

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Ахунув В.М.¹, Сизова Ж.М.¹, László Galgóczi², Ахунова А.М.³, Лаврентьева Т.П.⁴

РОЛЬ ЭРИТРОЦИТОВ В МЕХАНИЗМАХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ КРОВИ ПРИ ИНФЕКЦИИ ГРИБОМ РОДА *PAECILOMYCES*

¹ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет им И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет.119021, Москва., Россия;

²University of Szeged, FSCI, Department of Microbiology, Венгрия;

³ГБУЗ ГКБ им С.С.Юдина ДЗМ Минздрава РФ, 115487, Москва, Россия;

⁴ГБУЗ Диагностический центр (Центр лабораторных исследований) ДЗМ города Москвы»,115580, Москва Россия

Актуальность исследования обусловлена выявлением в цитоплазме эритроцитов у пациентов с аллергией и бронхиальной астмой при пециломикозе тканевых форм гриба Paecilomyces variotii или их цитоскелетов.

Цель исследования: изучить роль эритроцитов в механизмах неспецифической защиты организма хозяина в условиях хронической персистирующей инфекции крови грибом рода Paecilomyces. Обследованы 84 пациента с активацией пециломикозной инфекции в крови в возрасте от 16 до 72 лет (муж. - 39, жен. - 45). В качестве методов исследования использовались лабораторные, биохимические, алерго-иммунологические и микробиологические исследования. Идентификация культур грибов осуществлялась фенотипически и с использованием филогенетического анализа. Установлен новый вид кислородзависимого механизма цитотоксичности эритроцитов, который определен их специфическими биологическими свойствами: за счет содержащегося в них кислорода, являющегося постоянным источником активных форм кислорода, возникающих при неферментативном окислении гемоглобина в метгемоглобин. Образующиеся при этом супероксид анион-радикал (O_2^-), пероксид водорода (H_2O_2) и гидроксил радикал (OH^\cdot) обладают мощным бактерицидным действием, который, по-видимому, реализуется при захвате и погружении грибных клеток в цитоплазму эритроцитов, или в замкнутой полости, образованной ими вокруг крупных грибных клеток. В условиях хронической инфекции крови тканевыми формами грибов рода Paecilomyces кислородзависимая цитотоксичность эритроцитов за счет активированных форм кислорода, образующихся при неферментативном окислении гемоглобина в метгемоглобин, является главным механизмом санации крови от возбудителя инфекции при пециломикозе.

Ключевые слова: Paecilomyces variotii; фунгемия; пециломикоз; эритроциты; кислородзависимая цитотоксичность эритроцитов; лейкопения.

Для цитирования: Ахунув В.М., Сизова Ж.М., László Galgóczi, Ахунова А.М., Лаврентьева Т.П. Роль эритроцитов в механизмах неспецифической защиты крови при инфекции грибом рода Paecilomyces. Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64 (11): 677-680. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-11-677-680>.

Akhunov V.M., Sizova Zh.M., László Galgóczi, Akhunova A.M., Lavrentyeva T.P.

ROLE OF ERYTHROCYTES IN MECHANISMS OF NONSPECIFIC PROTECTION OF BLOOD IN INFECTION CAUSED BY THE FUNGUS OF GENUS PAECILOMYCES

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

²University of Szeged, FSCI, Department of Microbiology, Hungary;

³S.S. Yudin Municipal Clinical Hospital of the RF Ministry of Public Health, Moscow, Russia;

⁴Diagnostic Centre (Centre of Laboratory Studies), Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russia

Paecilomyces variotii is a commonly occurring species in air and food, and it is also associated with many types of human infections. Tissue forms of the fungus Paecilomyces variotii or their cytoskeletons were revealed in the cytoplasm of erythrocytes in patients with allergy and bronchial asthma in paecilomycosis. Our study was aimed at investigating the role of red blood cells in the mechanisms of the nonspecific protection of the host in conditions of chronic persistent infection of the blood with the fungus of the genus Paecilomyces. We examined a total of eighty-four 16-to-72-year-old patients (39 men and 45 women) presenting with activation of paecilomycosis infection in blood. We used laboratory, biochemical, allergic-and-immunological and microbiological methods of study. Fungal cultures were identified phenotypically and by means of phylogenetic analysis. Our findings are suggestive of a new type of the oxygen-dependent mechanism of cytotoxicity of erythrocytes, which is caused by permanent formation of reactive oxygen species as a result of non-enzymatic oxidation of haemoglobin to methaemoglobin. The resulting superoxide anion radical (O_2^-), hydrogen peroxide (H_2O_2), and hydroxyl radical (OH^\cdot) exhibit a powerful bactericidal action which is, probably, activated when the fungal cells are captured and immersed in the erythrocyte cytoplasm or in a closed cavity formed by RBCs around large fungal cells. In conditions of chronic blood infection with tissue forms of fungi of the genus Paecilomyces oxygen-dependent cytotoxicity of erythrocytes is the main mechanism of readjustment of blood from the infectious agent of Paecilomycosis.

Key words: Paecilomyces variotii, fungemia; paecilomycosis; erythrocytes; oxygen-dependent cytotoxicity of red blood cells; leukemia.

For citation: Akhunov V.M., Sizova Zh.M., László Galgóczi, Akhunova A.M., Lavrentyeva T.P. Role of erythrocytes in mechanisms of nonspecific protection of blood in infection caused by the fungus of genus Paecilomyces. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russua Clinical Laboratory Diagnostica). 2019; 64 (11): 677-680. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-11-677-680>

For correspondence: Akhunov V.M., candidate of medical sciences, assistant, department of medical and social examination, emergency and outpatient therapy, Institute of Vocational Education; e-mail: vaahunov@mosmedzdrav.ru

Для корреспонденции: Ахунув Василий Михайлович, канд.мед.наук, ассистент кафедры МСЭ, неотложной и поликлинической терапии института профессионального образования; e-mail: vaahunov@mosmedzdrav.ru

Information about authors:

Akhunov V.M., <https://orcid.org/0000-0002-8348-3532>

Financing. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgments. In memory of the first researchers and developers of the problem of N.A. Dekhkan-Khodzhaeva, T.P. Sizova, Z.E. Becker, M.A. Gazihodzhaeva, T.A. Naddachina, V.I. Shustova and O.I. Morozova dedicated.

Received 06.08.2019

Accepted 18.10.2019

Введение. Эритроциты – красные кровяные тельца – безъядерные форменные элементы крови, осуществляют транспорт O_2 и CO_2 , который выполняют с участием гемоглобина. Помимо участия в тканевом дыхании, эритроциты поддерживают кислотно-щелочное равновесие в крови, выполняют питательную и защитную функции. С помощью рецепторов они адсорбируют на своей поверхности и транспортируют аминокислоты, антитела, токсины и ряд лекарственных веществ [1]. В условиях паразитемии обнаружена способность эритроцитов разрушать внутриклеточные формы *Plasmodium* и *Babesia* [2]. Кроме того, у больных с аллергией и бронхиальной астмой в цитоплазме эритроцитов были выявлены тканевые формы *Paecilomyces sp.* или их цитоскелеты [3]. Эти наблюдения указывают на участие эритроцитов в цитотоксическом механизме неспецифической защиты крови при хронических инфекциях крови и, в том числе, при пециломикозе.

Грибы рода *Paecilomyces* [4-11] и близкий к ним аскомицет *Metarhizium viride* (ранее известный как *P. viridis*) [12,13], обнаружены у человека и рептилий в форме носительства или с признаками поражения кожи, слизистых оболочек, бронхолегочной системы и системного висцерального микоза.

P. variotii - возбудитель врожденной хронической персистирующей инфекции крови, биологические свойства которого и ускоренный жизненный цикл развития не позволяют его активному выделению из биологического материала от пациентов при использовании методов стандартного обследования [14]. Обладает диморфизмом и условно-патогенными свойствами. Тканевые паразитические формы гриба полиморфны, представлены сферами и дрожжеподобными клетками. Размеры его зрелых тканевых паразитических форм в большинстве наблюдений варьируют от 5 до 29 мкм в диаметре, но встречаются и более крупные формы, достигающие 130 мкм в диаметре. Главным резервуаром пециломикозной инфекции в природе является почва, а в организме человека – кровь. Главный путь передачи инфекции – трансплацентарный [15,16]. Резистентность к пециломикозной инфекции в организме хозяина осуществляется механизмами неспецифической защиты и специфического иммунитета. Иммунитет при пециломикозе нестерильный [3,17].

Цель исследования: изучить роль эритроцитов в механизмах неспецифической защиты организма хозяина в условиях хронической персистирующей инфекции крови грибом рода *Paecilomyces*.

Материал и методы. Обследованы 84 пациентов с активацией пециломикозной инфекции в крови в возрасте от 16 до 72 лет. Из них 39 – мужчин и 45 – женщин. Поводом для их обращения к аллергологу были

высыпания на кожных покровах, зуд кожи, кашель или приступы удушья. Развитию кожных или респираторных симптомов предшествовали кратковременное повышение температуры тела до 38-40°C, озноб, слабость, потливость, головные и мышечные боли, увеличение отдельных групп лимфатических узлов; или небольшое недомогание, повышенная потливость, сонливость и приступы озноба в вечернее время.

В данной группе пациентов, с выявленной активацией пециломикозной инфекцией в крови, находились: 39 пациентов с бронхолегочной астмой, 14 - с крапивницей, 8 – с нейродермитом, 1 - с синдромом Лайелла, 2-е с листовидной формой пузырчатки, 7 - с сепсисом, 4 – с атипичной пневмонией, 1 – с острым миелобластным лейкозом, 5 – с гиперэозинофильным синдромом, 2 - лейкоидной реакцией эозинофильного типа, 1 - хроническим лимфолейкозом.

В программу обследования пациентов входили клинические, цитологические, лабораторные, биохимические, аллерго-иммунологические и микробиологические исследования. Диагноз пециломикоз ставили на основании результатов экспресс-диагностики пециломикоза путем микроскопического выявления и прямого количественного определения зрелых сферул в образце крови [18], а также культурального исследования. Выделение чистой культуры гриба осуществлялось по методу А.М. Ахуновой [14]. Взятие образцов крови от пациента осуществляют непосредственно в момент исследования. Идентификация культур грибов была осуществлена фенотипически и методами молекулярного исследования [19,20]. Для аллерго-иммунологического обследования использовали наборы для диагностики аллергических заболеваний и установления спектра причинно-значимых аллергенов внешней среды и гриба *Paecilomyces spp.* фирмы Dr. Fook laboratorien GmbH (Германия). Мазки крови фиксировались в спирт-формалиновой смеси и окрашивались по Гимза-Романовскому, гематоксилином и эозином, а также специфическими окрасками на тканевые формы грибов [21]. Цитологический состав мазков периферической крови изучали в световом микроскопе.

Результаты. Проведенный филогенетический анализ клинических штаммов грибов, выделенных из крови пациентов с аллергическими симптомами и бронхиальной астмой на фоне активации пециломикозной инфекции в крови, показал, что они имеют 100% сходство с

Paecilomyces sp. Количественное содержание зрелых сферул (округлые тельца с двухконтурной капсулой и заключенными в ней эндоспорами) в образцах крови пациентов колебалось от 16000 до 55000 (в среднем 17580 ± 326 при норме 3417 ± 433 ; $p < 0,001$) в 1 мкл крови. Цитологический анализ мазков периферической крови во всех полях зрения выявлял обилие мелких тканевых

форм (эндоспоры, молодые клетки), которые располагались на клеточных мембранах эритроцитов или в их цитоплазме, чаще всего в виде цитоскелетов (рис. 1, а, б, см. обложку). Вокруг крупных грибных клеток обнаружено формирование замкнутой полости с оболочкой из склеенных между собой эритроцитов, в виде кольца, внутри которого первоначально, среди гемолизированных эритроцитов, обнаруживаются цитоскелеты тканевых форм гриба (рис. 1, в, см. обложку). Процесс завершается полным лизисом внутреннего содержимого полости с гомогенизацией и уплотнением ее стенки из эритроцитов, по-видимому, за счет отложения продуктов отхода завершено лизиса грибных клеток (рис. 1, г, см. обложку). Подобные кольца цитолиза, образованные вокруг крупных грибных клеток, встречаются в крови у всех пациентов с активацией пециломикозной инфекции в крови, но в разном количестве и степени такого проявления. Так, например, в мазках периферической крови пациентов с аллергией и бронхиальной астмой лизис тканевых форм гриба был завершённым (рис. 1, г), тогда как у больных с лейкемией (рис. 2, а), преимущественно встречались двойные кольца цитолиза из эритроцитов с незавершённым лизисом грибных клеток (рис. 2, б, в, г, см. обложку). Образование двойных колец цитолиза из эритроцитов у больных с лейкемией может свидетельствовать об ослаблении кислородзависимой цитотоксичности эритроцитов при данном виде патологии, вследствие чего длительное воздействие высокого уровня грибных клеток в крови может инициировать развитие данного заболевания.

В эксперименте при заражении 6 - 8-дневных развивающихся куриных эмбрионов, в область желточного мешка суспензией из клеток мицелия *P. variotii* в мазках периферической крови погибших и живых эмбрионов были обнаружены тканевые клетки гриба (рис. 3, а, см. обложку) и кольца цитолиза эритроцитов с завершённым лизисом грибных клеток или на разных этапах проявления этого процесса (рис. 3, б, см. обложку). Следовательно, кислородзависимый механизм цитотоксичности эритроцитов с образованием замкнутой полости из склеенных между собой эритроцитов, представленных в мазках периферической крови в виде колец цитолиза, заложен и реализуется в онтогенезе у различных представителей животного мира с периода эмбрионального развития.

Обсуждение. Гриб *Paecilomyces variotii* (anamorph *Byssoschlamys spectabilis*) повсеместно распространен в почве различных географических зон. Встречается в воздухе жилых помещений, загрязняет корм для животных, а также, вследствие повышенной жароустойчивости, пастеризованные пищевые продукты, является причиной многих заболеваний, поражая различные органы и системы [4]. В последние годы *P. variotii* признан одним из новых возбудителей оппортунистического микоза [4, 21 - 23]. Иммуитет при пециломикозе нестерильный. Резистентность хозяина к инфекции грибом рода *Paecilomyces* формируется за счет механизмов неспецифической защиты и специфического иммунитета, в тесной взаимосвязи его клеточного и гуморального звеньев [3].

Нами установлен новый вид кислородзависимого механизма цитотоксичности эритроцитов, который определен их специфическими биологическими свойствами: за счет содержащегося в них кислорода, являющегося постоянным источником активных форм кислорода, возникающих при неферментативном окислении гемо-

глобина в метгемоглобин. Образующиеся при этом супероксид анион-радикал (O_2^-), пероксид водорода (H_2O_2) и гидроксил радикал (OH^\cdot) обладают мощным бактерицидным действием, который, по-видимому, реализуется при захвате и погружении грибных клеток в цитоплазму эритроцитов, а также в образованные ими замкнутые полости, состоящие из склеенных между собой эритроцитов.

Жизненный цикл развития паразитической формы *P. variotii* от эндоспоры до зрелой сферулы составляет 6 часов, с быстрым накоплением возбудителя в крови и развитием симптомов инфекции и интоксикации. Защитная реакция организма хозяина на данном этапе развития инфекции характеризуется умеренным или выраженным лейкоцитозом за счет палочкоядерной нейтрофилии и моноцитоза, с осуществлением фагоцитарных функций. И только к 4-7 дню начала активации пециломикозной инфекции в крови возникает специфический иммунный ответ с реализацией антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности крупных нефагоцитируемых размеров грибных клеток с участием эозинофилов и/или лимфоцитов (NK) [3, 24]. Кроме того, выявлена повышенная активация CD3+/CD16+56 (NKT-клеток) и CD3+/CD8+ (цитотоксических Т-лимфоцитов), которые обладают механизмом цитотоксического воздействия [25].

Заключение. Таким образом, основополагающая роль в санации крови от возбудителя пециломикозной инфекции, по-видимому, принадлежит механизмам неспецифической защиты и, главным образом, опосредованным кислородзависимой цитотоксичностью эритроцитов за счет активированных форм кислорода, образующихся в нем при неферментативном окислении гемоглобина в метгемоглобин. Именно кислородзависимая цитотоксичность эритроцитов играет важную роль в цитолизе грибных клеток при пециломикозе.

Благодарности. Памяти первых исследователей и разработчиков проблемы пециломикоза Н.А. Дехкан-Ходжаевой, Т.П. Сизовой, З.Э. Беккер, М.А. Газиходжаевой, Т.А. Наддачиной, В.И. Шустовой и О.И. Морозовой посвящается.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА. (пп. 2, 4, 6-13, 18-20, 22, 23
см. REFERENCES)

1. Биохимия крови. Учебник для вузов. Биохимия. Северин Е.С., ред. М.: GEOTAR-Media; 2006.
3. Ахунов В.М., Сизова Ж.М., Ахунова А.М., Лаврентьева Т.П., Айзина Н.Л. Клинико-иммунологическая характеристика и лабораторная диагностика бронхиальной астмы при пециломикозе. *Клиническая лабораторная диагностика* 2017; 62(11):693-8.
5. Ахунов В.М., Сизова Ж.М. Распространенность бронхиальной астмы пециломикозной этиологии и возможности фармакотерапии в амбулаторно-поликлинических условиях. *Биомедицина*. 2010; (3): 28-9.
14. Ахунова А. М. Лабораторная диагностика пециломикоза. *Лабораторное дело*. 1991;(4):55-8.
15. Абдухалик-заде Г.А. Роль *Paecilomyces* в развитии внутриутробной пневмонии. Дисс...канд. мед.наук. Самарканд; 1997.
16. Ахунова А.М., Абдухалик-заде Г.А., Абдусяямов А.А., Атакулов Б.М. Бекирова Т.Л., Хайдарова Г.М., Саидова С.М. Данные эпидемиологического обследования на пециломикоз рожениц и новорожденных Самаркандского региона. В кн.: Успехи меди-

ИММУНОЛОГИЯ

- цинской микологии. Т. 10. Сергеев Ю.В., ред. М.: Национальная академия микологии; 2007.
17. Ахунова А. М., Шустова В.И. Клиническая и иммунологическая характеристика пециломикоза. *Клиническая медицина*. 1991;69(3): 64-7.
21. Хмельницкий О.К. Гистологическая диагностика поверхностных и глубоких микозов. Ленинград: Медицина; 1973.
24. Хаитов Р.М. Иммунология. М.: ГЭОТАР – Медиа; 2006.
25. Ахунув В.М., Сизова Ж.М., Ахунова А.М., Лаврентьева Т.П. Патогенез миокардита у больных бронхиальной астмой при Пециломикозе. *Клиническая медицина*. 2017; 95(1):66-71.
-
- REFERENCES
1. Biochemistry of Blood. In: Biochemistry. Manual for higher education facilities. [Biokhimiya krovi. Severin E.S., ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. (in Russian)
2. Clark I. A., Richmond J. E., Wills E. J. and Allison A. C. Intraerythrocytic death of the parasite in mice recovering from infection with *Babesia microti*. *Parasitology*. 1977; 75: 189.
3. Akhunov V. M., Sizova Zh. M., Akhunova A. M., Lavrientieva T. P., Aizina N. L. Clinic-immunological characteristics and laboratory diagnosis of bronchial asthma in paecilomycosis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2017; 62(11): 693-698. (in Russian)
4. S. de Hoog J. Guarro J. Gene M. J. Figueras. Atlas of Clinical Fungi. 2nd ed. , Centraalbureau voor Schimmelcultures Utrecht. The Netherlands; 2000.
5. Akhunov V.M., Sizova Z.M. The prevalence of asthma of the Paecilomyces etiology and possible pharmacotherapy for outpatients. *Biomeditsina*. 2010;5(3): 28-9. (in Russian)
6. Swami T., Pannu S., Kumar M., Gupta G. Chronic invasive fungal rhinosinusitis by *Paecilomyces variotii*: A rare case report. *Indian J. Med. Microbiol.* 2016; Jan.-Mar.;34(1):103-6.
7. Bellanger AP, Cervoni JP, Faucher JF, Weil-Verhoeven D, Ginet M, Deconinck E, Grenouillet F. *Paecilomyces variotii* Fungemia in a Patient with Lymphoma Liver Transplant. *Mycopathologia*. 2017; Aug;182(7-8): 761-5.
8. Heshmatnia J, Marjani M, Mahdavian SA, Adimi P, Pourabdollah M, Tabarsi P. et al. *Paecilomyces formosus* Infection in an Adult Patient with Undiagnosed Chronic Granulomatous Disease. *J. Clin. Immunol.* 2017. May;37(4): 342-6.
9. Kuboi T, Okazaki K, Inotani M, Sugino M, Sadamura T, Nakano A, Kobayashi S, Ota A, Nishimura K, Yaguchi T. A case of cutaneous *Paecilomyces formosus* infection in an extremely premature infant. *J. Infect. Chemother.* 2016 May;22(5): 339-41.
10. Skiada B, Pavleas I, Drogari-Apiranthitou M. Rare fungal infectious agents: a lurking enemy. *F1000 Res*. 2017; 6:1917. Doi: 10.12688/f1000research.11124.1
11. Steiner B, Aquino VR, Paz AA, da Rocha Silla LM, Zavascki A, and Goldani LZ. *Paecilomyces variotii* as an Emergent Pathogenic Agent of Pneumonia. *Case Reports in Infectious Diseases*. 2013; 5:: 273848.
12. Sigler L, Gibas CFC, Kokotovic B, Bertelsen MF. Disseminated mycosis in veiled chameleons (*Chamaeleo calypttratus*) caused by *Chamaeleomyces granulomatis*, a new fungus related to *Paecilomyces viridis*. *J. Clin. Microbiol.* 2010;48(9):3182-92.
13. Schmidt V, Klasen L., Schneider J., Hübel J., Pees M. Characterization of *Metarhizium viride* Mycosis in Veiled Chameleons (*Chamaeleo calypttratus*), Panther Chameleons (*Furcifer pardalis*), and Inland Bearded Dragons (*Pogona vitticeps*) Clinica for Birds and Reptiles, *J. Clin. Microbiol.* 2017; March; 55(3): 832843.
16. Akhunova A.M. Laboratory diagnosis of *Paecilomyces* infections. *Laboratornoe delo*. 1991;(4): 55-8. (in Russian)
17. Abduhalikzade G.A.. The Role of *Paecilomyces* in the Development of Intrauterine Pneumonia. Diss. Samarkand; 1997. (in Russian)
18. Akhunova A.M., Abduhalikzade G.A., Abdusalyamov A.A., Atakulov B.M., Bekirova T.L., Khaydarova G.M., Saidova S.M. Data of the epidemiologic study on maternal and neonatal paecilomycosis in the Samarkand region. In: Advances of Medical Mycology [Uspekhi meditsinskoy mikologii]. Sergeev Yu.V., ed. Moscow: Natsional'naya akademiya mikologii; 2007. (in Russian)
19. Akhunova A.M., Shustova V.I. Clinical and immunological characteristics of paecilomycosis. *Klinicheskaya meditsina*. 1991;69(3): 64-7. (in Russian)
20. Akhunov V.M. Features of Bronchial Asthma with *Paecilomyces*. Saarbrücken: Lambert Academic Publishing; 2014. (in Russian)
21. Samson R.A. Houbraeken J., Varga J., Frisvad. J.C. Polyphasic taxonomy of the heat resistant ascomycete genus *Byssoschlamys* and its *Paecilomyces* anamorphs. *Persoonia*. 2009; 22: 14–27.
22. Jos Houbraeken Paul E. Verweij Anthonius J. M. M. Rijs Andrew M. Borman and Robert A. Samson. Identification of *Paecilomyces variotii* in Clinical Samples and Settings. *J. Clin. Microbiol.* 2010; Aug; 48(8): 2754–61.
23. Khmel'nitsky O.K. Histological diagnosis of superficial and deep mycoses {Gistologicheskaya diagnostika poverkhostnykh I glubokikh}. Ленинград: Meditsina; 1973. (in Russian)
24. Aguilar C., Pujol I., Sala J., Guarro J. Antifungal susceptibilities of *Paecilomyces* species. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998;42(7):1601-4.
25. Pastor F.J., Guarro J. Clinical manifestations, treatment and outcome of *Paecilomyces lilacinus* infections. *Clin. Microbiol. Infect.* 2006;12(10): 948-60.
26. Khaitov R.M. Immunology: textbook for medical students. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. (in Russian)
27. Akhunov V. M., Sizova Zh. M., Akhunova A. M., Lavrientieva T. P. Pathogenesis of myocarditis in patients with bronchial asthma in *Paecilomyces*. *Klinicheskaya meditsina*. 2017; 95(1): 66-71. (in Russian)

Поступила 10.10.19
Принята к печати 20.10.19

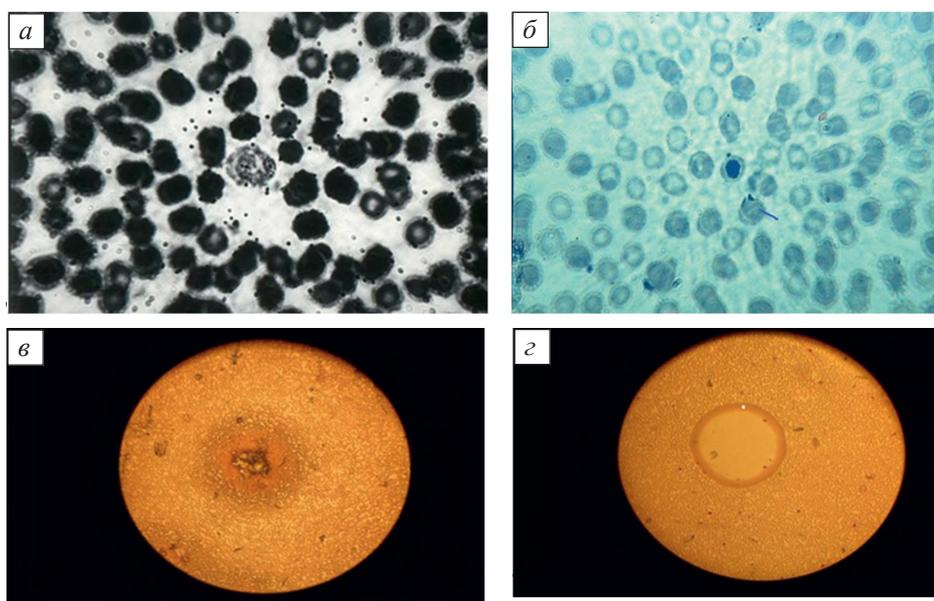


Рис.1. Картина периферической крови больных бронхиальной астмой при пециломикозе в фазе активации пециломикозной инфекции в крови.

а – в поле зрения палочкоядерный нейтрофил и эритроциты, с фиксированными на их клеточных мембранах эндоспорами. В цитоплазме отдельных эритроцитов определяются цитоскелеты грибных клеток. Окраска по Гимзе - Романовскому. х900.

б – в центре эритроцит, в цитоплазме которого определяется грибная клетка, а также эндоспоры, фиксированные к его клеточной мембране и других эритроцитов. Окраска толуидиновым синим. х900.

в – начальная стадия цитолиза: сформирована замкнутая полость с оболочкой из склеенных между собой эритроцитов, внутри которой, среди гемолизованных эритроцитов, наблюдается цитоскелет грибной клетки. Окраска по Гимзе – Романовскому. х400.

з – стадия завершеного цитолиза. Наблюдается полный лизис грибной клетки, гомогенизация и уплотнение стенки полости. Окраска по Гимзе – Романовскому. х400.

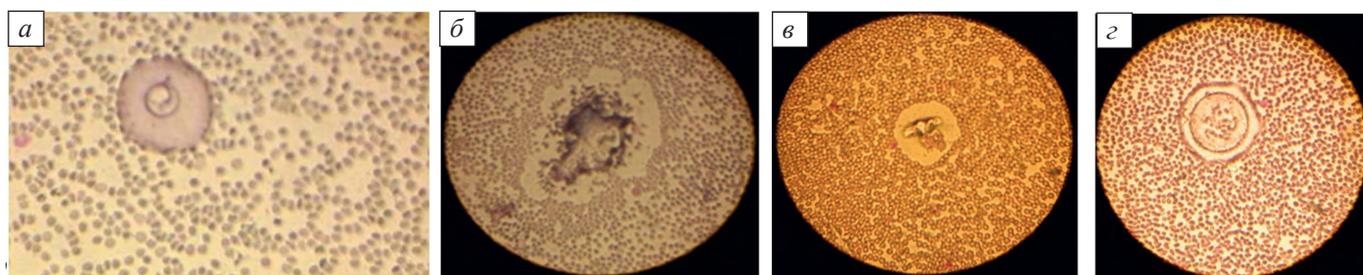


Рис. 2 . Картина периферической крови больных с лейкемией.

а – пациент К., 25 лет. Диагноз: Острый миелобластный лейкоз. В поле зрения тканевая форма плодового тела, вокруг которого идет формирование замкнутой полости в виде кольца цитолиза из эритроцитов. Окраска по Гимзе - Романовскому. х400. *б* – деталь этого же наблюдения: в поле зрения двойное кольцо из склеенных между собой эритроцитов, вокруг незавершенного лизиса грибной клетки. х400.

в – пациент Х., 30 лет. Диагноз: лейкемоидная реакция эозинофильного типа. В поле зрения кольцо цитолиза из эритроцитов, с заключенными в нем цитоскелетом тканевой формы *P. variotii*. Окраска по Гимзе- Романовскому. х400.

з – деталь этого же наблюдения: вид двойного кольца из склеенных между собой эритроцитов при незавершенном лизисе грибной клетки. х400.

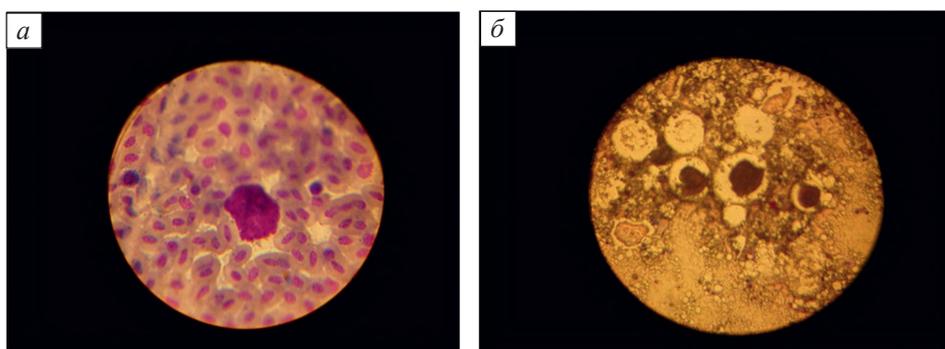


Рис. 3. Картина периферической крови 8-дневного куриного эмбриона при экспериментальном заражении частицами мицелия *Paecilomyces variotii*.

а – в поле зрения тканевые клетки *P. variotii* среди эритроцитов. Окраска по Гимзе- Романовскому. х900.

б – кольца цитолиза эритроцитов на разных этапах проявления лизиса грибных клеток. Окраска по Грам-Вейгерту. х400.