

Хостелиди С. Н. ¹

Серебряная Н. Б. ^{1, 2, 3}

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия.

² Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия.

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия.

**IMMUNOTHERAPY OF CANDIDA SPP.-CAUSED INFECTIONS: MYTH
OR REALITY? (Literature review)**

Khostelidi S. N. ^a

Serebryannaya N. B. ^{a, b, c}

^aNorthwestern State Medical University. I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia.

^bInstitute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia.

^cSt. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia.

Резюме

Кандидоз – микоз, вызываемый условно-патогенными микромицетами *Candida spp.* Инфекционный процесс может протекать по типу поверхностных форм с поражением кожи и слизистых оболочек, а также инвазивных вариантов. Поскольку *Candida spp.* являются комменсалами, развитие заболевания предполагает дисбаланс между факторами патогенности микромицетов и иммунной системой человека. Исследования в области иммунотерапии микотических инфекций особенно актуальны в свете все возрастающей резистентности микромицетов к антифунгальным препаратам. На основании анализа публикаций, посвященных проблеме иммунотерапии кандидоза с использованием поисковых баз PubMed, ClinicalKey и e-library нами проведен анализ основных направлений и достижений иммунотерапии инфекций, вызванных *Candida spp.*, описаны возникающие проблемы и дальнейшие перспективы.

Создание живой вакцины на основе аттенуированных, генно-модифицированных и мутантных штаммов *Candida* было начато в 80-е годы XX века и продолжается до настоящего времени. Однако создание вакцин на основе рекомбинантных белков, адгезинов и ферментов *Candida*, является более безопасной альтернативой живым вакцинам. Многообещающим направлением является и разработка конъюгированных вакцин, в которых слияние более слабых антигенов (гликанов клеточной стенки) с иммуногенными белками в качестве носителей приводит к формированию иммуногенов, способных вызывать стойкий иммунный ответ. В эксперименте изучены также вакцины на основе инактивированных *C. albicans* в сочетании с термолабильным генетически модифицированным токсином, полученным из *Escherichia coli* в качестве адьюванта. Интересен опыт создания комбинированных препаратов, направленные на совместную борьбу с рецидивирующими бактериальными и грибковыми инфекциями мочеполовых путей, например сочетание сублингвальной инактивированной поливалентной

бактериальной вакцины MV140 и сублингвального препарата инактивированной *Candida albicans* V132. Интересным представляется подход и с использование инактивированных дрожжей *S. cerevisiae*, их введение обеспечивает перекрестную защиту от инфекций, вызываемых *C. albicans*, *Aspergillus fumigatus* и *Coccidioides posadasii*. Поиски мишеней для иммунотерапии продолжаются, для чего проводятся многочисленные исследования, направленные на более глубокое понимание механизмов взаимодействия *C. albicans* с макроорганизмом человека. В настоящее время 2 рекомбинантные вакцины (PEV7 и NDV-3) успешно прошли I/II фазы клинических испытаний, что позволяет надеяться на их клиническое использование у недалеком будущем.

Ключевые слова: *Candida* spp., вакцина, инвазивный микоз, иммунотерапия, кандидоз, поверхностный кандидоз, противогрибковая вакцина.

Abstract

Candidiasis is a mycosis caused by opportunistic pathogenic *Candida spp.* fungi. The infectious process can manifest as superficial forms affecting the skin and mucous membranes, as well as invasive variants. Since *Candida spp.* are commensals, a related disease development implies an imbalance between the pathogenic fungal factors and human immune system. Research in the field of immunotherapy of fungal infections is particularly relevant due to the increasing resistance to antifungal drugs. Based on the analyzed publications investigating candidiasis immunotherapy retrieved from the databases PubMed, ClinicalKey, and e-library, we have assessed the main directions and achievements in immunotherapy of infections caused by *Candida spp.*, described emerging issues, and outlined future prospects.

The development of live vaccines based on attenuated, genetically modified, and mutant *Candida* strains began in the 1980s and continues to the present day. However, creating vaccines based on *Candida* recombinant proteins, adhesins, and enzymes represents a safer alternative to live vaccines. A promising direction is the development of conjugate vaccines, in which the fusion of weaker antigens (cell wall glycans) with carrier immunogenic proteins leads to the formation of immunogens capable of eliciting a robust immune response. In experiments, vaccines based on inactivated *C. albicans* along with a genetically *Escherichia coli*-derived modified heat-labile toxin as an adjuvant have also been studied. The experience of creating combination therapies aimed at combating recurrent bacterial and fungal urogenital tract infections is promising, e.g., the combination of sublingual inactivated polyvalent bacterial vaccine MV140 and sublingual preparation of inactivated *Candida albicans* V132. An interesting approach involves the use of inactivated *S. cerevisiae* yeasts, providing cross-protection against infections caused by *C. albicans*, *Aspergillus fumigatus*, and *Coccidioides posadasii*. A search for immunotherapy targets continues, with numerous studies aimed at a deeper understanding of crosstalk between *C. albicans* and human host. Currently, two

recombinant vaccines (PEV7 and NDV-3) have successfully completed Phase I/II clinical trials, raising hopes for their clinical use in the near future.

Keywords: Candida spp., vaccine, invasive mycosis, immunotherapy, candidiasis, superficial candidiasis, antifungal vaccine.

1 Введение

2 Микромицеты в последние годы становятся все более актуальными и
3 опасными патогенами, которые могут быть причиной как «истинных», так и
4 оппортунистических инфекций. По оценкам экспертов существует от 2,2 до
5 3,8 миллионов видов микромицетов из них около 600 видов были
6 идентифицированы как патогены человека, вызывающие заболевания
7 [1,2]. При этом ежегодно примерно у 6,55 миллионов пациентов развиваются
8 опасные для жизни грибковые инфекции, которые становятся причиной
9 смерти у 57% из них [3]. По данным международной организации GAFFI
10 (Global Action For Fungal Infection) во всем мире, где ежегодно регистрируется
11 около 55 миллионов смертей от различных причин, до 6,7% из них приходится
12 на грибковые инфекции, что превосходит смертность от туберкулеза, малярии,
13 гепатита или пневмонии [4].

14 Согласно ВОЗ, грибы рода *Candida* являются наиболее
15 распространенной причиной микотических инфекций и входят в группу
16 патогенов критического и высокого приоритета [5]. Наиболее частой
17 причиной кандидоза являются штаммы *Candida albicans*. *Candida spp.*
18 являются представителями нормальной микробиоты организма человека: их
19 можно обнаружить на поверхности кожи и слизистых (дыхательных путей,
20 желудочно-кишечного тракта и урогенетального тракта) у здорового человека.
21 Однако, при нарушении целостности барьерных тканей, а также при
22 нарушении работы механизмов иммунной защиты дрожжеподобные грибы
23 *Candida spp.* могут проникать в ткани или формировать псевдомцелий на
24 поверхности слизистых, вызывая заболевание. Клинические варианты
25 инфекций, вызываемые *Candida spp.*, варьируют от поверхностного кандидоза
26 кожи и слизистых оболочек (например, кандидозный вульвовагинит и
27 орофарингеальный кандидоз), до опасных для жизни инфекций таких как
28 кандидемия, кандидозный перитонит, эндокардит или менингит. Летальность
29 при инвазивном кандидозе достигает 63,6% [3].

30 Основным возбудителем поверхностного и инвазивного кандидоза до
31 настоящего времени является *Candida albicans*, однако в структуре
32 этиологического спектра заболевания в последние годы увеличивается число
33 не-*albicans* видов, таких как *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida*
34 *tropicalis*, *Candida krusei* и др. [6]. Более того, появление нового вида *Candida*
35 *auris*, обладающего резистентностью ко многим антимикотикам, стало
36 значимой проблемой в системе здравоохранения [7, 8]. Инвазивные и
37 поверхностные микозы, в целом, поддаются лечению антифунгальными
38 препаратами. Однако развитие инвазивного кандидоза на фоне сохранения и
39 прогрессирования фоновых иммуносупрессивных состояний, утяжеляющих
40 состояния пациентов, невозможность замены инвазивных устройств, связаны
41 с необходимостью использования комбинации дорогостоящих препаратов и
42 повышением токсичности антимикотической терапии. Такие ситуации
43 наглядно демонстрируют необходимость поиска новых подходов к лечению,
44 в частности иммунотерапии. При поверхностных микозах подключение
45 иммунотерапии так же целесообразно, поскольку эти формы инфекции
46 связаны с нарушением работы факторов местной защиты.

47 **Цель исследования.** Провести анализ опубликованных данных, для
48 определения возможности применения иммунотерапии, ее эффективности и
49 безопасности при инфекциях, вызванных *Candida spp.*

50 2 Материалы и методы

51 Проведен анализ публикаций, посвященных проблеме иммунотерапии
52 кандидоза с использованием поисковых баз PubMed (на май 2024 г.),
53 ClinicalKey (на май 2024 г.) и [e-library](#) (на май 2024 г.). При поиске информации
54 использовали следующие ключевые слова: *Candida spp.*, *вакцина*, *инвазивный*
55 *микоз*, *иммунотерапия*, *кандидоз*, *поверхностный кандидоз*,
56 *противогрибковая вакцина*, *vaccine*, *invasive mycosis*, *immunotherapy*,
57 *candidiasis*.

58 ***Candida spp.* и механизмы иммунного ответа.**

59 На протяжении всей истории человечества грибы
60 рода *Candida* эволюционировали вместе с человеком. Они приобрели
61 способность колонизировать кожу и слизистые оболочки, не вызывая
62 заболевания. Однако для здоровья людей с ослабленным иммунитетом эта
63 колонизация представляет серьезный риск [9].

64 Иммунная система человека реагирует на *Candida spp.* посредством
65 механизмов врожденного и адаптивного иммунного ответа [10]. Механизмы
66 врожденного иммунного ответа подразумевают физические и химические
67 барьеры эпителиев кожи и слизистых оболочек полости рта, верхних
68 дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и урогенитального тракт
69 [11]. При грибковой инфекции патоген-ассоциированные молекулярные
70 паттерны (PAMP) *C. albicans*, распознаются паттерн-распознающими
71 рецепторами (PRR), такими как лектиновые и Toll-подобные рецепторы
72 (TLR), которые запускают продукцию медиаторов воспаления, привлекая и
73 активируя фагоцитирующие клетки. Элементы грибов *Candida spp.*
74 захватывается и подвергается фагоцитозу резидентными макрофагами,
75 дендритными клетками (ДК) и полиморфно-ядерными нейтрофилами. При
76 контакте с *Candida spp.* макрофаги и нейтрофилы высвобождают
77 антимикробные пептиды, воспалительные цитокины и хемокины. Сразу после
78 возникновения инфекции макрофаги могут фагоцитировать и разрушать
79 дрожжевые клетки, снижая грибковую нагрузку, а далее, на ранних стадиях
80 инфекции, моноциты более эффективны, чем макрофаги или дендритные
81 клетки [12]. Основную роль в уничтожении микромицетов играют
82 нейтрофилы, они могут образовывать нейтрофильные внеклеточные ловушки
83 (NET), которые захватывают *C. albicans* [13]. Кроме того, нейтрофилы
84 предотвращают переход бластоспор *C. albicans* в гифы [14,15]. Показано,
85 что нейтропения является значимым фактором риска инвазивных грибковых
86 инфекций. Другими клетками врожденного иммунитета, участвующими в

87 иммунном ответе, являются натуральные киллеры, которые разрушают
88 клеточную стенку грибов и вызывают их гибель, секретируя цитотоксические
89 молекулы (перфорины и гранзимы) [16]. Также эффективным механизмом
90 иммунной защиты является система комплемента. При активации
91 комплемента создаются опсонины, стимулирующие фагоцитоз, и
92 анафилатоксины (C3a, C4a и C5a), ответственные за хемоаттракцию и
93 активацию иммунных клеток [17]. Таким образом, механизмы врожденного
94 иммунного ответа играют основную роль в иницировании защиты от
95 грибковых инфекций [18]. Контроль над нейтрофилами и моноцитами
96 осуществляют лимфоциты адаптивного иммунитета, тут важная роль
97 принадлежит их субпопуляциям Th17, Th1 и Treg [19]. Th1 активируют
98 цитотоксическую активность моноцитов/макрофагов и CD8⁺ лимфоцитов,
99 секретируя цитокины (в основном, IFN- γ и TNF- α). Также они способствуют
100 синтезу высокоаффинных IgG антител В-лимфоцитами. Такие антитела
101 нейтрализуют белки микромицетов, блокируют закрепление грибов на
102 клетках макроорганизма, препятствуют образованию биопленок, ингибируют
103 образование ростовых трубок, тем самым ограничивая грибковую нагрузку
104 (рис. 1) [20].

105 Когда равновесие между иммунным ответом хозяина и микромицетами
106 нарушается (например, в условиях химиотерапии и иммунотерапии
107 онкологических заболеваний, трансплантации органов, при использовании
108 глюкокортикостероидов и других иммуносупрессоров) создаются условия
109 для активации механизмов агрессии микромицетов, что, в зависимости от
110 механизмов иммуносупрессии, ее степени и продолжительности, приводит к
111 развитию поверхностного или инвазивного кандидоза [21, 22].

112 При нарушении механизмов, сдерживающих инфекцию, активируются
113 факторы патогенности микромицетов, усиливается их способность к адгезии
114 и инвазии в ткани. Адгезия дрожжевых клеток к поверхности эпителия
115 происходит с помощью белков Als1-7, Als9, hwp1 [23], Eap1 [24] и Pga1 [25].

116 Семейство генов *Als* кодирует восемь белков клеточной стенки (*Als1-7* и *Als9*).
117 *Als3* представляет собой поверхностный белок, обнаруженный в гифах *C.*
118 *albicans*, который опосредует прикрепление дрожжевых клеток к
119 эндотелиальным и эпителиальным клеткам, а также к белкам внеклеточного
120 матрикса [27]. *Als3* играет ключевую роль не только при эндоцитозе, но и в
121 активном проникновении в ткани [28], и считается многообещающей
122 мишенью для иммунотерапии [27]. Распространенные условно-патогенные
123 штаммы дрожжей также экспрессируют гены, кодирующие транспортеры,
124 липазы и олигопептиды [26]. В отличие от них, высокопатогенные штаммы
125 активнее экспрессируют гены, связанные с ростом грибов, образованием
126 мицелия и биопленки. Продукты этих генов также рассматриваются как
127 потенциальные мишени для иммунотерапии кандидоза.

128 ***Экспериментальные препараты для иммунотерапии.***

129 Основная цель иммунотерапии - повышение способности
130 сопротивляться инфекциям [29]. Стратегией иммунотерапии может быть
131 введение колониестимулирующих факторов с целью увеличения популяции
132 нейтрофилов или лимфоцитов. Также ведется поиск путей стимуляции
133 антигенспецифического иммунного ответа с помощью вакцин. Однако
134 разработка вакцин к микроорганизмам-комменсалам является не
135 традиционной задачей, и успех на этом пути не гарантирован. Поэтому
136 значительный интерес вызывает возможность антигеннеспецифической
137 активации клеток врожденного иммунитета (нейтрофилов, моноцитов)
138 механизмами тренирующего иммунитета (*trained immunity*), поскольку
139 снижение функциональной активности этих клеток является решающим
140 фактором при развитии микозов. Значительные ожидания связывают и с
141 применением моноклональных антител, способных блокировать антигенные
142 детерминанты молекул, которые входят в состав клеточной стенки грибов, что
143 приводит к нарушению функции клеток.

144 Первые попытки создать иммунопрепараты против кандидоза, были
145 связаны с разработкой вакцин. Исторически живые аттенуированные вакцины
146 были ориентированы на вирусы, первые попытки создания такой вакцины в
147 отношении дрожжеподобных микромицетов были предприняты в 1986 году
148 [30-32]. Живая аттенуированная вакцина формируется на основе
149 ослабленного патогена, который не вызывает заболевания у здорового
150 человека, но достаточно иммуногенен для того, чтобы вызвать стойкий
151 иммунный ответ. Впервые [Bistoni F. и соавторы заявили](#) о создании такой
152 вакцины на основе модифицированного штамма *C. albicans* PCA-2,
153 устойчивого к каспофунгину. При введении этой вакцины мышам наблюдали
154 увеличение числа полиморфно-ядерных лейкоцитов с высокой
155 противогрибковой активностью в периферической крови. Из этого был сделан
156 вывод, что вакцинация на основе PCA-2 должна обеспечить защиту при
157 контакте с патогеном [33]. Однако дальнейшие исследования этого не
158 подтвердили.

159 К созданию живой аттенуированной вакцины вновь обратились
160 специалисты уже в 21 веке. Для этого Фернандес-Аренас, Е. и соавторы
161 вводили мышам низковирулентные штаммы *C. albicans* CM1613 и CNC13, а
162 также морфологически дефектный мутант 92' [34]. В цитируемом
163 эксперименте в ~ 60–70% случаев выживали вакцинированные мыши,
164 которым вводили препарат, содержащий штамм *C. albicans* CNC13 в
165 летальной дозе (модель кандидемии), что сопоставимо с выживаемостью при
166 использовании антимикотических препаратов. Это исследование показало,
167 что при иммунизации CNC13 индуцировались как клеточный, так и
168 гуморальный ответ на инфекцию, и была определена четкая разница в
169 структуре антител в сыворотках животных, вакцинированных мутантом
170 CNC13, и невакцинированных.

171 Другой экспериментальный подход к созданию живой аттенуированной
172 вакцины был основан на использовании генетически модифицированных

173 вакцинных штаммов *C. albican*. Saville S. и соавторы в 2009 году создали
174 штамм tet-NRG1 *C. albicans*, в котором репрессор филаментации гриба NRG1
175 может сверхэкспрессироваться в присутствии доксициклина, а при отсутствии
176 доксициклина в питательной среде в процессе культивирования экспрессия
177 NRG1 снижалась. Было показано, что введение препаратов на основе данного
178 штамма повышает выживаемость мышей при инфицировании летальной дозой
179 *C. albicans* [35]. Аналогичным образом, были созданы различные
180 аттенуированные штаммы *C. albicans* (например, RML2U) способные
181 активировать иммунный ответ в модели инвазивного кандидоза [36].

182 Поиски в этом направлении продолжаются. Так Shen H. и соавторы
183 (2020) обнаружили, что мутантный штамм *C. albicans* GPI7, является
184 авирулентным и содержит в своей структуре «обнаженный» β -(1,3)-глюкан
185 клеточной стенки, что способствует активации синтеза антител. В
186 эксперименте аттенуированный штамм *C. albicans* GPI7 эффективно защищал
187 мышей от диссеминированного инвазивного кандидоза [37].

188 Для повышения безопасности биопрепаратов у людей с ослабленным
189 иммунитетом была исследована возможность переноса разрозненных
190 антигенов *Candida* на непатогенных грибах *Saccharomyces cerevisiae* в
191 качестве вектора. Безопасность и активность *Saccharomyces cerevisiae*,
192 подтверждается тем, что их используют в качестве адъюванта при
193 изготовлении вакцин против таких патогенов, как вирус лихорадки Денге,
194 SARS-CoV2, H5N1, *Helicobacter pylori*, *Toxoplasma gondii* и т.
195 д. Доклинические данные показали, что в ответ на вакцины на основе *S.*
196 *cerevisiae* активируются ДК и CD4⁺ Т-клетки, а также происходит перекрестное
197 праймирование CD8⁺ Т-клеток. Однако сохраняются проблемы с
198 клиническим применением этих разработок, так как пока вакцины
199 недостаточно стабильны и специфичны, а также не изучена безопасность их
200 применения у лиц с ослабленным иммунитетом [38]. Ключевые факторы,
201 препятствующие клиническому успеху перечисленных экспериментальных

202 препаратов, связаны с тем, что в некоторых исследованиях не наблюдали
203 значимых преимуществ по сравнению с плацебо. Кроме того, показаны случаи
204 реверсии авирулентных аттенуированных штаммов в вирулентные, а также
205 имеется опасение, что активированный иммунный ответ может бесконтрольно
206 развиваться и приводить к чрезмерным реакциям у
207 иммунокомпрометированных больных [39].

208 Сложности создания традиционных «живых» вакцин против *Candida spp.*
209 привели к активному внедрению генно-инженерных методов, включая
210 перенос генов, кодирующих иммуногенные антигены, которые теперь
211 рассматриваются как приоритетное направление возможной иммунотерапии.

212 Создание вакцин на основе рекомбинантных белков является гораздо
213 более безопасной альтернативой живым вакцинам из-за отсутствия
214 инфекционных агентов в их составе [40]. Учитывая обширное антигенное и
215 генетическое разнообразие *C. albicans*, наиболее эффективный подход к
216 разработке иммунотерапии может включать одновременное воздействие на
217 несколько несвязанных антигенов. Действительно, в эксперименте вакцины,
218 содержащие рекомбинантные белки Als1p и Als3p, отдельно или в сочетании
219 с различными адъювантами, продемонстрировали значительный
220 иммуногенный потенциал. Так Ibrahim A.S и соавторы показали, что введение
221 мышам рекомбинантных N-Als1 (rAls1p-N) предотвращало развитие тяжелого
222 инвазивного кандидоза с летальным исходом у 50%-57% животных [41]. В
223 другом эксперименте в ходе доклинических испытаний препарата NDV-3A на
224 основе rAls3p-N так же был показан положительный эффект. NDV-3 состоит
225 из рекомбинантного белка Als3p с алюминиевыми квасцами в качестве
226 адъюванта. Применения препарата приводило к ингибированию адгезии
227 микромицетов к эпителиальным/эндотелиальным клеткам. Препарат NDV-3
228 продемонстрировал значительную иммуногенность, вызывая эффективный
229 ответ В- и Т-клеток на мышинной модели, тем самым успешно предотвращая
230 как поверхностный, так и инвазивный кандидоз у мышей [42]. Кроме того,

231 были проведены клинические исследования фазы I, включавшие контрольную
232 группу и сорок здоровых взрослых людей, получивших одну дозу NDV-3,
233 содержащую 30 или 300 мкг белка Als3p. В ходе I фазы клинических
234 испытаний было обнаружено, что вакцина NDV-3 безопасна и эффективна.
235 Основным эффектом связали с активацией пролиферации специфических Т-
236 клеток, которые продуцируют цитокины IFN- γ и IL-17A, а также повышают
237 уровни общего IgG и IgA1 против Als3p [43]. В ходе дальнейших
238 исследований было показано, что препарат работает и в биопленках,
239 препятствуя адгезии дрожжеподобных грибов [42].

240 Другой важной группой белков-иммуногенов *C. albicans*, являются
241 секретируемые аспартилпротеазы (SAP). Введение рекомбинантного Sap2
242 интравагинально или интраназально, самостоятельно или с холерным
243 анатоксином в качестве адъюванта, приводило к устранению кандидозного
244 вульвовагинита у экспериментальных животных [44-46]. De Bernardis и
245 соавторы (2002) разработали модифицированную версию
246 аспартилпротеиназы-2 *Candida albicans*, заключенную в виросомы на основе
247 вируса гриппа (PEV-7). Препарат вызывал образование антител у мышей и
248 крыс после внутримышечного введения. Также были обнаружены антитела во
249 влагалищной жидкости, как при интравагинальном, так и при
250 внутримышечном введении препарата мышам и крысам. На крысиной модели
251 кандидозного вагинита при интравагинальном введении PEV7
252 продемонстрировали существенную и длительную защиту, вероятно
253 опосредованную в основном антителами. Введение повторных доз на крысах
254 подтвердило безопасность PEV7 [45].

255 Как потенциальные мишени для иммунотерапии также были исследованы
256 малатдегидрогеназа *C. albicans* (Mdh1p) [46], белок теплового шока Hsp90p и
257 белок клеточной стенки Hyr1p, [47]. На основе рекомбинантного антитела
258 человека к белку теплового шока 90 (rP-HSP90C) был разработан препарат
259 Микограб. В эксперименте обнаружено, что Микограб в сочетании с

260 амфотерицином В обеспечивает защиту от инфекций, обусловленных *C.*
261 *albicans*, *C. krusei* и *C. glabrata* [47,48]. Однако не было доказано преимуществ
262 его использования по сравнению с антимикотиками в качестве монотерапии.

263 Аналогично, белок клеточной стенки гНуг1-N при подкожном введении с
264 адьювантом Фрейнда, либо с гидроксидом алюминия продемонстрировал
265 клинически значимую эффективность против *C. albicans*, *C. glabrata*, *C.*
266 *krusei*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis* у иммунокомпетентных мышей в
267 экспериментальной модели кандидемии [49]. В настоящее время эта группа
268 препаратов представляет значительный клинический интерес.

269 **Конъюгированные иммунопрепараты.**

270 Многообещающим направлением является разработка конъюгированных
271 вакцин, в которых слияние более слабых антигенов (обычно полисахаридов
272 клеточной стенки) с иммуногенными белками в качестве носителей приводит
273 к формированию иммуногенов, способных вызывать стойкий иммунный
274 ответ. Конъюгация манозосодержащих углеводов клеточной стенки
275 микромицетов (в том числе, *C. albicans*) с антигенными пептидами усиливает
276 презентацию антигена, создавая эффективные синтетические гликопептидные
277 молекулы. Такие конъюгаты позволяют полисахаридам стимулировать В-
278 клетки, способствуя Т-независимым иммунным реакциям, а также создают
279 условия для представления Т-клеткам полисахаридных антигенов, связанных
280 с пептидами [50]. Несколько видов *Candida* экспрессируют гликановую
281 структуру β -(Man)₃, которая может использоваться в сочетании с различными
282 носителями и адьювантами [50]. В эксперименте Xin, H. и соавторы (2019)
283 использовали вакцину на основе пептидных молекул, обладающих
284 структурной гомологией с эпитопом гликана β -(Man)₃. Чтобы усилить
285 иммунный ответ и повысить эффективность препарата, антиген соединили со
286 столбнячным анатоксином (ТТ) с образованием конъюгата (Man)₃-Fba-ТТ. В
287 результате вакцинации вовлекались иммунологические механизмы,
288 аналогичные защитному действию при внедрении микромицетов в ткани -

289 активация нейтрофилов, активация системы комплемента и синтез антител
290 изотипа IgG3, что указывает на формирование механизмов иммунологической
291 памяти [51].

292 В целом, конъюгированные вакцины могут быть средствами борьбы с
293 грибковыми инфекциями. Стратегия нацеливания на общие эпитопы дает
294 надежду на создание пангрибковых вакцин, которые принесут пользу
295 различным группам пациентов.

296 ***Иммунопрепараты на основе инактивированных *C. albicans*.***

297 Иммунопрепараты на основе инактивированных *C. albicans* также были
298 изучены в эксперименте. Введение инактивированных нагреванием штаммов
299 *C. albicans* в сочетании с термолабильным генетически модифицированным
300 токсином, полученным из *Escherichia coli* (R192G) в качестве адъюванта,
301 показала стимуляцию иммунного ответа на животных моделях, но не
302 обеспечила достаточную защиту [52]. Аналогичные исследования были
303 проведены с использованием *S. cerevisiae* [53].

304 Продолжаются попытки создать комбинированные препараты,
305 направленные на борьбу с рецидивирующими как бактериальными, так и
306 грибковыми инфекциями мочеполовых путей. Так, было опробовано
307 сочетание сублингвальной инактивированной поливалентной бактериальной
308 вакцины MV140 (Uromune, созданной на основе бактерий, вызывающих
309 большинство инфекций мочеполовых путей у европейских пациентов: 75%
310 грамотрицательных бактерий (25% *Escherichia coli*, 25% *Proteus vulgaris* и
311 25% *Klebsiella pneumoniae*) и 25% грамположительных бактерий (*Enterococcus*
312 *faecalis*) и сублингвального препарата инактивированной *Candida albicans*
313 V132 в равной пропорции [54]. Пилотное исследование показало, что
314 сублингвальное введение V132 в значительной степени предотвращает
315 рецидивы кандидоза, обеспечивая дополнительную защиту от инфекций
316 мочеполовых путей при 50% концентрации с в сочетании MV140 в составе
317 комплексной вакцины. Также результаты показали, что мыши,
Russian Journal of Infection and Immunity

318 иммунизированные данным комплексом, продемонстрировали усиленную
319 продукцию IgG и IgA против *C. albicans*, по сравнению с мышами,
320 иммунизированные только V132, что позволило предположить, что MV140
321 может усилить способность V132 вызывать гуморальные реакции.
322 Исследование иммуногенных свойств комбинации вакцин MV140/V132
323 показало эффективную стимуляцию ДК, индукцию Т-клеток, продуцирующих
324 IFN- γ и IL-17A, а также регуляторных FOXP3⁺ Treg-клеток. Показано также,
325 что комбинация вакцин MV140/V132 запускает эпигенетическое
326 перепрограммирование ДК человека, способствуя индукции тренированного
327 иммунитета. Однако то, как комбинация V132 и MV140 может регулировать
328 функцию мукозальных ДК и стимулировать их способность инициировать
329 адаптивные иммунные реакции на молекулярном уровне, все еще
330 недостаточно изученной. Сложность достижения комплексной защиты
331 связана с трудностью определения оптимальных концентраций вакцинных
332 антигенов, а также баланса между их иммуногенностью и токсичностью. Для
333 внедрения в клиническую практику такого вакцинного комплекса необходимы
334 дальнейшие доклинические и клинические исследования, направленные на
335 изучение задействованных механизмов.

336 Интересным представляется подход и с использование дрожжей *S.*
337 *cerevisiae* в инактивированной форме, т.к. было показано, что их подкожное
338 введение обеспечивает перекрестную защиту от инфекций, вызываемых *C.*
339 *albicans*, *A. fumigatus* и *Coccidioides posadasii*. В частности, вакцинация
340 убитыми нагреванием дрожжевыми клетками по 3-, 4- или 6-дневному
341 графику обеспечивала защиту от заражения *Candida* посредством образования
342 антител, направленных против гликанов, общих для клеточной стенки
343 *Saccharomyces* и *Candida*, в дополнение к активации клеточных ответов через
344 Th1 и Th17. Эффективность введения *S. cerevisiae* в данном случае основана на
345 наличии сходных полисахаридов (бета-1, 3-D-глюкан и маннан) [53].

346 *Другие возможности иммунотерапии кандидоза.*

347 Продолжающийся поиск антигенов для стимуляции иммунного ответа
348 посредством протеомного анализа открывает перспективы дальнейшего
349 поиска препаратов для лечения кандидоза [55]. Значительные успехи были
350 достигнуты при изучении антигена Eno1p *C. albicans*. Введение белка Eno1p
351 мышам приводило к повышению уровня антител против Eno1p, которые
352 защищали от инфекции *C. albicans* до 60% мышей [56]. В качестве адъювантов
353 при иммунизации использовали наночастицы серебра и золота. Заметным
354 результатом вакцинации было повышение системных уровней IFN γ , что
355 указывает на полезную активацию фагоцитов для элиминации клеток
356 дрожжей при отсутствии каких-либо аллергенных реакций [55]. Таким
357 образом, использование антигенов *C. albicans* с наночастицами серебра и
358 золота является возможным методом повышения противогрибкового
359 иммунитета.

360 Грибы обладают уникальной способностью проявлять морфологическую
361 и фенотипическую пластичность [57]. *C. albicans* способны обратимо
362 преобразовываться из дрожжевой в псевдомицелиальную и мицелиальную
363 формы. Одноклеточные дрожжи *C. albicans* обычно считаются безвредными
364 колонизаторами. Однако их трансформация в мицелиальную форму связана с
365 усилением адгезии и появлением инвазивности, усиливающих их
366 патогенность. Другие белки, специфичные для гриба, или ассоциированные с
367 ними, такие как Hyr1, Hwp2, Plb5 и Sod5, также были предложены также в
368 качестве потенциальных мишеней для иммунотерапии [58], поскольку при
369 этом минимизируется воздействия на нормальные формы комменсальных
370 дрожжей и нормальную микробиоту [59, 60]. Представляется, что
371 мультивалентные препараты, способные формировать иммунные реакции
372 против различных штаммов или серотипов одного и того же патогена, могут
373 обеспечить более комплексную и адаптируемую стратегию распознавания и

374 блокирования антигенов и факторов вирулентности, распространенных в
375 разных органах и в разное время [59].

376 3 Заключение

377 Клинические исследования в области иммунотерапии микотических
378 инфекций необходимы в свете все возрастающей резистентности
379 микромицетов к антифунгальным препаратам. Понимание патогенетических
380 механизмов кандидоза, устойчивости микромицетов к противогрибковым
381 лекарственным средствам помогает обнаружить дополнительные мишени для
382 иммунотерапии грибковых заболеваний. Хотя исследования в этой области
383 ведутся уже около 50 лет, тем не менее, на сегодняшний день их результаты
384 не внедрены в клиническую практику.

385 Разработка вакцин, способных бороться с широким спектром заболеваний,
386 вызванных *Candida spp.*, является сложной задачей из-за множества
387 локализаций инфекции, фоновых иммунодефицитных состояний у пациентов
388 в группах высокого риска. В настоящее время только 2 рекомбинантных
389 препарата - PEV7 и NDV-3, достигли I/II фазы клинических испытаний.

390 NDV-3A — первый препарат, доказавший эффективность в
391 доклинических испытаниях. Во время исследования фазы 1 NDV-3A у
392 вакцинированных выявили повышенные титры специфических антител и
393 усиление продукции цитокинов, в клиническом исследовании в фазе 1b/2a
394 NDV-3A при рецидивирующем кандидозном вульвовагините. У пролеченных
395 пациенток (женщин в возрасте до 40 лет) наблюдали снижение числа эпизодов
396 кандидозного вульвовагинита в течение двенадцати месяцев после
397 вакцинации [43]. Однако в некоторых случаях терапевтические дозы
398 усугубляли заболевание из-за чрезмерно выраженной воспалительной
399 реакции.

400 Поиски мишеней для иммунотерапии продолжаются, для чего проводятся
401 многочисленные исследования, направленные на более глубокое понимание
402 механизмов взаимодействия *C. albicans* с макроорганизмом «хозяина». На

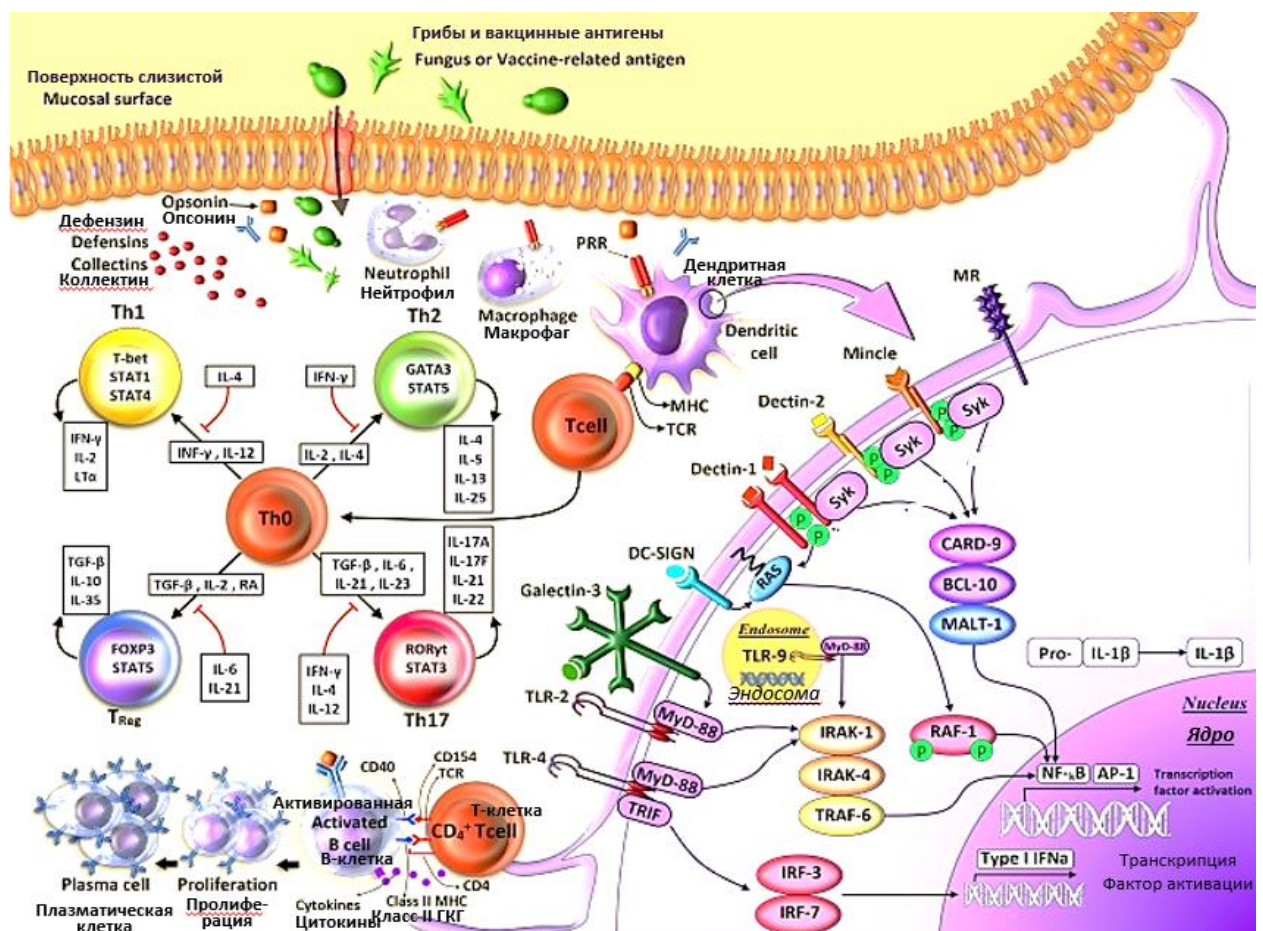
403 этапе доклинических исследований необходимо тщательное изучение
404 препаратов на различных животных моделях, обладающих различными
405 особенностями иммунного статуса. На следующих этапах клинических
406 испытаний требуется отработать режимы дозирования с учетом профиля
407 безопасности, фармакокинетики и терапевтического эффекта. Необходимость
408 соответствия всем этим критериям в совокупности определяет сложность
409 создания иммунологических препаратов для лечения инфекций,
410 вызванных *Candida spp.*, однако принципиальная возможность их создания
411 представляется весьма вероятной.

РИСУНКИ

Рисунок 1. Иммуные реакции, индуцированные грибковыми антигенами *Candida*. Адаптировано из [20]. Первая линия защиты от *Candida* представлена эпителиальным барьером. Эпителиальные клетки продуцируют антимикробные пептиды, которые ограничивают рост *Candida*. Количество продуцирующихся антимикробных пептидов зависит от IL-17 и IL-22, которые производятся Т-хелперами 17 (TH17). В случае повреждении эпителиального барьера происходит взаимодействие антигенов (PAMP) грибов с PRR (TLR, дектинов, галектина-3, маннозных рецепторов, DC-SIGN и Mincle) дендритных клеток, что приводит к созреванию ДК. Зрелые ДК презентируют антигены наивным CD4⁺ Т-клеткам с помощью молекул МНС II класса при костимуляции через CD40-CD40 L (CD154). ДК вырабатывают цитокины, которые определяют формирование определенных субпопуляций Т-клеток. Например, IL-23, IL-6 и TGF- β запускают формирование Th17, которые продуцируют IL-17 и IL-21, и являются основными участниками воспалительной реакции. Активированные CD4⁺ Т-клетки взаимодействуют с В-клетками, которые реагирует на белковые антигены в процессе Т-зависимого иммунного ответа. В результате Т-зависимого ответа В-клетки продуцируют антитела различных изотипов, обладающие высокой аффинностью и длительным периодом полураспада. Ответ В-клеток на небелковые антигены (полисахариды, липиды, гликолипиды, нуклеиновые кислоты) происходит без участия Т-клеток (Т-независимый ответ), в ходе которого не формируется иммунологическая память, нет вторичного ответа и вырабатываются антител только изотипа IgM с низкой аффинностью и коротким периодом полураспада. Исследования по разработке вакцин к *Candida* (субъединичных и конъюгированных) направлены на развитие Т-зависимого иммунного ответа за счет связывания полисахаридов грибов с различными белками-носителями.

Figure 1. Immune responses induced by *Candida* fungal antigens. Adapted from [20]. Epithelial barrier builds up the first line defense against *Candida*. Epithelial cells produce antimicrobial peptides restraining *Candida* growth. The level of antimicrobial peptide production depends on T helper 17 (TH17) cell-released IL-17 and IL-22. When the epithelial barrier becomes damaged, fungal antigens (PAMPs) interact with dendritic cell (DC) PRRs (TLRs, dectins, galectin-3, mannose receptors, DC-SIGN and Mincle) followed by DC maturation promoting antigen presentation to activate naive CD4⁺ T cells via MHC class II molecules and

costimulatory CD40-CD40L (CD154). DCs produce cytokines that control formation of specific T cell subsets. For example, IL-23, IL-6, and TGF- β skew towards Th17 (signature cytokines: IL-17 and IL-21) mainly involved in inflammatory response. Activated CD4⁺ T cells interact with B cells to elicit production of antibodies of various isotypes with high affinity and long half-life. B cell response to non-protein antigens (polysaccharides, lipids, glycolipids, nucleic acids) occurs without T cell help (T-independent response) not resulting in emerging immunological memory and, subsequently, no secondary response, featured solely with low affinity short half-life IgM antibodies. Research into development of Candida (subunit and conjugate) vaccines is aimed at developing a T-dependent immune response by binding fungal polysaccharides to various carrier proteins.



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

¹Хостелиди С.Н.

Доктор медицинских наук, доцент (звание), доцент (должность)

¹Кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии,

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.

Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

Адрес: 194291 г. Санкт-Петербург, ул.Сантьяго-де-Куба, д. 1/28;

тел./факс: 8(812)303-50-00;

тел.: 89516746791;

E-mail: Sofya.Khostelidi@szgmu.ru, sofianic@mail.ru

Khostelidi S.N.

Doctor of Medical Sciences

Associate Professor (title)

Associate Professor (position)

Department of Clinical Mycology, Allergology and Immunology,

Northwestern State Medical University named after. I.I. Mechnikov, St. Petersburg,

Russia;

Address: 194291 St. Petersburg, Santiago de Cuba st., 1/28;

tel/fax: 8(812)303-50-00;

tel.: 8951674679;

E-mail: Sofya.Khostelidi@szgmu.ru, sofianic@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

^{1,2,3}**Серебряная Н.Б.**

ORCID: [0000-0002-2418-9368](https://orcid.org/0000-0002-2418-9368);

Доктор медицинских наук, профессор (звание), профессор (должность)

¹ Кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии,

ИММУНОТЕРАПИЯ КАНДИДОЗА: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

IMMUNOTHERAPY FOR CANDIDIASIS: MYTH OR REALITY?

10.15789/2220-7619-IOC-17696

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.

Мечникова, Санкт-Петербург, Россия.

2 Заведующая лабораторией общей иммунологии, Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия.

3 Профессор кафедры цитологии и гистологии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия.

Serebryanaya N.B.

ORCID: 0000-0002-2418-9368;

Doctor of Medical Sciences, Professor (title), Professor (position)

1 Department of Clinical Mycology, Allergology and Immunology,

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia.

2 Head, General Immunology Laboratory, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia.

3 Professor, Department of Cytology and Histology, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia.

Блок 3. Метаданные статьи

ИММУНОТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ *CANDIDA SPP.*: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

IMMUNOTHERAPY OF *CANDIDA SPP.*-CAUSED INFECTIONS: MYTH OR REALITY?

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ИММУНОТЕРАПИЯ КАНДИДОЗА: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

CANDIDIASIS IMMUNOTHERAPY: MYTH OR REALITY?

Ключевые слова: Candida spp., вакцина, инвазивный микоз, иммунотерапия, кандидоз, поверхностный кандидоз, противогрибковая вакцина.

Keywords: Candida spp., vaccine, invasive mycosis, immunotherapy, candidiasis, superficial candidiasis, antifungal vaccine.

Обзоры.

Количество страниц текста – 16, количество таблиц – 0, количество рисунков – 1.

24.06.2024.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1.	Данилова Е.Ю, Шабашова Н.В., Фролова Е.В., Учеваткина А.Е., Филиппова Л.В. Иммунопатогенез орофарингеального кандидоза у больных гемобластозами. Проблемы медицинской микологии. 2021. Т. 23, № 3. С. 38-45. Danilova E.Yu., Shabashova N.V., Frolova E.V., Uchevatkina A.E., Filippova L.V. Immunopathogenesis of oropharyngeal candidiasis in patients with hemoblastosis // Problems of medical mycology. 2021. Т. 23, No. 3. P. 38-45. (In Russ.)
2.	Козлова О.П., Шаталова М.В, Сандгартен Л.М., Шадринова О.В., Шагдилеева Е.В., Хостелиди С.Н., Гусев Д.А., Завражнов А.А., Сатурнов А.В., Рысев А.В., Вашукова М.А., Пичугина Г.А., Митичкин М.С., Богомолова Т.С., Гордеева С.А., Оганесян Э.Г., Борзова Ю.В., Васильева Н.В., Климко Н.Н. <i>Candida auris</i> -ассоциированные инфекции у больных COVID-19. Проблемы медицинской микологии. 2023. Т. 25, № 2. С. 32-38. DOI 10.24412/1999-6780-2023-2-32-38. Kozlova O.P., Shatalova M.V., Sandgarten L.M. Shadrivova O.V., Shagdileeva E.V., Khostelidi S.N., Gusev D.A., Zavrazhnov A.A., Saturnov A.V., Rysev A.V., Vashukova M.A., Pichugina G. A.A., Mitichkin M.S., Bogomolova T.S., Gordeeva S.A., Oganesyanyan E.G., Borzova Yu.V., Vasilyeva N.V., Klimko N.N. <i>Candida auris</i> -associated infections in patients with COVID-19. Problems of medical mycology. 2023. Т. 25, No. 2. P. 32-38. – DOI 10.24412/1999-6780-2023-2-32-38. (In Russ.)

3.	Abdelnaby M.A., Shoueir K.R., Ghazy A.A., Abdelhamid S.M., El Kemary M.A., Mahmoud H.E., Baraka K., Abozahra R.R. Synthesis and evaluation of metallic nanoparticles-based vaccines against <i>Candida albicans</i> infections. <i>J. Drug Deliv. Sci. Technol.</i> 2022. V.68. P.10286-2. [Google Scholar] [CrossRef]
4.	Akhtar N., Magdaleno J.S.L., Ranjan S., Wani A.K., Grewal R.K., Oliva R., Shaikh A.R., Cavallo L., Chawla M. Secreted Aspartyl Proteinases Targeted Multi-Epitope Vaccine Design for <i>Candida dubliniensis</i> Using Immunoinformatics. <i>Vaccines.</i> 2023. V.11. P.364. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
5.	Allert S., Schulz D., Kämmer P., Großmann P., Wolf T., Schäuble S., Panagiotou G., Brunke S., Hube B. From environmental adaptation to host survival: Attributes that mediate pathogenicity of <i>Candida auris</i> . <i>Virulence.</i> 2022. V.13(1). P.191-214. doi: 10.1080/21505594.2022.2026037.
6.	Alqarihi A., Singh S., Edwards J.E., Jr. Ibrahim A.S., Uppuluri P. NDV-3A vaccination prevents <i>C. albicans</i> colonization of jugular vein catheters in mice. <i>Sci Rep.</i> 2019. V.9. P.6194. [Google Scholar] [CrossRef]
7.	Bistoni F., Vecchiarelli A., Cenci E., Puccetti P., Marconi P., Cassone A. Evidence for macrophage-mediated protection against lethal <i>Candida albicans</i> infection. <i>Infect. Immun.</i> 1986. V.51. P.668–674. [Google Scholar] [CrossRef]
8.	Butler G, Rasmussen MD, Lin MF, Santos MA, Sakthikumar S, Munro CA, Rheinbay E, Grabherr M, Forche A, Reedy JL, Agrafioti I, Arnaud MB, Bates S, Brown AJ, Brunke S, Costanzo MC, Fitzpatrick DA, de Groot PW, Harris D, Hoyer LL, Hube B, Klis FM, Kodira C, Lennard N, Logue ME, Martin R, Neiman AM, Nikolaou E, Quail MA, Quinn J, Santos MC, Schmitzberger FF, Sherlock G, Shah P, Silverstein KA, Skrzypek MS, Soll D, Staggs R, Stansfield I, Stumpf MP, Sudbery PE, Srikantha T, Zeng Q, Berman J, Berriman M, Heitman J, Gow NA, Lorenz MC, Birren BW, Kellis M, Cuomo CA.

	Evolution of pathogenicity and sexual reproduction in eight <i>Candida</i> genomes. <i>Nature</i> . 2009. V.4;459(7247). P.657-62. doi: 10.1038/nature08064.
9.	Cardenas-Freytag L., Cheng E., Mayeux P., Domer J.E., Clements J.D. Effectiveness of a vaccine composed of heat-killed <i>Candida albicans</i> and a novel mucosal adjuvant, LT(R192G), against systemic candidiasis. <i>Infect. Immun.</i> 1999. V.67. P.826–833. [Google Scholar] [CrossRef]
10	Cassone A., Cauda R. <i>Candida</i> and candidiasis in HIV-infected patients: where commensalism, opportunistic behavior and frank pathogenicity lose their borders. <i>Aids</i> . 2011. V.26 (12). P.1457–1472. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283536ba8
11	Cutler J.E., Deepe G.S., Jr. Klein B.S. Advances in combating fungal diseases: Vaccines on the threshold. <i>Nat. Rev. Microbiol.</i> 2007. V.5. P.13–28. [Google Scholar] [CrossRef]
12	De Bernardis F., Boccanera M., Adriani D., Girolamo A., Cassone A. Intravaginal and intranasal immunizations are equally effective in inducing vaginal antibodies and conferring protection against vaginal candidiasis. <i>Infect. Immun.</i> 2002. V.70. P.2725–2729. [Google Scholar] [CrossRef]
13	Denning DW. Global incidence and mortality of severe fungal disease - Author's reply. <i>Lancet Infect Dis.</i> 2024. S1473. 3099(24). P.00103-8. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00103-8.
14	Feng Z., Lu H., Jiang Y. Promising immunotherapeutic targets for treating candidiasis. <i>Front Cell Infect Microbiol.</i> 2024. V.14. P.13395-01. doi: 10.3389/fcimb.2024.1339501.
15	Fernández-Arenas E., Molero G., Nombela C., Diez-Orejas R., Gil C. Low virulent strains of <i>Candida albicans</i> : Unravelling the antigens for a future vaccine. <i>Proteomics</i> . 2004. V.4. P.3007–3020. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

16	Fungal Disease Frequency Gaffi - Global Action For Fungal Infections
17	Harpf V., Rambach G., Würzner R., Lass-Flörl C., Speth C. <i>Candida</i> and Complement: New Aspects in an Old Battle. <i>Front Immunol.</i> 2014. V.11. P.1471. doi: 10.3389/fimmu.2020.01471.
18	Hashash R., Younes S., Bahnan W., El Koussa J., Maalouf K., Dimassi HI., Khalaf R.A. Characterisation of Pga1, a putative <i>Candida albicans</i> cell wall protein necessary for proper adhesion and biofilm formation. <i>Mycoses.</i> 2011. V.54(6). P.491-500. doi: 10.1111/j.1439-0507.2010.01883.x.
19	Hawksworth D.L., Lücking R. Fungal Diversity Revisited: 2.2 to 3.8 Million Species. <i>Microbiol Spectr.</i> 2017. V.5(4). doi: 10.1128/microbiolspec. FUNK-0052-2016.
20	Hoyer L.L., Cota E. <i>Candida albicans</i> Agglutinin-Like Sequence (Als) Family Vignettes: A Review of Als Protein Structure and Function. <i>Front Microbiol.</i> 2016. V.7. P.280. doi: 10.3389/fmicb.2016.00280.
21	Ibrahim A.S., Spellberg B.J., Avanesian V., Fu Y., Edwards, J.E. Jr. The anti-candida vaccine based on the recombinant n-terminal domain of Als1p is broadly active against disseminated candidiasis. <i>Infect. Immun.</i> 2006. V.74. P.3039–3304. [Google Scholar] [CrossRef]
22	Kozlova O., Burygina E., Khostelidi S., Shadrivova O., Saturnov A., Gusev D., Rysev A., Zavrazhnov A., Vashukova M., Pichugina G., Mitichkin M., Kovyrshin S., Bogomolova T., Borzova Y., Oganesyanyan E., Vasilyeva N., Klimko N. Working Group. Invasive Candidiasis in Adult Patients with COVID-19: Results of a Multicenter Study in St. Petersburg, Russia. <i>J Fungi (Basel).</i> 2023. V.9(9). P.927. doi: 10.3390/jof9090927.

23	Lancaster K.Z., Pfeiffer J.K. Mechanisms controlling virulence thresholds of mixed viral populations. <i>J. Virol.</i> 2011. V.85. P.9778–9788. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
24	Leibovitch E.C., Jacobson S. Vaccinations for Neuroinfectious Disease: A Global Health Priority. <i>Neurotherapeutics.</i> 2016. V.13. P.562–570. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
25	Li F., Svarovsky M.J., Karlsson A.J., Wagner J.P., Marchillo K., Oshel P., Andes D, Palecek SP. Eap1p, an adhesin that mediates <i>Candida albicans</i> biofilm formation in vitro and in vivo. <i>Eukaryot Cell.</i> 2017. V.6. P.931-9. doi: 10.1128/EC.00049-07.
26	Lionakis M. S. New insights into innate immune control of systemic candidiasis. <i>Med. Mycol.</i> 2014. V.52 (6). P.555–564. doi: 10.1093/mmy/myu029
27	Lionakis M. S., Netea M. G. <i>Candida</i> and host determinants of susceptibility to invasive candidiasis. <i>PloS Pathog.</i> 2013. V.9 (1), e1003079. doi: 10.1371/journal.ppat.1003079
28	Lu H., Hong T., Jiang Y., Whiteway M., Zhang S. Candidiasis: From cutaneous to systemic, new perspectives of potential targets and therapeutic strategies. <i>Adv. Drug Delivery Rev.</i> 2023. V.199. P.1149-60. doi: 10.1016/j.addr.2023.114960
29	Luo G., Ibrahim A.S., French S.W., Edwards J.E., Jr. Fu Y. Active and passive immunization with rHyr1p-N protects mice against hematogenously disseminated candidiasis. <i>PLoS ONE.</i> 2011. V.6. e25909.
30	Martin-Cruz L., Sevilla-Ortega C., Benito-Villalvilla C., Diez-Rivero C.M., Sanchez-Ramón S., Subiza J.L., Palomares O. A combination of polybacterial MV140 and <i>Candida albicans</i> V132 as a potential novel trained immunity-based vaccine for genitourinary tract infections. <i>Front. Immunol.</i> 2020. V.11. P.6122-9. [Google Scholar] [CrossRef]

31	Martinez M., Clemons K.V., Stevens D.A. Heat-Killed Yeast as a Pan-Fungal Vaccine. <i>Methods Mol. Biol.</i> 2017. V.1625. P.23–30. [Google Scholar] [CrossRef]
32	Matthews R.C., Rigg G., Hodgetts S., Carter T., Chapman C., Gregory C., Illidge C., Burnie J. Preclinical assessment of the efficacy of mycograb, a human recombinant antibody against fungal HSP90. <i>Antimicrob. Agents Chemother.</i> 2003. V.47. P.2208–2216. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
33	Mayer FL., Wilson D., Hube B. Candida albicans pathogenicity mechanisms. <i>Virulence.</i> 2013. V.4(2). P.119-28. doi: 10.4161/viru.22913.
34	Medici N. P., Del Poeta. New insights on the development of fungal vaccines: from immunity to recent challenges. <i>Mem Inst Oswaldo Cruz.</i> 2015. V.110 (8). P.966–973. doi: 10.1590/0074-02760150335
35	Mora C., Tittensor DP., Adl S., Simpson AG., Worm B. How many species are there on Earth and in the ocean? <i>PLoS Biol.</i> 2011. V.9(8). e1001127. doi: 10.1371/journal.pbio.1001127.
36	Nami S., Mohammadi R., Vakili M., Khezripour K., Mirzaei H., Morovati H. Fungal vaccines, mechanism of actions and immunology: A comprehensive review, <i>Biomedicine & Pharmacotherapy.</i> 2019. V.109. P.333-344, https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.075 .
37	Nami S., Aghebati-Maleki A., Morovati H., Aghebati-Maleki L. Current antifungal drugs and immunotherapeutic approaches as promising strategies to treatment of fungal diseases. <i>BioMed. Pharmacother.</i> 2019. V. 110. P.857–868. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.009

38	Ngo L. Y., Kasahara S., Kumasaka D. K., Knoblauch S. E., Jhingran A., Hohl T. M. Inflammatory monocytes mediate early and organ-specific innate defense during systemic candidiasis. <i>J Infect Dis.</i> 2014. V.209(1). P.109-19. doi: 10.1093/infdis/jit413.
39	Pappas P.G., Lionakis, M.S., Arendrup M.C., Ostrosky-Zeichner L., Kullberg B.J. Invasive candidiasis. <i>Nature Rev. Dis. Primers.</i> 2018. V.4. P.1–20. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
40	Peroumal D., Sahu, S.R., Kumari P., Utkalaja B., Acharya N. Commensal fungi candida albicans modulates dietary high-fat induced alterations in metabolism, immunity, and gut microbiota. <i>bioRxiv.</i> 2022. V.22. P.1-47. [Google Scholar] [CrossRef]
41	Phan QT., Myers CL., Fu Y., Sheppard DC., Yeaman MR., Welch WH., Ibrahim AS., Edwards JE Jr., Filler SG. Als3 is a <i>Candida albicans</i> invasin that binds to cadherins and induces endocytosis by host cells. <i>PLoS Biol.</i> 2007. V.5(3). P.e64. doi: 10.1371/journal.pbio.0050064.
42	Piccione D., Mirabelli S., Minto N., Bouklas T. Difficult but not impossible: In search of an anti- <i>Candida</i> vaccine. <i>Curr. Trop. Med. Rep.</i> 2019.V.15. P.42–49. [Google Scholar] [CrossRef]
43	Qadri H., Shah A. H., Alkhanani M., Almilaibary A., Mir M.A. Immunotherapies against human bacterial and fungal infectious diseases: A review. <i>Front. Med. (Lausanne)</i> 2023. V.10. doi: 10.3389/fmed.2023.1135541
44	Richardson J. P., Moyes D. L. Adaptive immune responses to <i>Candida albicans</i> infection. 2015. V.6 (4). P. 327–337. doi: 10.1080/21505594.2015.1004977

45	Sahu S.R., Bose S., Singh M., Kumari P., Dutta A., Utkalaja B.G., Patel S.K., Acharya N. Vaccines against candidiasis: Status, challenges and emerging opportunity. <i>Front. Cell. Infect. Microbiol.</i> 2022. V.12. P.1002-06. [Google Scholar] [CrossRef]
46	Saville S.P., Lazzell A.L., Chaturvedi A.K., Monteagudo C., Lopez-Ribot J.L. Efficacy of a genetically engineered <i>Candida albicans</i> tet-NRG1 strain as an experimental live attenuated vaccine against hematogenously disseminated candidiasis. <i>Clin. Vaccine Immunol.</i> 2009. V.16. P.430–432. [Google Scholar] [CrossRef]
47	Schmidt C.S., White C.J., Ibrahim A.S., Filler S.G., Fu Y., Yeaman M.R., Edwards J.E., Jr. Hennessey J.P. NDV-3, a recombinant alum-adjuvanted vaccine for <i>Candida</i> and <i>Staphylococcus aureus</i> , is safe and immunogenic in healthy adults. <i>Vaccine.</i> 2012.V.30. P.7594–7600. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
48	Shen H., Yu Y., Chen S.M., Sun J.J., Fang W., Guo S.Y., Hou W.T., Qiu X.R., Zhang Y., Chen Y.L., Wang YD, Hu XY, Lu L, Jiang YY, Zou Z, An MM. Dectin-1 facilitates IL-18 production for the generation of protective antibodies against <i>Candida albicans</i> . <i>Front. Microbiol.</i> 2020. V.11. P.1648. [Google Scholar] [CrossRef]
49	Shibasaki S., Karasaki M., Tafuku S., Aoki W., Sewaki T., Ueda M. Oral Immunization Against Candidiasis Using <i>Lactobacillus casei</i> Displaying Enolase 1 from <i>Candida albicans</i> . <i>Sci. Pharm.</i> 2014. V.82. P.697–708. [Google Scholar] [CrossRef]
50	Tso G.H.W., Reales-Calderon J.A., Pavelka N. The Elusive Anti-Candida Vaccine: Lessons from the Past and Opportunities for the Future. <i>Front. Immunol.</i> 2018. V.9. P.897. [Google Scholar] [CrossRef]

51	Vilanova M., Teixeira L., Caramalho I., Torrado E., Marques A., Madureira P., Ribeiro A., Ferreira P., Gama M., Demengeot J. Protection against systemic candidiasis in mice immunized with secreted aspartic proteinase 2. <i>Immunology</i> . 2004. V.111. P.334–342. [Google Scholar] [CrossRef]
52	Voigt J, Hünninger K, Bouzani M, Jacobsen ID, Barz D, Hube B, Löffler J, Kurzai O. Human natural killer cells acting as phagocytes against <i>Candida albicans</i> and mounting an inflammatory response that modulates neutrophil antifungal activity. <i>J Infect Dis</i> . 2014. V.209(4). P.616-26. doi: 10.1093/infdis/jit574.
53	Wang X.J., Sui X., Yan L., Wang Y., Cao Y.B., Jiang Y.Y. Vaccines in the treatment of invasive candidiasis. <i>Virulence</i> . 2015. V.6. P.309–315. [Google Scholar] [CrossRef]
54	World Health Organization (WHO) Report. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. Oct 25, 2022. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241 .
55	Wuthrich M., Wang H., Li M., Lerksuthirat T., Hardison S. E., Brown G. D., et al.. <i>Fonsecaea pedrosoi</i> -induced Th17-cell differentiation in mice is fostered by dectin-2 and suppressed by mincle recognition. <i>Eur. J. Immunol</i> . 2015. V.45. P.2542–2552. doi: 10.1002/eji.201545591
56	Xin H. Active immunizations with peptide-DC vaccines and passive transfer with antibodies protect neutropenic mice against disseminated candidiasis. <i>Vaccine</i> . 2016. V.34 (2). P.245–251. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.11.035
57	Xin H., Glee P., Adams A., Mohiuddin F., Eberle K. Design of a mimotope-peptide based double epitope vaccine against disseminated candidiasis. <i>Vaccine</i> 2019. V.37. P.2430–2438. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]