2004); World Conference on Magic Bullets Celebrating Paul Ehrlich's 150th Birthday (Нюрнберг, 2004); Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные вопросы инфекционной патологии человека, клинической и прикладной иммунологии» (Уфа, 2004); Заседании Уфимского филиала Всероссийского научного общества дерматовенерологов (Уфа, 2004).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 25 научных работ, в том числе одна монография и пять статей в центральной печати.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 134 страницах, содержит 20 таблиц и 34 рисунка. Она состоит из введения, обзора литературы (2 главы), собственных исследований (6 глав), заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 299 источников (159 отечественных и 40 зарубежных).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследований

Материалом для изучения заболеваемости зооантропонозными дерматофитиями и грибковой флоры их обуславливающей в Республике Башкортостан являлись данные годовых отчетов Республиканского кожно-венерологического диспансера за пять лет (1999 - 2003 гг.).

В ходе выполнения исследований нами проведено клинико-лабораторное обследование, лечение и динамическое наблюдение 98 детей больных зооантропонозной трихофитией в возрасте от 9 до 16 лет (24 девочек и 74 мальчиков). Детей разделили на две группы. I группа (контрольная) состояла из 46 больных зооантропонозной трихофитией детей, получавших традиционный курс лечения (гризеофульвин, витаминотерапия, местное лечение). II группа (опытная) состояла из 52 больных зооантропонозной трихофитией детей, получавших одновременно с традиционной терапией препарат «Бактиспорин». Гризеофульвин назначали в дозе 18 мг/кг массы тела в течение 20-30 дней в зависимости от формы заболевания. Препарат «Бактиспорин» применяли перорально за 30 минут до еды одновременно с традиционным лечением по схеме: 3 дня по 3 дозы 3 раза в день, 3 дня по 2 дозы 3 раза в день и 14 дней по 2 дозы 2 раза в день. Общий курс лечения составил 20 дней.

В работе использовали препарат-пробиотик «Бактиспорин», основой которого являются лиофилизированные живые бактерии штамма *Bacillus subtilis* ЗН. Препарат произведен на базе ГУП «Иммунопрепарат» (г. Уфа), серия №81. Одна ампула препарата содержит одну дозу равную $(1-5) \times 10^9$ КОЕ.

В качестве культур тест-штаммов грибов использовали клинические штаммы грибов-дерматофитов *Tr. mentagrophytes* var. *gypseum* (n=20) и *M. canis* (n=45), выделенные от больных трихофитией и микроспорией

за период 2002-2003 гг. Чистые культуры тест-штаммов грибов сохраняли на среде Сабуро при температуре 4-6 °С в течение 24-36 месяцев с ежемесячным пересевом.

Изучение антагонистической активности препарата «Бактиспорин» в отношении грибов-дерматофитов *Tr. mentagrophytes* var. *gypseum* и *M. canis* проводили методом отсроченного антагонизма путем штрихового посева тест-штаммов грибов на твердые питательные среды [Егоров Н.С., 1965] и уколом в агар [Билай В.И., 1982]. Контролем служило параллельное выращивание культур грибов без исследуемого препарата.

Чувствительность препарата «Бактиспорин» к антибиотикам и антимикотикам определяли методом бумажных дисков [Егоров Н.С., 1965]. Диски с антибиотиками использовали стандартные (ТУ 9398-001-03948447-96). Диски с антимикотиками (гризеофульвин, тербинафин, флуконазол) изготавливали самостоятельно. Для этого из фильтровальной бумаги вырезали диски диаметром 5 мм, пропитывали раствором антимикотика и высушивали на воздухе.

Клинические исследования эффективности препарата «Бактиспорин» при лечении детей, страдающих зооантропонозной трихофитией, проводили на базе Республиканского кожно-венерологического диспансера.

Обследование детей, больных зооантропонозной трихофитией, включало в себя: общий анализ крови и мочи, копрограмму, а также бактериологические и иммунологические методы исследования.

Состояние микрофлоры кишечника определяли по качественным и количественным показателями [Эпштейн-Литвак Р.В., Вильшанская Ф.Л., 1979]. Исследования проводили до начала и после курса лечения.

Фагоцитарную активность нейтрофилов оценивали по способности клеток к фагоцитозу (фагоцитарный индекс - процент активных фагоцитов из числа потенциальных), фагоцитарному числу (количество поглощенных частиц в одном нейтрофиле) [Шишкин В.Л. и др., 1987]. Способность

к активации кислородзависимого метаболизма оценивали в тесте восстановления нитросинего тетразолия - НСТ-тесте (спонтанный и индуцированный частицами латекса), индекс НСТ (отношение показателей НСТ индуцированного к показателям НСТ спонтанного) [Шишкин В.Л. и др., 1987]. Одновременно определяли миелопероксидазную активность (МПО) фагоцитов (МПО спонтанная и после индукции фагоцитов частицами латекса) и индекс МПО (отношение МПО индуцированной к МПО спонтанной) [Хайтов Р.М. и др., 1995].

Для оценки функциональной активности нейтрофилов в процессе лечения у больных зооантропонозной трихофитией трижды проводили забор капиллярной крови из очага поражения и венозной крови (до начала лечения, на 10-й день и после лечения).

Статистическую обработку цифровых данных проводили на ПЭВМ (MS Excel 9.0, MS Word 9.0, Statistica 6.0) с использованием стандартных методик вариационной статистики, включая вычисление t-критерия Стьюдента для оценки значимости различия при парных измерениях показателей. Статистически значимыми считали различия при $P < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

Анализ заболеваемости зооантропонозными дерматофитиями в Республике Башкортостан за период с 1999 по 2003 годы показал, что показатели по трихофитии превышают общероссийские в 6 раз. Основной контингент больных трихофитией составляют сельские жители (до 89,5 %).

Клинически трихофития может протекать в трех формах: поверхностной, инфильтративной и нагноительной. Возможно сочетание нескольких форм у одного больного.

У обследованных нами больных поверхностная форма трихофитии наблюдалась у 12,2 % больных, инфильтративная - у 37,8 %, нагноительная - у 51,5 %. Атипичные варианты течения встречались в 16 % случаев.

Клинический полиморфизм затруднял диагностику, поэтому при любом подозрении на микоз было необходимо исследование патологического материала от больного.

Первым этапом исследования является микроскопия материала (волос и чешуек кожи), вторым – культуральная диагностика. При изучении клинических штаммов грибов (*Tr. verrucosum*, *Tr. mentagrophytes* var. *gypseum*, *M. canis*) был обнаружен значительный полиморфизм как при микроскопическом, так и при культуральном исследованиях, что затрудняло этиологическую диагностику.

Помимо полиморфизма культур затрудняют этиологическую диагностику дерматофитий длительные сроки бактериологического исследования, особенно при выделении *Tr. verrucosum*, из-за их медленного роста на обычно применяемых средах. Нами разработана новая питательная среда, основой которой является стандартная среда Сабуро. Для ускоренного роста грибов в неё добавлен гидролизат кератина - естественный субстрат для роста грибов-дерматофитов. Использование новой питательной среды сократило сроки идентификации на 2-3 дня, что позволило ускорить назначение этиотропной терапии.

Длительность лечения антимикотическими препаратами и наличие большого количества нагноительных форм зооантропонозной трихофитии требуют назначения комплексного лечения, включающего наряду с антимикотиком препараты, обладающие антибактериальным и иммуномодулирующим действием. В этой связи представлялось целесообразным наряду с традиционным лечением дополнительно применить пробиотик «Бактиспорин».

Учитывая, что его антибактериальное, иммуномодулирующее, ферментативное и противовоспалительное действия хорошо изучены, а антагонизм в отношении грибов-дерматофитов неизвестен, на первом этапе исследований проведено изучение антимикотической активности Бактис-

порина в тестах *in vitro*.

Для определения антифунгальных свойств Бактиспорина в отношении клинических штаммов *Tr. mentagrophytes var. gypsum* (n=20) и *M. canis* (n=45) использовали метод посева перпендикулярными штрихами согласно руководству Егорова Н.С. (1965). В проведенном тесте получена зона задержки роста тест-штаммов грибов более 10 мм (для *Tr. mentagrophytes var. gypsum* - 17-25 мм, *M. canis* - 18-29 мм), что свидетельствовало о высокой чувствительности исследуемых штаммов к Бактиспорину.

Для наблюдения за развитием отдельных колоний грибов в зависимости от градиента концентрации биологически активных веществ, выделяемых препаратом «Бактиспорин», использовали метод посева гриба уколом в агар. Для количественной оценки антимикотической активности препарата «Бактиспорин» вычисляли коэффициент ингибирования роста тест-штаммов грибов в зависимости от места посева и дней роста гриба (таблица 1).

Т а б л и ц а 1 - Ингибирование роста тест-штаммов грибов *Tr. mentagrophytes var. gypsum* и *M. canis* препаратом «Бактиспорин»

Расстояние колоний от края препарата, мм	Коэффициент ингибирования, %								
	2 дня	3 дня	4 дня	5 дней	6 дней	7 дней	8 дней	9 дней	10 дней
<i>Tr. mentagrophytes var. gypsum</i> (n=20)									
10	100	100	100	100	100	100	100	100	100
20	100	100	100	90,2	82,1	73,7	68,9	66,8	63,7
30	44,4	37,2	40,6	38,2	34,3	33,1	30,1	29,9	28,6
40	10,3	2,3	4,7	3,9	3,6	4	5,5	7,7	6,7
50	9,3	2,5	1,6	1,6	1,4	1,1	0,5	0,8	0,5
60	10,2	3,2	1,4	1,4	1,4	1,1	0,3	0,6	0,2
<i>M. canis</i> (n=45)									
10	100	100	100	100	100	100	100	100	100
20	65,5	64,3	75,9	76,3	72,3	72,2	70,8	66,6	65,4
30	57,5	42,2	55,9	52,1	46,6	42,7	44,6	42,2	40,0
40	20,0	18,6	21,7	18,9	18,2	17,6	20,0	15,9	13,4
50	15,0	12,5	1,7	4,2	3,6	3,1	6,2	0,9	3,0
60	20,0	11,3	1,4	1,3	1,3	1,2	0,6	0,6	0,9

Из представленных данных следует, что коэффициент ингибирования тест-штаммов грибов возрастал по мере приближения к краю посева препарата и достигал 100 % на расстоянии 10 мм.

Согласно проведенным исследованиям были разработаны критерии оценки антагонистической активности препарата «Бактиспорин» в отношении грибов-дерматофитов в тесте отсроченного антагонизма при посеве тест-штаммов грибов методом укола в агар. Отсутствие роста колоний грибов на расстоянии 10 мм от края посева препарата, коэффициент ингибирования роста грибов более 50 % в зоне до 30 мм могут являться основанием для того, чтобы считать препарат антагонистически активным в отношении данного вида гриба. Оценку результатов оптимально проводить на пятые сутки посева тест-штаммов грибов-дерматофитов.

Исследование морфологии мицелия гриба под воздействием Бактиспорина показало, что в непосредственной близости от посевов препарата (10 мм) отмечено разрушение спор, что проявлялось в изменении их структуры, формы, отсутствии каких-либо признаков прорастания. На более отдаленных участках (20 мм и более) происходило изменение структуры мицелия грибов (появление сферопластов на кончиках ростковых трубок и растущих гифов с их последующим разрушением).

Таким образом, известные свойства Бактиспорина как пробиотика и выявленная нами антимикотическая активность позволили применить его в клинике для комплексного лечения зооантропонозной трихофитии.

Для изучения эффективности использования Бактиспорина в комплексном лечении трихофитии было подобрано две группы больных: 52 человека (опытная группа), получавших комплексное лечение с Бактиспорином, и 46 человек (контрольная группа), получавших традиционное лечение гризеофульвином.

Поскольку длительность лечения любого заболевания определяется состоянием иммунной системы, а оно, в свою очередь, зависит от состоя-

ния кишечной микрофлоры, был изучен микробиоценоз кишечника детей обеих групп (98 человек). Выявлено, что у 25,5 % детей еще до начала лечения наблюдались явления дисбиоза кишечника. Из них дисбиоз I степени выявлен у 36 % больных, II степени – у 54 %, III степени – у 10 %.

При традиционном лечении (46 человек) с использованием гризеофульвина выявлено, что доля больных, страдающих дисбиозом кишечника, увеличилась до 46,5 %, причем возросла доля дисбиоза кишечника II и III степени. Таким образом, применение гризеофульвина привело к нарушению кишечной микрофлоры к концу лечения, усугубило уже имеющийся дисбиоз кишечника.

Наряду с изучением кишечного микробиоценоза нами были проведены исследования по изучению состояния иммунного ответа у больных зооантропонозной трихофитией. Изучена функциональная активность нейтрофилов до лечения и в процессе традиционной терапии в очаге воспаления и центральном кровотоке у больных зооантропонозной трихофитией.

Полученные данные функциональной активности нейтрофилов капиллярной крови из очага воспаления и венозной крови были сопоставлены между собой и с аналогичными данными у практически здоровых детей ($n=31$). Выявлено, что у детей обеих групп полиморфно-ядерные фагоциты капиллярной крови обладали более высокой функциональной активностью по сравнению с таковой у фагоцитов, циркулирующих в венозной крови, что проявлялось более выраженной активацией метаболических процессов (более высокая способность к активации кислородзависимого метаболизма и МПО). Показатели функциональной активности нейтрофилов у больных зооантропонозной трихофитией вне зависимости от места их расположения (очаг воспаления или центральный кровоток) находились на более низком уровне, чем показатели практически здоровых детей (таблица 2).

Т а б л и ц а 2 - Показатели функциональной активности нейтрофилов ($M \pm m$) капиллярной крови в очаге воспаления и венозной крови у больных зооантропонозной трихофитией до лечения и практически здоровых детей

Показатели функциональной активности нейтрофилов	Венозная кровь		Капиллярная кровь	
	Больные трихофитией (n=98)	Практически здоровые дети (n=31)	Больные трихофитией (n=98)	Практически здоровые дети (n=31)
Фагоцитарный индекс, %	23,85±1,79*	38,63±3,32	29,46±1,07* ^{***}	35,75±1,03
Фагоцитарное число	3,71±0,42	3,30±0,33	3,94±0,39	3,20±0,25
НСТ сп., %	12,06±0,87*	15,00±1,18	15,15±0,79* ^{***}	19,00±1,21 ^{***}
НСТ инд., %	13,43±2,40	16,00±0,90	22,71±3,52 ^{***}	23,60±1,86 ^{***}
Индекс НСТ	1,23±0,25	1,14±0,15	2,05±0,17* ^{***}	1,36±0,27
МПО сп., у.е.	0,22±0,06*	0,56±0,05	1,28±0,40	1,33±0,11 ^{***}
МПО инд., у.е.	0,23±0,03*	0,53±0,05	1,38±0,39 ^{***}	1,25±0,22 ^{***}
Индекс МПО	1,00±0,13	0,93±0,03	0,36±0,21* ^{***}	0,94±0,04

* различие с показателями практически здоровых лиц статистически значимо ($P < 0,05$)

** различие с показателями венозной крови статистически значимо ($P < 0,05$)

Исследование показало, что в процессе традиционного лечения отмечалась нормализация функциональной активности нейтрофильных полиморфно-ядерных фагоцитов в очаге воспаления (таблица 3) и снижение практически всех показателей у клеток, находящихся в венозной крови (таблица 4), до уровня значительно меньшего таковых у здоровых детей.

Т а б л и ц а 3 - Показатели функциональной активности нейтрофилов ($M \pm m$) капиллярной крови из очага воспаления в процессе лечения больных зооантропонозной трихофитией детей, получавших традиционную терапию, и практически здоровых детей

Показатели функциональной активности нейтрофилов	Исследуемые группы			
	Больные зооантропонозной трихофитией дети (n=46)			Практически здоровые дети (n=31)
	до лечения	10 дней лечения	после лечения	
Фагоцитарный индекс, %	29,20±1,70*	27,80±1,80*	33,00±0,04***	35,75±1,03
Фагоцитарное число	3,67±0,48	3,16±0,20	4,17±0,34*	3,20±0,25
НСТ сп., %	15,40±3,39	26,00±6,85***	14,33±0,33*	19,00±1,21
НСТ инд., %	31,00±2,40*	24,80±1,32**	21,00±3,00**	23,60±1,86
Индекс НСТ	2,23±0,42*	1,06±0,22**	1,47±0,23**	1,36±0,27
МПО сп., у.е.	1,32±0,53	0,90±0,19	2,01±0,25*	1,33±0,11
МПО инд., у.е.	1,43±0,16	0,87±0,15**	1,86±0,63	1,25±0,22
Индекс МПО	1,69±0,26*	0,99±0,08**	0,93±0,04**	0,94±0,04

* различие с показателями практически здоровых лиц статистически значимо ($P < 0,05$)

** различие с показателями до лечения статистически значимо ($P < 0,05$)

Т а б л и ц а 4 - Показатели функциональной активности нейтрофилов ($M \pm m$) венозной крови в процессе лечения больных зооантропонозной трихофитией детей, получавших традиционную терапию, и практически здоровых детей

Показатели функциональной активности нейтрофилов	Исследуемые группы			
	Больные зооантропонозной трихофитией дети (n=46)			Практически здоровые дети (n=31)
	до лечения	10 дней лечения	после лечения	
Фагоцитарный индекс, %	23,8±1,22*	27,80±0,64***	18,67±1,53***	38,63±3,32
Фагоцитарное число	3,5±0,45	3,59±0,19	2,87±0,28	3,30±0,33
НСТ сп., %	13,40±0,71	14,40±2,75	11,00±0,65***	15,00±1,18
НСТ инд., %	17,40±1,18	23,60±1,61***	19,00±3,79	16,00±0,90
Индекс НСТ	1,40±0,35	1,61±0,27	1,76±0,13*	1,14±0,15
МПО сп., у.е.	0,18±0,03*	0,15±0,05*	0,10±0,01***	0,56±0,05
МПО инд., у.е.	0,20±0,02*	0,23±0,07*	0,11±0,01***	0,53±0,05
Индекс МПО	1,00±0,22	1,63±0,15***	1,16±0,12	0,93±0,03

* различие с показателями практически здоровых лиц статистически значимо ($P < 0,05$)

** различие с показателями до лечения статистически значимо ($P < 0,05$)

Полученные результаты можно расценить как усугубление недостаточности функционально-метаболической активности клеток фагоцитарного звена иммунной системы, что может проявляться в ухудшении клинического состояния больных детей.

Таким образом, большое число нагноительных форм зооантропонозной трихофитии (51,5 %), длительные сроки лечения (от 30 до 70 дней), негативное влияние гризеофульвина на состояние кишечного микробиоценоза, снижение функциональной активности нейтрофилов требовали поиска новых подходов к терапии данной инфекции.

В связи с этим в комплексном лечении зооантропонозной трихофитии нами был применен препарат «Бактиспорин» с целью профилактики дисбиотических нарушений в кишечнике и повышения функциональной активности нейтрофилов. Выявленная нами в тестах *in vitro* антагонистическая активность Бактиспорина в отношении грибов-дерматофитов позволила использовать его в качестве дополнительного антимикотического препарата.

Основными критериями эффективности лечения у каждого из больных являлись: характер клинических изменений в очаге воспаления, скорость ликвидации воспалительных явлений, нормализация кишечной микрофлоры и уровень функциональной активности нейтрофилов.

Изучение состояния микробиоценоза кишечника у больных зооантропонозной трихофитией, получавших комплексное лечение с использованием Бактиспорина, показало, что к концу лечения доля больных, страдающих дисбиозом кишечника, уменьшилась с 25,5 % до 3,5 %, дисбиоз III степени отсутствовал. Ни у одного больного с нормальным состоянием кишечной микрофлоры до лечения дисбиотических нарушений после проводимой терапии отмечено не было.

Таким образом, введение в схему лечения пробиотика «Бактиспорин» позволило избежать негативного влияния гризеофульвина на кишеч-

ную микрофлору и улучшить ее состояние у детей, изначально имеющих дисбиоз кишечника.

Результаты оценки показателей функциональной активности нейтрофилов в процессе комплексного лечения с использованием препарата «Бактиспорин» приведены в таблице 5 (данные функциональной активности нейтрофилов в центральной кровотоке) и в таблице 6 (данные функциональной активности нейтрофилов в очаге воспаления).

Т а б л и ц а 5 - Показатели функциональной активности нейтрофилов ($M \pm m$) венозной крови в процессе лечения больных зооантропонозной трихофитией детей, получавших комплексную терапию с использованием пробиотика «Бактиспорин», и практически здоровых детей

Показатели функциональной активности нейтрофилов	Исследуемые группы			
	Больные зооантропонозной трихофитией дети (n=46)			Практически здоровые дети (n=31)
	до лечения	10 дней лечения	после лечения	
Фагоцитарный индекс, %	23,90±0,37*	16,80±0,75**	26,42±0,47**	38,63±3,32
Фагоцитарное число	3,93±0,39	3,22±0,27	3,71±0,22	3,30±0,33
НСТ сп., %	10,73±1,04*	12,90±1,30	16,50±1,05**	15,00±1,18
НСТ инд., %	14,18±0,13*	19,50±1,04**	22,50±2,45**	16,00±0,90
Индекс НСТ	1,40±0,16	1,53±0,17	1,73±0,24*	1,14±0,15
МПО сп., у.е.	0,27±0,10*	0,26±0,08*	0,20±0,03*	0,56±0,05
МПО инд., у.е.	0,27±0,10*	0,30±0,09*	0,28±0,07*	0,53±0,05
Индекс МПО	1,00±0,05	1,32±0,27	1,18±0,10	0,93±0,03

* различие с показателями практически здоровых лиц статистически значимо ($P < 0,05$)

** различие с показателями до лечения статистически значимо ($P < 0,05$)

При сопоставлении показателей фагоцитарной активности нейтрофилов детей, получавших комплексную терапию с Бактиспорином, с соответствующими показателями детей, получавших традиционное лечение, отмечено, что включение в схему традиционной терапии Бактиспорина, способствовало активации фагоцитарных свойств нейтрофилов центрального кровотока (таблица 5).

В отношении фагоцитов, мигрировавших в очаг воспаления, иммуномодулирующий эффект Бактиспорина был значительно более выражен (таблица 6).

Таблица 6 - Показатели функциональной активности нейтрофилов ($M \pm m$) капиллярной крови из очага воспаления в процессе лечения больных зооантропонозной трихофитией детей, получавших комплексную терапию с использованием пробиотика «Бактиспорин», и практически здоровых детей

Показатели функциональной активности нейтрофилов	Исследуемые группы			
	Больные зооантропонозной трихофитией дети (n=46)			Практически здоровые дети (n=31)
	до лечения	10 дней лечения	после лечения	
Фагоцитарный индекс, %	29,73±0,43*	42,50±1,63**	44,50±0,68***	35,75±1,03
Фагоцитарное число	4,22±0,31*	4,53±0,34***	4,62±0,15*	3,20±0,25
НСТ сп., %	14,91±1,29*	20,30±1,41**	22,81±0,64***	19,00±1,21
НСТ инд., %	24,09±1,64	28,80±1,14***	32,70±3,42***	23,60±1,86
Индекс НСТ	2,43±0,72	1,63±0,14	1,47±0,21	1,36±0,27
МПО сп., у.е.	1,25±0,19	1,43±0,15	1,84±0,19***	1,33±0,11
МПО инд., у.е.	1,33±0,12	1,63±0,27	1,95±0,21***	1,25±0,22
Индекс МПО	1,03±0,06	1,15±0,06	1,04±0,03	0,94±0,04

* различие с показателями практически здоровых лиц статистически значимо ($P < 0,05$)

** различие с показателями до лечения статистически значимо ($P < 0,05$)

Как видно из таблицы 6, непосредственно в очаге воспаления отмечалась четко выраженная активация как фагоцитарных, так и метаболических свойств нейтрофилов. Показатели функционально-метаболической активности нейтрофилов в очагах зооантропонозной трихофитии уже к 10 дню лечения находились на одном уровне с соответствующими показателями у практически здоровых детей, а в ряде случаев превышали их (фагоцитарное число, $P < 0,05$, НСТ индуцированный, $P < 0,05$). Сопоставляя показатели активности нейтрофилов у детей, получавших комплексное лечение с Бактиспорином, с аналогичными данными группы детей, получавших только традиционную терапию, была установлена более выражен-

ная активация функциональных и метаболических свойств фагоцитов (поглотительная способность – фагоцитарный индекс $42,50 \pm 1,63$ и $27,80 \pm 1,80\%$, $P < 0,05$, и фагоцитарное число – $4,53 \pm 0,34$ и $3,16 \pm 0,20$, $P < 0,02$; миелопероксидазная активность: соответственно МПО спонтанная $1,43 \pm 0,15$ и $0,90 \pm 0,19$ условных единиц, $P < 0,05$, и МПО индуцированная $1,63 \pm 0,27$ и $0,87 \pm 0,15$ условных единиц, $P < 0,05$). Также при этом были отмечены более высокие показатели резервных возможностей активации кислородзависимого метаболизма - в НСТ-тесте (индекс НСТ соответственно $1,63 \pm 0,14$ и $1,06 \pm 0,22$, $P < 0,05$), и активности миелопероксидазной системы (индекс МПО соответственно $1,15 \pm 0,06$ и $0,99 \pm 0,08$, $P < 0,05$). В конце лечения функциональная активность фагоцитов была на достоверно более высоком уровне, чем у практически здоровых детей и детей, получавших традиционную терапию ($P < 0,05$).

В целом, функциональная и метаболическая активность нейтрофилов была выше у детей, получавших в процессе комплексного лечения зоантропонозной трихофитии Бактиспорин, чем у детей, прошедших традиционный курс лечения. Наиболее выраженная активация фагоцитов при этом отмечалась у клеток, мигрировавших в очаг воспаления, вызванный микотической инфекцией.

При сопоставлении клинической картины трихофитии с показателями фагоцитарной активности нейтрофилов крови из очага воспаления была замечена зависимость, которая заключалась в том, что чем выше показатели фагоцитарной активности нейтрофилов в очаге воспаления, тем быстрее наступало клиническое разрешение кожного процесса. Это позволило разработать метод ранней оценки проводимого лечения трихофитии на основании фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса на 10-й день лечения: при значениях фагоцитарного индекса 20 % и менее и фагоцитарного числа 3,0 эффективность проводимой терапии можно оценить как низкую, более 40 % и 4,0 (соответственно) - как высокую.

Согласно разработанным критериям выявлено, что при проведении комплексного лечения с использованием пробиотика «Бактиспорин», эффективность проводимой терапии можно оценить как высокую (на 10-й день лечения фагоцитарный индекс – 42,5 %, фагоцитарное число – 4,53), а в группе больных, получавших традиционный курс лечения, – как среднюю (на 10-й день лечения фагоцитарный индекс – 27,8 %, фагоцитарное число – 3,16).

Включение Бактиспорина в комплексную терапию зооантропонозной трихофитии повлияло на сроки элиминации грибов из очага воспаления. Так, при всех формах трихофитии первый отрицательный анализ на наличие грибов в очаге воспаления был получен на 3-4 дня раньше, чем при проведении традиционной терапии.

Исчезновение клинических проявлений при поверхностной и инфильтративной формах зооантропонозной трихофитии происходило достоверно раньше у больных, получавших комплексную терапию с Бактиспорином, чем у больных контрольной группы ($P < 0,05$). При нагноительной форме заболевания достоверного различия в сроках прекращения гнойного отделяемого между группами не было. Однако в дальнейшем, у детей, получавших Бактиспорин, по сравнению с больными контрольной группы, разрешение гиперемии и инфильтрации, а также формирование рубцовой атрофии наблюдалось на 2-3 дня раньше.

Полученные данные могут являться результатом прямого антагонистического действия метаболитов, выделяемых препаратом «Бактиспорин», на гриб-патоген. Бактиспорин повышает функциональную активность нейтрофилов в очаге воспаления, что может ускорить элиминацию патогена из очага, а также устраняет напряжение фагоцитарного звена иммунитета в центральном кровотоке - венозной крови, что повышает защитные силы организма больного. Нормализация кишечной микрофлоры приводит к улучшению работы желудочно-кишечного тракта, нормализации обмена веществ, что, в свою очередь, повышает эффективность

лечения гризеофульвином.

Таким образом, исходя из полученных нами результатов, можно заключить, что включение Бактиспорина в комплексную терапию зоантропонозной трихофитии повышает эффективность традиционной терапии и способствует ускорению процесса выздоровления.

Выводы

1. Впервые установлено, что Бактиспорин обладает антимикотической активностью в отношении грибов-дерматофитов *Tr. mentagrophytes* var. *gypseum* (n=20) и *M. canis* (n=45) в тестах *in vitro*.

2. Разработана новая питательная среда для выделения грибов-дерматофитов. В состав среды входит стандартная среда Сабуро и гидролизат кератина. Применение новой среды позволяет сократить сроки выделения грибов-дерматофитов на 2-3 дня.

3. Установлено, что традиционная терапия (гризеофульвин) зоантропоножной трихофитии может приводить к ухудшению состояния кишечной микрофлоры. Включение в комплексную терапию Бактиспорина приводит к нормализации микробиоценоза кишечника и отменяет негативное влияние гризеофульвина.

4. У больных зоантропоножной трихофитией нейтрофилы капиллярной крови в очаге воспаления обладают более высокой функциональной активностью по сравнению с нейтрофилами венозной крови. Включение в комплексную схему лечения зоантропоножной трихофитии Бактиспорина приводит к достоверно более высокому повышению функциональной активности нейтрофилов в очаге воспаления и центральном кровотоке по сравнению с традиционной терапией.

5. Использование препарата-пробиотика «Бактиспорин» в комплексном лечении зоантропоножной трихофитии сокращает сроки лечения (на 3-4 дня) по сравнению с традиционной терапией.

Практические рекомендации

У больных зооантропонозной трихофитией рекомендуется проводить комплексное лечение с использованием препарата-пробиотика «Бактиспорин». Препарат назначается с первого дня лечения одновременно с гризеофульвином перорально: 3 дня по 3 дозы 3 раза в день, затем 3 дня по 2 дозы 3 раза в день и 14 дней по 2 дозы 2 раза в день. Общий курс лечения 20 дней. Бактиспорин принимают натощак за 30 минут до еды.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Мухамадеева О.Р. Возможность применения препаратов-пробиотиков в дерматологии // Материалы 68-й Республиканской итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых Республики Башкортостан с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины». – Уфа. – 2003. – С. 160-161.
2. Мухамадеева О.Р. Изучение антимикотической активности препарата-пробиотика Бактиспорин *in vitro* // Материалы 67-й международной итоговой студенческой научно-практической конференции, посвященной 110-летию проф. Озерецкого Н.И. – Красноярск. – 2003. – С. 61-62.
3. Мухамадеева О.Р., Хисматуллина З.Р. Антимикотические свойства препарата-пробиотика Бактиспорин // IV міжнародна конференція студентів і молодих вчених «Медицина – Здоров'я ХХІ сторіччя». – Днепропетровск. – 2003. – С. 151.
4. Мухамадеева О.Р., Хисматуллина З.Р., Кузнецова Т.Н., Уразлин Н.У., Шаймарданова В.Н., Шахаметова С.Р. Возможность использования препарата-пробиотика Бактиспорин в комплексном лечении дерматофитий // Первый Российский конгресс дерматовенерологов. Тезисы научных работ. – Санкт-Петербург. – 2003. – Т.1. – С. 286-289.
5. Хисматуллина З.Р., Гафаров М.М., Латыпов Б.Г., Мухамадеева О.Р., Курамшина Е.Р. Эпидемиологические особенности дерматофитий в Республике Башкортостан // Первый Российский конгресс дерматовенерологов. Тезисы научных работ. – Санкт-Петербург. – 2003. – Т.1. – С. 299.
6. Мухамадеева О.Р., Хисматуллина З.Р., Кузнецова Т.Н., Шаймарданова В.Н., Султанова З.З., Уразлин Н.У. Возможность применения препарата-пробиотика Бактиспорин в микологии // Материалы VI Российского съезда врачей-инфекционистов. – Санкт-Петербург. – 2003. – С. 264.
7. Хисматуллина З.Р., Медведева Е.А., Мухамадеева О.Р., Латыпов Б.Г., Левченко Т.С. Клинические особенности трихофитии, обусловленной *Trichophyton mentagrophytes* var. *gypseum* // Материалы VI Российского съезда врачей-инфекционистов. – Санкт-Петербург. – 2003. – С. 415-416.
8. Хисматуллина З.Р., Мухамадеева О.Р. Особенности клиники зоонозной трихофитии // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2003. – № 1-4 (6). – С. 21-23.
9. Азнабаева Л.Ф., Мухамадеева О.Р., Хисматуллина З.Р., Кузнецова Т.Н., Булгакова А.И. Функциональная активность нейтрофилов у больных зооантропонозной трихофитией детей при комплексном лечении с использованием пробиотика Бактиспорин // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2004. – №4. – С. 53-64.
10. Мелентьев А.И., Галимзянова Н.Ф., Мухамадеева О.Р., Кузнецова Т.Н., Хисматуллина З.Р. Подавление развития некоторых грибов-

дерматофитов штаммами *Bacillus subtilis* in vitro // Материалы второго всероссийского конгресса по медицинской микологии «Успехи медицинской микологии». – Москва. – 2004. – Т. IV. – С. 69-70.

11. Мелентьев А.И., Мухамадеева О.Р., Галимзянова Н.Ф., Кузьмина Л.Ю., Яковлева О.В. Угнетение роста дерматофитов под влиянием *Bacillus subtilis* // World Conference on Magic Bullets Celebrating Paul Ehrlich's 150th Birthday. – Nürnberg, Germany. – 2004. – P. 83.

12. Мухамадеева О.Р., Кузнецова Т.Н., Мелентьев А.И., Хисматуллина З.Р., Галимзянова Н.Ф. Влияние препарата-пробиотика Бактиспорин на рост микроскопических грибов in vitro // Всероссийская научная конференция «Актуальные вопросы разработки, производства и применения иммунобиологических и фармацевтических препаратов». – Томск. – 2004. – С. 126-129.

13. Мухамадеева О.Р., Кузнецова Т.Н., Хисматуллина З.Р. Действие препарата Бактиспорин на культуры грибов дерматофитов in vitro // II EADV Spring Symposium. – Budapest, Hungary. – 2004. – P. 76.

14. Мухамадеева О.Р., Хисматуллина З.Р., Левченко Т.С., Демина Н.В., Кузнецова Т.Н. Комплексное лечение зооантропонозной трихофитии с использованием препарата-пробиотика Бактиспорин // Всероссийская конференция дерматовенерологов «Современные направления диагностики, лечения и профилактики ИППП и дерматозов». – Нижний Новгород. – 2004. – С. 30-31.

15. Мухамадеева О.Р., Хисматуллина З.Р., Кузнецова Т.Н. Применение препарата-пробиотика «Бактиспорин» в комплексном лечении зооантропонозной трихофитии // Проблемы медицинской микологии. – 2004. – Т.6, №2. – С. 31-33.

16. Хисматуллина З.Р., Мухамадеева О.Р. Клиническое многообразие зооантропонозной трихофитии // Проблемы медицинской микологии. – 2004. – Т.6, № 2. – С. 28-30.

17. Мухамадеева О.Р., Кузнецова Т.Н., Хисматуллина З.Р. Подавление роста микроскопических грибов-дерматофитов препаратом «Бактиспорин» in vitro // Материалы Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные вопросы инфекционной патологии человека, клинической и прикладной иммунологии». – Уфа. – 2004. – С. 118-119.

18. Мухамадеева О.Р., Кузнецова Т.Н., Хисматуллина З.Р. Особенности течения зооантропонозной трихофитии // Материалы Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные вопросы инфекционной патологии человека, клинической и прикладной иммунологии». – Уфа. – 2004. – С. 262-264.

19. Хисматуллина З.Р., Фахретдинова Х.С., Мухамадеева О.Р. Зооантропонозная трихофития: Методические рекомендации для врачей-дерматовенерологов, ординаторов, интернов, слушателей ИПО. – Уфа, изд-во «Башкириздат». – 2004. – 24 с.

20. Мухамадеева О.Р., Кузнецова Т.Н., Хисматуллина З.Р. Состояние кишечной микрофлоры у детей с зооантропонозной трихофитией и возможность ее коррекции пробиотиком Бактиспорин // *Материалы Всероссийской научной конференции с международным участием «Медицинские иммунобиологические препараты в XXI веке: разработка, производство и применение».* – Уфа. – 2005. – С. 114-115.

21. Мухамадеева О.Р., Кузнецова Т.Н., Хисматуллина З.Р. Влияние препарата-пробиотика «Бактиспорин» на функциональную активность нейтрофилов в очаге воспаления у детей с зооантропонозной трихофитией // *Материалы Всероссийской научной конференции с международным участием «Медицинские иммунобиологические препараты в XXI веке: разработка, производство и применение».* – Уфа. – 2005. – С. 116-118.

22. Хисматуллина З.Р., Мухамадеева О.Р. Изменение функциональной активности нейтрофилов крови у детей, больных зооантропонозной трихофитией при комплексном лечении с использованием пробиотика Бактиспорин // *Хисматуллина З.Р., Медведев Ю.А. Зооантропонозная трихофития у детей: аспекты иммуномодулирующей терапии.* – Уфа: Издательство «Здравоохранение Башкортостана». – 2005. – С. 61-85.

23. Хисматуллина З.Р., Мухамадеева О.Р. Состояние кишечной флоры у детей больных зооантропонозной трихофитией // *Сибирский журнал дерматологии и венерологии.* – 2005. – № 6. – С. 37-38.

24. Пат. 2246113 С1 РФ, G 01 N 33/52. Способ оценки эффективности лечения трихофитии / Мухамадеева О.Р., Азнабаева Л.Ф., Хисматуллина З.Р., Кузнецова Т.Н., Кильсенбаева Ф.А. Заявл. 30.03.2004; Опубл. 10.02.2005 // *Бюл.* – 2005. – № 4.

25. Положительное решение о выдаче патента от 14.11.2005 по заявке № 2004129925 от 14.10.2004. Способ диагностики дерматомикозов и питательная среда для дерматофитов / Мелентьев А.И., Мухамадеева О.Р., Басченко И.А., Галимзянова Н.Ф., Сидорова Л.В., Хисматуллина З.Р.

№ 23544

РНБ Русский фонд

2006-4

26758

Мухамадеева Ольга Ринатовна

**Антимикотическая активность препарата-пробиотика
«Бактиспорин» *in vitro* и его использование
в комплексном лечении зооантропонозной трихофитии**

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Подписано в печать 16 11 2005.
Бумага офсетная Отпечатано на ризографе.
Формат 60×84 1/16. Усл.-печ. л.1,63 Уч.-изд л 1,55
Тираж 100 экз. Заказ № 173
Отпечатано в ООО «Ксерокс СТМ», г Уфа, ул Достоевского, 49
Тел.(3472) 73-03-78**