Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet
2025, vol. 15, no. 1, pp. 27–36

Инфекция и иммунитет
2025, Т. 15, № 1, с. 27–36

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

С.Н. Хостелиди[1], Н.Б. Серебряная[1,2,3]

[1] *ФБГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия*
[2] *ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия*
[3] *ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия*

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 гг. 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 адъюванта. 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 использованием 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 в недалеком будущем.

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

Адрес для переписки:
Хостелиди Софья Николаевна
194291, Россия, Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, 1/28, ФБГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова.
Тел.: 8 (812) 303-50-00; 8 951 674-67-91 (моб.).
E-mail: Sofya.Khostelidi@szgmu.ru; sofianic@mail.ru

Contacts:
Sofia N. Khostelidi
194291, Russian Federation, St. Petersburg, Santiago-de-Cuba str., 1/28, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University.
Phone: +7 (812) 303-50-00; +7 951 674-67-91 (mobile).
E-mail: Sofya.Khostelidi@szgmu.ru; sofianic@mail.ru

Для цитирования:
Хостелиди С.Н., Серебряная Н.Б. Иммунотерапия инфекций, вызванных Candida spp.: миф или реальность? // Инфекция и иммунитет. 2025. Т. 15, № 1. С. 27–36. doi: 10.15789/2220-7619-IOC-17696

Citation:
Khostelidi S.N., Serebryanaya N.B. Immunotherapy of Candida spp.-caused infections: myth or reality? // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2025, vol. 15, no. 1, pp. 27–36. doi: 10.15789/2220-7619-IOC-17696

© Хостелиди С.Н., Серебряная Н.Б., 2025

DOI: http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-IOC-17696

Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution 4.0
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

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

Khostelidi S.N.[a], Serebryanaya N.B.[a,b,c]

[a] *North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation*
[b] *Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation*
[c] *St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation*

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.

Key words: *Candida spp., vaccine, invasive mycosis, immunotherapy, candidiasis, superficial candidiasis, antifungal vaccine.*

Введение

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

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

Основным возбудителем поверхностного и инвазивного кандидоза до настоящего времени является *Candida albicans*, однако в структуре этиологического спектра заболевания в последние годы увеличивается число не-albicans видов, таких как *Candida glabrata, Candida parapsilosis, Candida tropicalis, Candida krusei* и др. [6]. Более того, появление нового вида *Candida auris*, обладающего резистентностью ко многим антимикотикам, стало значимой проблемой в системе здравоохранения [7, 8]. Инвазивные и поверхностные микозы в целом поддаются лечению антифунгальными препаратами. Однако развитие инвазивного кандидоза на фоне сохранения и прогрессирования фоновых иммуно-

супрессивных состояний, утяжеляющих состояния пациентов, невозможность замены инвазивных устройств, связаны с необходимостью использования комбинации дорогостоящих препаратов и повышением токсичности антимикотической терапии. Такие ситуации наглядно демонстрируют необходимость поиска новых подходов к лечению, в частности иммунотерапии. При поверхностных микозах подключение иммунотерапии также целесообразно, поскольку эти формы инфекции связаны с нарушением работы факторов местной защиты.

Цель исследования: проведение анализа опубликованных данных для определения возможности применения иммунотерапии, ее эффективности и безопасности при инфекциях, вызванных *Candida* spp.

Материалы и методы

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

Candida spp. и механизмы иммунного ответа

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

Иммунная система человека реагирует на *Candida* spp. посредством механизмов врожденного и адаптивного иммунного ответа [10]. Механизмы врожденного иммунного ответа подразумевают физические и химические барьеры эпителия кожи и слизистых оболочек полости рта, верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и урогенитального тракт [11]. При грибковой инфекции патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP) *C. albicans* распознаются паттерн-распознающими рецепторами (PRR), такими как лектиновые и Toll-подобные рецепторы (TLR), которые запускают продукцию медиаторов воспаления, привлекая и активируя фагоцитирующие клетки. Элементы грибов *Candida* spp. захватываются и подвергаются фагоцитозу резидентными макрофагами, дендритными клетками (ДК) и полиморфноядерными нейтрофилами. При контакте с *Candida* spp. макрофаги и нейтрофилы высвобождают антимикробные пептиды, воспалительные цитокины и хемокины. Сразу после возникновения инфекции макрофаги могут фагоцитировать и разрушать дрожжевые клетки, снижая грибковую нагрузку, а далее, на ранних стадиях инфекции, моноциты более эффективны, чем макрофаги или дендритные клетки [12]. Основную роль в уничтожении микромицетов играют нейтрофилы: они могут образовывать нейтрофильные внеклеточные ловушки (NET), которые захватывают *C. albicans* [13]. Кроме того, нейтрофилы предотвращают переход бластопоров *C. albicans* в гифы [14, 15]. Показано, что нейтропения является значимым фактором риска инвазивных грибковых инфекций. Другими клетками врожденного иммунитета, участвующими в иммунном ответе, являются натуральные киллеры, которые разрушают клеточную стенку грибов и вызывают их гибель, секретируя цитотоксические молекулы (перфорины и гранзимы) [16]. Также эффективным механизмом иммунной защиты является система комплемента. При активации комплемента создаются опсонины, стимулирующие фагоцитоз, и анафилатоксины (C3a, C4a и C5a), ответственные за хемоаттракцию и активацию иммунных клеток [17]. Таким образом, механизмы врожденного иммунного ответа играют основную роль в инициировании защиты от грибковых инфекций [18]. Контроль над нейтрофилами и моноцитами осуществляют лимфоциты адаптивного иммунитета, тут важная роль принадлежит их субпопуляциям Th17, Th1 и Treg [19]. Th1 активируют цитотоксическую активность моноцитов/макрофагов и $CD8^+$ лимфоцитов, секретируя цитокины (в основном, IFNγ и TNFα). Также они способствуют синтезу высокоаффинных IgG-антител B-лимфоцитами. Такие антитела нейтрализуют белки микромицетов, блокируют закрепление грибов на клетках макроорганизма, препятствуют образованию биопленок, ингибируют образование ростовых трубок, тем самым ограничивая грибковую нагрузку (рис., II обложка) [20].

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

При нарушении механизмов, сдерживающих инфекцию, активируются факторы патогенности микромицетов, усиливается их способность к адгезии и инвазии в ткани. Адгезия дрожжевых клеток к поверхности эпителия происходит с помощью белков Als1–7, Als9, hwp1 [23], Eap1 [24] и Pga1 [25]. Семейство генов Als кодирует восемь белков клеточной стенки (Als1–7 и Als9). Als3 представляет собой поверхностный белок, обнаруженный в гифах *C. albicans*, который опосредует прикрепление дрожжевых клеток к эндотелиальным и эпителиальным клеткам, а также к белкам внеклеточного матрикса [27]. Als3 играет ключевую роль не только при эндоцитозе, но и в активном проникновении в ткани [28], и считается многообещающей мишенью для иммунотерапии [27]. Распространенные условно-патогенные штаммы дрожжей также экспрессируют гены, кодирующие транспортеры, липазы и олигопептиды [26]. В отличии от них, высокопатогенные штаммы активнее экспрессируют гены, связанные с ростом грибов, образованием мицелия и биопленки. Продукты этих генов также рассматриваются как потенциальные мишени для иммуннотерапии кандидоза.

Экспериментальные препараты для иммунотерапии

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

Первые попытки создать иммунопрапараты против кандидоза, были связаны с разработкой вакцин. Исторически живые аттенуированные вакцины были ориентированы на вирусы, первые попытки создания такой вакцины в отношении дрожжеподобных микромицетов были предприняты в 1986 г. [30, 31, 32]. Живая аттенуированная вакцина формируется на основе ослабленного патогена, который не вызывает заболевания у здорового человека, но достаточно иммуногенен для того, чтобы вызвать стойкий иммунный ответ. Впервые Bistoni F. и соавт. заявили о создании такой вакцины на основе модифицированного штамма *C. albicans* PCA-2, устойчивого к каспофунгину. При введении этой вакцины мышам наблюдали увеличение числа полиморфноядерных лейкоцитов с высокой противогрибковой активностью в периферической крови. Из этого был сделан вывод, что вакцинация на основе PCA-2 должна обеспечить защиту при контакте с патогеном [33]. Однако дальнейшие исследования этого не подтвердили.

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

Другой экспериментальный подход к созданию живой аттенуированной вакцины был основан на использовании генетически модифицированных вакцинных штаммов *C. albicans*. Saville S. и соавт. в 2009 г. создали штамм tet-NRG1 *C. albicans*, в котором репрессор филаментации гриба NRG1 может сверхэкспрессироваться в присутствие доксициклина, а при отсутствии доксициклина в питательной среде в процессе культивирования экспрессия NRG1 снижалась. Было показано, что введение препаратов на основе данного штамма повышает выживаемость мышей при инфицировании летальной дозой *C. albicans* [35]. Аналогичным образом, были созданы различные аттенуированные штаммы *C. albicans* (например, RML2U) способные активировать иммунный ответ в модели инвазивного кандидоза [36].

Поиски в этом направлении продолжаются. Так Shen H. и соавт. (2020) обнаружили, что мутантный штамм *C. albicans* GPI7, является авирулентным и содержит в своей структуре «обнаженный» β-(1,3)-глюкан клеточной стенки, что

способствует активации синтеза антител. В эксперименте аттенуированный штамм *C. albicans* GPI7 эффективно защищал мышей от диссеминированного инвазивного кандидоза [37].

Для повышения безопасности биопрепаратов у людей с ослабленным иммунитетом была исследована возможность переноса разрозненных антигенов *Candida* на непатогенных грибах *Saccharomyces cerevisiae* в качестве вектора. Безопасность и активность *Saccharomyces cerevisiae*, подтверждается тем, что их используют в качестве адъюванта при изготовлении вакцин против таких патогенов, как вирус лихорадки Денге, SARS-CoV-2, H5N1, *Helicobacter pylori, Toxoplasma gondii* и т. д. Доклинические данные показали, что в ответ на вакцины на основе *S. cerevisiae* активируются ДК и $CD4^+$ Т-клетки, а также происходит перекрестное праймирование $CD8^+$ Т-клеток. Однако сохраняются проблемы с клиническим применением этих разработок, так как пока вакцины недостаточно стабильны и специфичны, а также не изучена безопасность их применения у лиц с ослабленным иммунитетом [38]. Ключевые факторы, препятствующие клиническому успеху перечисленных экспериментальных препаратов, связаны с тем, что в некоторых исследованиях не наблюдали значимых преимуществ по сравнению с плацебо. Кроме того, показаны случаи реверсии авирулентных аттенуированных штаммов в вирулентные, а также имеется опасение, что активированный иммунный ответ может бесконтрольно развиваться и приводить к чрезмерным реакциям у иммунокомпрометированных больных [39].

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

Создание вакцин на основе рекомбинантных белков является гораздо более безопасной альтернативой живым вакцинам из-за отсутствия инфекционных агентов в их составе [40]. Учитывая обширное антигенное и генетическое разнообразие *C. albicans*, наиболее эффективный подход к разработке иммунотерапии может включать одновременное воздействие на несколько несвязанных антигенов. Действительно, в эксперименте вакцины, содержащие рекомбинантные белки Als1p и Als3p, отдельно или в сочетании с различными адъювантами, продемонстрировали значительный иммуногенный потенциал. Так Ibrahim A.S и соавт. показали, что введение мышам рекомбинантных N-Als1 (rAls1p-N) предотвращало развитие тяжелого инвазивного кандидоза с летальным исходом у 50—57% животных [41]. В другом эксперименте в ходе доклинических испытаний препарата NDV-3A на основе rAls3p-N также был показан положительный эффект. NDV-3 состоит из рекомбинантного белка Als3p с алюминиевыми квасцами в качестве адъюванта. Применения препарата приводило к ингибированию адгезии микромицетов к эпителиальным/эндотелиальным клеткам. Препарат NDV-3 продемонстрировал значительную иммуногенность, вызывая эффективный ответ B- и T-клеток на мышиной модели, тем самым успешно предотвращая как поверхностный, так и инвазивный кандидоз у мышей [42]. Кроме того, были проведены клинические исследования фазы I, включавшие контрольную группу и 40 здоровых взрослых людей, получивших одну дозу NDV-3, содержащую 30 или 300 мкг белка Als3p. В ходе I фазы клинических испытаний было обнаружено, что вакцина NDV-3 безопасна и эффективна. Основной эффект связали с активацией пролиферации специфических Т-клеток, которые продуцируют цитокины IFNγ и IL-17A, а также повышают уровни общего IgG и IgA1 против Als3p [43]. В ходе дальнейших исследований было показано, что препарат работает и в биопленках, препятствуя адгезии дрожжеподобных грибов [42].

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

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

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

Аналогично, белок клеточной стенки rHyr1-N при подкожном введении с адъювантом Фрейнда, либо с гидроксидом алюминия продемонстрировал клинически значимую эффективность против *C. albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis* и *C. tropicis* у иммунокомпетентных мышей в экспериментальной модели кандидемии [49]. В настоящее время эта группа препаратов представляет значительный клинический интерес.

Конъюгированные иммунопрепараты

Многообещающим направлением является разработка конъюгированных вакцин, в которых слияние более слабых антигенов (обычно полисахаридов клеточной стенки) с иммуногенными белками в качестве носителей приводит к формированию иммуногенов, способных вызывать стойкий иммунный ответ. Конъюгация маннозосодержащих углеводов клеточной стенки микромицетов (в том числе *C. albicans*) с антигенными пептидами усиливает презентацию антигена, создавая эффективные синтетические гликопептидные молекулы. Такие конъюгаты позволяют полисахаридам стимулировать В-клетки, способствуя Т-независимым иммунным реакциям, а также создают условия для представления Т-клеткам полисахаридных антигенов, связанных с пептидами [50]. Несколько видов *Candida* экспрессируют гликановую структуру β-(Man)3, которая может использоваться в сочетании с различными носителями и адъювантами [50]. В эксперименте Xin H. и соавт. (2019) использовали вакцину на основе пептидных молекул, обладающих структурной гомологией с эпитопом гликана β-(Man)3. Чтобы усилить иммунный ответ и повысить эффективность препарата, антиген соединили со столбнячным анатоксином (TT) с образованием конъюгата (Man)3-Fba-TT. В результате вакцинации вовлекались иммунологические механизмы, аналогичные защитному действию при внедрении микромицетов в ткани, — активация нейтрофилов, активация системы комплемента и синтез антител изотипа IgG3, что указывает на формирование механизмов иммунологической памяти [51].

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

Иммунопрепараты на основе инактивированных *C. albicans*

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

Продолжаются попытки создать комбинированные препараты, направленные на борьбу с рецидивирующими как бактериальными, так и грибковыми инфекциями мочеполовых путей. Так, было опробовано сочетание сублингвальной инактивированной поливалентной бактериальной вакцины MV140 (Uromune, созданной на основе бактерий, вызывающих большинство инфекций мочеполовых путей у европейских пациентов: 75% грамотрицательных бактерий (25% *Escherichia coli*, 25% *Proteus vulgaris* и 25% *Klebsiella pneumoniae*) и 25% грамположительных бактерий *(Enterococcus faecalis)* и сублингвального препарата инактивированной *Candida albicans* V132 в равной пропорции [54]. Пилотное исследование показало, что сублингвальное введение V132 в значительной степени предотвращает рецидивы кандидоза, обеспечивая дополнительную защиту от инфекций мочеполовых путей при 50% концентрации в сочетании с MV140 в составе комплексной вакцины. Также результаты показали, что мыши, иммунизированные данным комплексом, продемонстрировали усиленную продукцию IgG и IgA против *C. albicans*, по сравнению с мышами, иммунизированные только V132, что позволило предположить, что MV140 может усилить способность V132 вызывать гуморальные реакции. Исследование иммуногенных свойств комбинации вакцин MV140/V132 показало эффективную стимуляцию ДК, индукцию Т-клеток, продуцирующих IFNγ и IL-17A, а также регуляторных $FOXP3^+$ Treg-клеток. Показано также, что комбинация вакцин MV140/V132 запускает эпигенетическое перепрограммирование ДК человека, способствуя индукции тренированного иммунитета. Однако то, как комбинация V132 и MV140 может регулировать функцию мукозальных ДК и стимулировать их способность инициировать адаптивные иммунные реакции на молекулярном уровне, все еще недостаточно изучено. Сложность достижения комплексной защиты связана с трудностью определения оптимальных концентраций вакцинных антигенов, а также баланса между их иммуногенно-

стью и токсичностью. Для внедрения в клиническую практику такого вакцинного комплекса необходимы дальнейшие доклинические и клинические исследования, направленные на изучение задействованных механизмов.

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

Другие возможности иммунотерапии кандидоза

Продолжающийся поиск антигенов для стимуляции иммунного ответа посредством протеомного анализа открывает перспективы дальнейшего поиска препаратов для лечения кандидоза [55]. Значительные успехи были достигнуты при изучении антигена Eno1p *C. albicans*. Введение белка Enop1 мышам приводило к повышению уровня антител против Eno1p, которые защищали от инфекции *C. albicans* до 60% мышей [56]. В качестве адъювантов при иммунизации использовали наночастицы серебра и золота. Заметным результатом вакцинации было повышение системных уровней IFNγ, что указывает на полезную активацию фагоцитов для элиминации клеток дрожжей при отсутствии каких-либо аллергенных реакций [55]. Таким образом, использование антигенов *C. albicans* с наночастицами серебра и золота является возможным методом повышения противогрибкового иммунитета.

Грибы обладают уникальной способностью проявлять морфологическую и фенотипическую пластичность [57]. *C. albicans* способны обратимо преобразовываться из дрожжевой в псевдомицелиальную и мицелиальную формы. Одноклеточные дрожжи *C. albicans* обычно считаются безвредными колонизаторами. Однако их трансформация в мицелиальную форму связана с усилением адгезии и появлением инвазивности, усиливающих их патогенность. Другие белки, специфичные для гифа, или ассоциированные с ними, такие как Hyr1, Hwp2, Plb5 и Sod5, также были предложены в качестве потенциальных мишеней для иммунотерапии [58], поскольку при этом минимизируется воздействие на нормальные формы комменсальных дрожжей и нормальную микробиоту [59, 60]. Представляется, что мультивалентные препараты, способные формировать иммунные реакции против различных штаммов или серотипов одного и того же патогена, могут обеспечить более комплексную и адаптируемую стратегию распознавания и блокирования антигенов и факторов вирулентности, распространенных в разных органах и в разное время [59].

Заключение

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

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

NDV-3A — первый препарат, доказавший эффективность в доклинических испытаниях. Во время исследования фазы 1 NDV-3A у вакцинированных выявили повышенные титры специфических антител и усиление продукции цитокинов, в клиническом исследовании в фазе 1b/2a NDV-3A при рецидивирующем кандидозном вульвовагините. У пролеченных пациенток (женщин в возрасте до 40 лет) наблюдали снижение числа эпизодов кандидозного вульвовагинита в течение 12 месяцев после вакцинации [43]. Однако в некоторых случаях терапевтические дозы усугубляли заболевание из-за чрезмерно выраженной воспалительной реакции.

Поиски мишеней для иммунотерапии продолжаются, для чего проводятся многочисленные исследования, направленные на более глубокое понимание механизмов взаимодействия *C. albicans* с макроорганизмом «хозяина». На этапе доклинических исследований необходимо тщательное изучение препаратов

на различных животных моделях, обладающих различными особенностями иммунного статуса. На следующих этапах клинических испытаний требуется отработать режимы дозирования с учетом профиля безопасности, фармакокинетики и терапевтического эффекта. Необходимость соответствия всем этим критериям в совокупности определяет сложность создания иммунологических препаратов для лечения инфекций, вызванных *Candida* spp., однако принципиальная возможность их создания представляется весьма вероятной.

Список литературы/References

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. *Problemy meditsinskoi mikologii = Problems of Medical Mycology, 2021, vol. 23, no. 3, pp. 38–45. (In Russ.)*]
2. Козлова О.П., Шаталова М.В., Сандгартен Л.М., Шадривова 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. Candida auris-ассоциированные инфекции у больных COVID-19 // Проблемы медицинской микологии. 2023. Т. 25, № 2. С. 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., Oganesyan E.G., Borzova Yu.V., Vasilyeva N.V., Klimko N.N. Candida auris-associated infections in patients with COVID-19. *Problemy meditsinskoi mikologii = Problems of Medical Mycology, 2023, vol. 25, no. 2, pp. 32–38. (In Russ.)*] *doi: 10.24412/1999-6780-2023-2-32-38*
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 Candida albicans infections. *J. Drug Deliv. Sci. Technol., 2022, vol. 68: 102862.*
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 Candida dubliniensis using immunoinformatics. *Vaccines, 2023, vol. 11: 364.*
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 Candida auris. *Virulence, 2022, vol. 13, no. 1, pp. 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 C. albicans colonization of jugular vein catheters in mice. *Sci. Rep., 2019, vol. 9: 6194.*
7. Bistoni F., Vecchiarelli A., Cenci E., Puccetti P., Marconi P., Cassone A. Evidence for macrophage-mediated protection against lethal Candida albicans infection. *Infect. Immun., 1986, vol. 51, pp. 668–674.*
8. Butler G., Rasmussen M.D., Lin M.F., Santos M.A., Sakthikumar S., Munro C.A., Rheinbay E., Grabherr M., Forche A., Reedy J.L., Agrafioti I., Arnaud M.B., Bates S., Brown A.J., Brunke S., Costanzo M.C., Fitzpatrick D.A., de Groot P.W., Harris D., Hoyer L.L., Hube B., Klis F.M., Kodira C., Lennard N., Logue M.E., Martin R., Neiman A.M., Nikolaou E., Quail M.A., Quinn J., Santos M.C., Schmitzberger F.F., Sherlock G., Shah P., Silverstein K.A., Skrzypek M.S., Soll D., Staggs R., Stansfield I., Stumpf M.P., Sudbery P.E., Srikantha T., Zeng Q., Berman J., Berriman M., Heitman J., Gow N.A., Lorenz M.C., Birren B.W., Kellis M., Cuomo C.A. Evolution of pathogenicity and sexual reproduction in eight Candida genomes. *Nature, 2009, vol. 459, no. 7247, pp. 657–662. 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 candida albicans and a novel mucosal adjuvant, LT(R192G), against systemic candidiasis. *Infect. Immun., 1999, vol. 67, pp. 826–833.*
10. Cassone A., Cauda R. Candida and candidiasis in HIV-infected patients: where commensalism, opportunistic behavior and frank pathogenicity lose their borders. *AIDS, 2011, vol. 26, no. 12, pp. 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. *Nat. Rev. Microbiol., 2007, vol. 5, pp. 13–28.*
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. *Infect. Immun., 2002, vol. 70, pp. 2725–2729.*
13. Denning D.W. Global incidence and mortality of severe fungal disease — author's reply. *Lancet Infect. Dis., 2024, vol. 24, no. 5: e269. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00103-8*
14. Feng Z., Lu H., Jiang Y. Promising immunotherapeutic targets for treating candidiasis. *Front. Cell Infect. Microbiol., 2024, vol. 14: 1339501. doi: 10.3389/fcimb.2024.1339501*
15. Fernández-Arenas E., Molero G., Nombela C., Diez-Orejas R., Gil C. Low virulent strains of Candida albicans: unravelling the antigens for a future vaccine. *Proteomics, 2004, vol. 4, pp. 3007–3020.*
16. Fungal Disease Frequency. Gaffi — Global Action For Fungal Infections. *URL: https://gaffi.org/why/fungal-disease-frequency*
17. Harpf V., Rambach G., Würzner R., Lass-Flörl C., Speth C. Candida and complement: new aspects in an old battle. *Front. Immunol., 2014, vol. 11: 1471. doi: 10.3389/fimmu.2020.01471*
18. Hashash R., Younes S., Bahnan W., El Koussa J., Maalouf K., Dimassi H.I., Khalaf R.A. Characterisation of Pga1, a putative Candida albicans cell wall protein necessary for proper adhesion and biofilm formation. *Mycoses, 2011, vol. 54, no. 6, pp. 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. *Microbiol Spectr., 2017, vol. 5, no. 4. doi: 10.1128/microbiolspec.FUNK-0052-2016*

20. Hoyer L.L., Cota E. Candida albicans agglutinin-like sequence (Als) family vignettes: a review of als protein structure and function. *Front. Microbiol., 2016, vol. 7: 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. *Infect. Immun., 2006, vol. 74, pp. 3039–3304.*
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., Oganesyan E., Vasilyeva N., Klimko N. Working group. invasive candidiasis in adult patients with COVID-19: results of a multicenter study in St. Petersburg, Russia. *J. Fungi (Basel), 2023, vol. 9, no. 9: 927. doi: 10.3390/jof9090927*
23. Lancaster K.Z., Pfeiffer J.K. Mechanisms controlling virulence thresholds of mixed viral populations. *J. Virol., 2011, vol. 85, pp. 9778–9788.*
24. Leibovitch E.C., Jacobson S. Vaccinations for neuroinfectious disease: a global health priority. *Neurotherapeutics, 2016, vol. 13, pp. 562–570.*
25. Li F., Svarovsky M.J., Karlsson A.J., Wagner J.P., Marchillo K., Oshel P., Andes D., Palecek S.P. Eap1p, an adhesin that mediates Candida albicans biofilm formation in vitro and in vivo. *Eukaryot. Cell, 2017, vol. 6, pp. 931–939. doi: 10.1128/EC.00049-07*
26. Lionakis M.S. New insights into innate immune control of systemic candidiasis. *Med. Mycol., 2014, vol. 52, no. 6, pp. 555–564. doi: 10.1093/mmy/myu029*
27. Lionakis M.S., Netea M.G. Candida and host determinants of susceptibility to invasive candidiasis. *PLoS Pathog., 2013, vol. 9, no. 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. *Adv. Drug Delivery Rev., 2023, vol. 199, pp. 1149–1160. 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. *PLoS One, 2011, vol. 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 Candida albicans V132 as a potential novel trained immunity-based vaccine for genitourinary tract infections. *Front. Immunol., 2020, vol. 11, pp. 6122–6129.*
31. Martinez M., Clemons K.V., Stevens D.A. Heat-killed yeast as a pan-fungal vaccine. *Methods Mol. Biol., 2017, vol. 1625, pp. 23–30.*
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. *Antimicrob. Agents Chemother., 2003, vol. 47, pp. 2208–2216.*
33. Mayer F.L., Wilson D., Hube B. Candida albicans pathogenicity mechanisms. *Virulence, 2013, vol. 4, no. 2, pp. 119–128. doi: 10.4161/viru.22913*
34. Medici N.P., Del Poeta M. New insights on the development of fungal vaccines: from immunity to recent challenges. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 2015, vol. 110, no. 8, pp. 966–973. doi: 10.1590/0074-02760150335*
35. Mora C., Tittensor D.P., Adl S., Simpson A.G., Worm B. How many species are there on Earth and in the ocean? *PLoS Biol., 2011, vol. 9, no. 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. *BioMed. Pharmacother., 2019, vol. 109, pp. 333–344. doi: 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. *BioMed. Pharmacother., 2019, vol. 110, pp. 857–868. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.009*
38. Ngo L.Y., Kasahara S., Kumasaka D.K., Knoblaugh S.E., Jhingran A., Hohl T.M. Inflammatory monocytes mediate early and organ-specific innate defense during systemic candidiasis. *J. Infect. Dis., 2014, vol. 209, no. 1, pp. 109–119. doi: 10.1093/infdis/jit413*
39. Pappas P.G., Lionakis M.S., Arendrup M.C., Ostrosky-Zeichner L., Kullberg B.J. Invasive candidiasis. *Nature Rev. Dis. Primers, 2018, vol. 4, pp. 1–20.*
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. *bioRxiv, 2022, vol. 22, pp. 1–47.*
41. Phan Q.T., Myers C.L., Fu Y., Sheppard D.C., Yeaman M.R., Welch W.H., Ibrahim A.S., Edwards J.E. Jr., Filler S.G. Als3 is a Candida albicans invasin that binds to cadherins and induces endocytosis by host cells. *PLoS Biol., 2007, vol. 5, no. 3: 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-Candida vaccine. *Curr. Trop. Med. Rep., 2019, vol. 15, pp. 42–49.*
43. Qadri H., Shah A.H., Alkhanani M., Almilaibary A., Mir M.A. Immunotherapies against human bacterial and fungal infectious diseases: a review. *Front. Med. (Lausanne), 2023, vol. 10: 10:1135541. doi: 10.3389/fmed.2023.1135541*
44. Richardson J.P., Moyes D.L. Adaptive immune responses to Candida albicans infection. *Virulence, 2015, vol. 6, no. 4, pp. 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. *Front. Cell. Infect. Microbiol., 2022, vol. 12, pp. 1002–1006.*
46. Saville S.P., Lazzell A.L., Chaturvedi A.K., Monteagudo C., Lopez-Ribot J.L. Efficacy of a genetically engineered Candida albicans tet-NRG1 strain as an experimental live attenuated vaccine against hematogenously disseminated candidiasis. *Clin. Vaccine Immunol., 2009, vol. 16, pp. 430–432.*
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 Candida and Staphylococcus aureus, is safe and immunogenic in healthy adults. *Vaccine, 2012, vol. 30, pp. 7594–7600.*
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 Y.D., Hu X.Y., Lu L., Jiang Y.Y., Zou Z., An M.M. Dectin-1 facilitates IL-18 production for the generation of protective antibodies against Candida albicans. *Front. Microbiol., 2020, vol. 11: 1648.*

49. Shibasaki S., Karasaki M., Tafuku S., Aoki W., Sewaki T., Ueda M. Oral immunization against candidiasis using Lactobacillus casei displaying enolase 1 from Candida albicans. *Sci. Pharm., 2014, vol. 82, pp. 697–708.*
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. *Front. Immunol., 2018, vol. 9: 897.*
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. *Immunology, 2004, vol. 111, pp. 334–342.*
52. Voigt J., Hünniger K., Bouzani M., Jacobsen I.D., Barz D., Hube B., Löffler J., Kurzai O. Human natural killer cells acting as phagocytes against Candida albicans and mounting an inflammatory response that modulates neutrophil antifungal activity. *J. Infect. Dis., 2014, vol. 209, no. 4, pp. 616–626. 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. *Virulence, 2015, vol. 6, pp. 309–315.*
54. World Health Organization (WHO) Report. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. Oct 25, 2022. *URL: https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241*
55. Wüthrich M., Wang H., Li M., Lerksuthirat T., Hardison S.E., Brown G.D., Klein B. Fonsecaea pedrosoi-induced Th17-cell differentiation in mice is fostered by dectin-2 and suppressed by mincle recognition. *Eur. J. Immunol., 2015, vol. 45, pp. 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. *Vaccine, 2016, vol. 34, no. 2, pp. 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. *Vaccine, 2019, vol. 37, pp. 2430–2438.*

Авторы:

Хостелиди С.Н., д.м.н., доцент, доцент кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФБГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;
Серебряная Н.Б., д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; зав. лабораторией общей иммунологии отдела общей патологии и патофизиологии ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры цитологии и гистологии ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Khostelidi S.N., DSc (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Clinical Mycology, Allergology and Immunology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation;
Serebryanaya N.B., DSc (Medicine), Professor, Professor of the Department of Clinical Mycology, Allergology and Immunology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation; Head of the Laboratory of General Immunology, Department of General Pathology and Pathophysiology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation; Professor of the Department of Cytology and Histology, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 24.06.2024
Принята к печати 13.08.2024

Received 24.06.2024
Accepted 13.08.2024

Иллюстрация к статье «Иммунотерапия инфекций, вызванных *Candida* spp.: миф или реальность?» (авторы: С.Н. Хостелиди, Н.Б. Серебряная) (с. 27–36)

Illustration for the article “Immunotherapy of *Candida* spp.-caused infections: myth or reality?” (authors: Khostelidi S.N., Serebryanaya N.B.) (pp. 27–36)

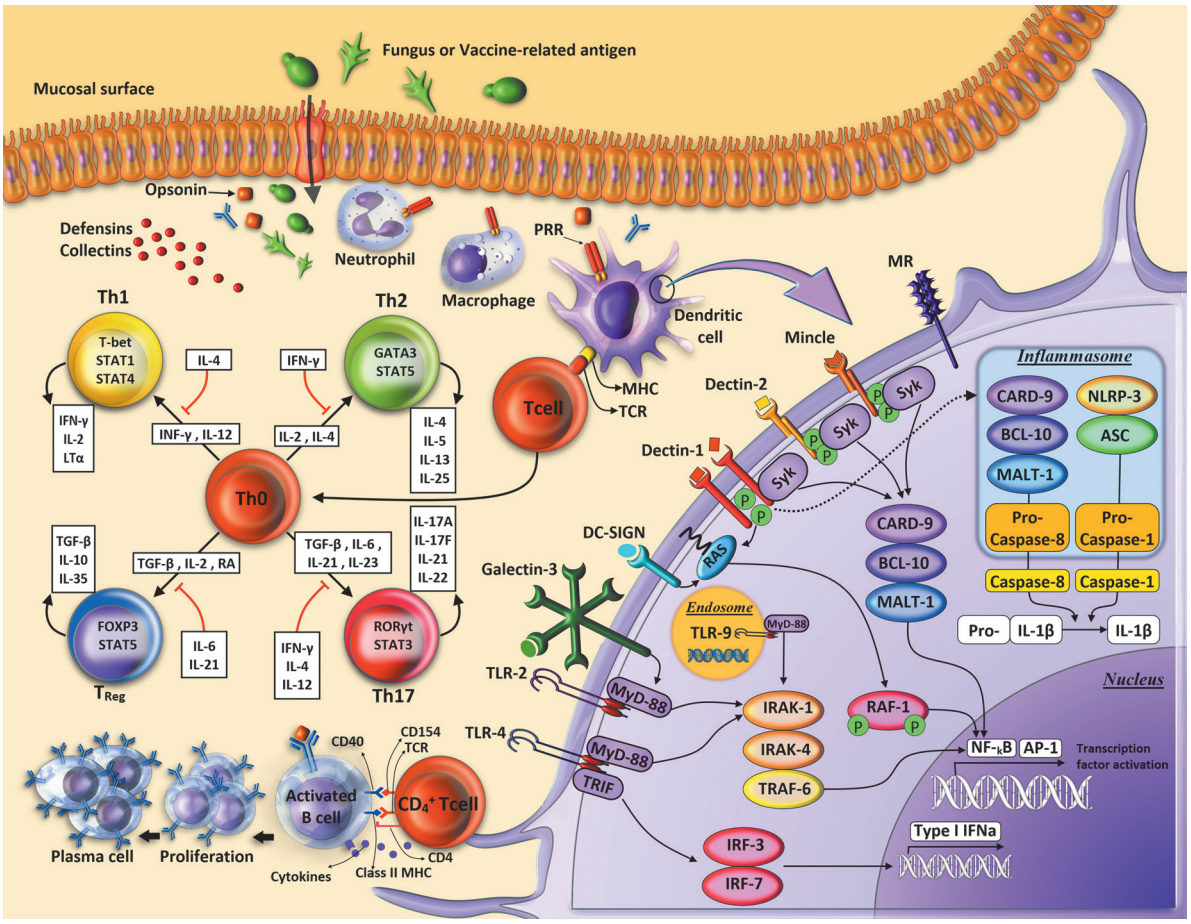

Рисунок 1. Иммунные реакции, индуцированные антигенами *Candida*. Адаптировано из [36]

Figure 1. Immune responses induced by *Candida* antigens. Adapted from [36]

Комментарий. 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 повреждения 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 MHC 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 антитела 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.

Comments. 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.