

УДК 579.61

Карасов Илья Андреевич

студент 3 курса, лечебный факультет.

Научный руководитель: Годовалов А.П., к.м.н.

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А.

Вагнера Минздрава России

Г. Пермь, Российская Федерация

e-mail: imyarek.yozhin@mail.ru

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ГРИБОВ РОДА CANDIDA С ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫМИ КЛЕТКАМИ

Аннотация: В статье рассмотрены основные виды взаимодействия грибов рода *Candida* с клетками иммунной системы, перечислены возможные причины системных кандидозов. В свете актуальности проблемы упомянуты наиболее значимые аспекты эпидемиологии кандидозов, вызовы стоящие перед современной медицинской наукой. Перечислены особенности взаимодействия кандид с макроорганизмом, виды взаимодействия, факторы патогенности, условия, позволяющие грибкам пережить воздействие антифунгальных факторов клеток иммунной системы. Подчеркивается крайняя актуальность изучения иммунологических особенностей микробных заболеваний в целом и кандидозов (как системных, так и локальных) в частности. Представлена теоретическая модель взаимодействия иммунокомпетентных клеток организма человека с грибами рода *Candida*. Отмечается роль типа активации иммунной системы в исходе заболеваний, вызванных кандидами. Обзор составлен на основе литературных данных за авторством отечественных и зарубежных авторов. В списке источников 25 наименований, статьи из журналов, вышедших в разных странах за последние двадцать лет, в том числе и за последние 2-3 года. Выводы обзора сделаны на основе литературных данных и укладываются в современные концепции работы иммунокомпетентных клеток и восприятия заболеваний, вызываемых грибами

Ключевые слова: кандидоз, иммуносупрессия, инвазия, факторы патогенности

Karasov Ilya

3rd year student, medical faculty.

Supervisor: Godovalov A.P, Ph.D

Acad. E.A. Wagner Perm State Medical University

Perm, Russian Federation

e-mail: imyarek.yozhin@mail.ru

PECULIARITIES OF INTERACTION CANDIDA FUNGUS WITH IMMUNOCOMPETENT CELLS

Abstract: The article contains main types of interaction between *Candida* fungus and cells of the immune system. In report mentioned some aspects of epidemiology of candidosis, virulence factors and immunity of the disease. The article lists main challenges before medical science due to problem of *Candida* fungus invasion. The features

of the interaction of *Candida* with a macroorganism, types of interaction, pathogenicity factors, conditions allowing fungi to survive the effect of antifungal factors of immune system cells are listed. It emphasizes the extreme urgency of studying the immunological features of microbial diseases in general and candidiasis (both systemic and local) in particular. A theoretical model of the interaction of immunocompetent cells of the human body with fungi of the genus *Candida* is presented. The role of the type of activation of the immune system in the outcome of diseases caused by candidiasis is noted. The review is compiled on the basis of the literature data on the authorship of domestic and foreign authors. The list of sources includes 25 titles, articles from magazines published in different countries over the past twenty years, including the last 2-3 years. The findings of the review are based on the literature data and fit into modern concepts of the work of immunocompetent cells and the perception of diseases caused by fungi.

Key words: Candidiasis, immunosuppression, invasion, virulence factors

Грибы рода *Candida* являются представителями нормофлоры человеческого организма, заселяя различные его ткани (ротовую полость, кишечник, влагалище, способными вызвать при определенных условиях (иммунодефициты различного генеза) оппортунистические инфекции[8],[26]. По этой причине нельзя поставить диагноз «кандидоз» при обнаружении роста грибов на специальных средах (например, на агаре Сабуро). Это, а так же тот факт, что инфекция приобретает генерализованный характер как оппортунистическая делает кандидоз очень коварным противником лечащего врача. В последнее время установлено, что распространенность поражения микопатогенами напрямую коррелирует с показателями смертности. В настоящее время ежегодно более 1,5 миллионов человек по всему миру умирают от грибковых инфекций, регистрируется более 250 тысяч новых случаев только инвазивных кандидозов. Летальность при этом иногда достигает 50-70%. В случае с иммунокомпроментированными пациентами риск развития системного кандидоза, часто ведущего к смерти, еще выше. Кандидоз составляет до 35% от инфекционных заболеваний человека и до 86% всех микотических патологий[2],[13]. Тяжесть и хронический характер течения заболевания, повсеместная распространенность, разнообразие клинических форм и поражение как поверхностных, так и глубоких тканей, возрастающая устойчивость возбудителя к некоторым антифунгальным препаратам (например, группы азолов) делают изучение взаимодействия кандид с макроорганизмом крайне актуальным[11],[12],[14].

В этой связи представляет интерес взаимодействие грибов рода *Candida* с иммунной системой человека в целом и с различными популяциями иммунокомпетентных клеток в частности. В соответствии с современными представлениями патогенностью по отношению к человеку обладают около 15 видов этого рода (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* и некоторые другие) из более чем 130. Наибольшее значение для эпидемиологии кандидозов имеет *C. albicans*, так как этот вид имеет среди своих сородичей самую выраженную способность к адгезии[2],[7]. Из двух форм взаимодействия с

макроорганизмом – колонизации и инвазии именно вторая приводит к развитию оппортунистических инфекций. В свою очередь, патогенность кандид прямо пропорционально зависит от интенсивности адгезии к тканям эпителия[8].

Примечательно, что адгезия возможна двумя способами – при помощи специфических рецепторов-адгезинов (это белки семейств Als, Hwp1 и Int1), или же при использовании неспецифических физико-химических факторов[15]. Особенность этих белков в том, что они способны фиксировать кандид не только на клетках тканей организма, но и на пластиковых деталях катетеров, эндопротезов, инфузионных и трансфузионных систем. После адгезии происходит инициация реакции иммунной системы на антигены грибов. Из-за колонизации *C. albicans* поверхности эпителия органов ЖКТ в норме иммунокомпетентные клетки имеют опыт взаимодействия с детерминантными группами кандид и их микопатогенами. Поэтому при избыточном росте грибов в макроорганизме и при инвазии в ткани реакция идет как на клеточном(представленном в основном фагоцитами и Т-хелперами) уровне, так и на гуморальном (представленном В-звеном с антителами в авангарде).

Рассмотрим вариант иммунного ответа на инвазию *C. albicans*, при котором первичной будет реакция фагоцитов (как со стороны нейтрофилов, так и со стороны макрофагов, исходом фагоцитоза которых будет в том числе и презентация антигена).

Микрофаги инактивируют микопатогены двумя способами: фагоцитозом комплексов грибов с опсонинами или специфическими антителами, и образованием внеклеточных нейтрофильных ловушек (стимуляция образования грибами рода *Candida* показана в экспериментах *in vitro*)[1]. Из иммунокомпетентных клеток напрямую с кандидами благодаря наличию у последних РАРМР – маннана, бета-глюкана и хитина взаимодействуют макрофаги. Рецепция осуществляется путем взаимодействия TLR4, TLR2 и Dectin-1 с вышеперечисленными лигандами[2],[19]. Наличие манната так же обуславливает активацию системы комплемента по лектиновому пути. При помощи маннозосвязывающего лектина распознаются остатки углеводов, входящих в состав клеточной стенки грибов. В результате олигомеризации двух фибриллярных доменов MBL и связывания сериновых протеаз MASP-I и II происходит связывание и расщепление протеазами C2 и C4 компонентов системы комплемента. Далее происходит образование C3-конвертазы при помощи C2b и C4a. C2a и C4b, в свою очередь, выполняют функцию хемоаттрактантов и дополнительно стимулируют миграцию иммунокомпетентных клеток. Значительный полиморфизм гена, кодирующего MBL обуславливает различное содержание этого соединения в сыворотке разных людей. Концентрации MBL в популяции могут отличаться в тысячи раз, что может объяснять

различную устойчивость к инфекционным агентам, содержащим в клеточной стенке маннозу. Наибольшее клиническое значение в этом случае имеет содержание маннозосвязывающего лектина у новорожденных – существуют данные о корреляции младенческой смертности (например, от менингококковой инфекции) с низким содержанием MBL в сыворотке крови[18].

Однако, поверхность клетки кандид способна накапливать ингибиторы каскада реакций комплемента, обеспечивая тем самым защиту микроорганизмов от распознавания и лизиса. Именно поэтому в группу риска по генерализации кандидозов попадают и лица с недостаточным содержанием MBL в крови, которых обычно не относят к иммунокомпроментированным категориям пациентов. Помимо вышеупомянутых семейств молекул-адгезинов патогенность грибов рода *Candida* обеспечивается рядом ферментов, преимущественно гидролазами. Это, например, фосфолипаза Б, способная расщеплять клеточные мембраны клеток слизистой, и аспартат протеазы – фермент, присутствующий на кончиках гифов грибов и непосредственно разрушающий ткани макроорганизма[15],[20]. Так же свою роль в проникновении внутрь клеток человека играют гиалуронидаза, честь гемолизинов (особенно характерны для *C. Albicans*). Эти ферменты – потенциальные мишени для антигрибковой терапии, поскольку лишённые инвазивных свойств кандиды во многом теряют свою вирулентность. Так же протеазы и фосфолипазы кандид принимают участие в регулировании иммунного ответа макроорганизма из-за своей специфичности.

Спектр фунгицидных соединений, продуцируемых макрофагами довольно широк: это АФК - активные формы кислорода (супероксид-анион, перекись водорода, гидроксид-анион), оксид азота, гипохлорит, образующийся под действием миелопероксидазы из АФК и хлорид-аниона, протеазы, дефензины, лизоцим фагосом и лактоферрин. Именно такое разнообразие противогрибковых соединений обеспечивает наибольшую эффективность фагоцитоза мононуклеаров[17].

Однако, в случае с кандидами нередко встречается незавершенный фагоцитоз (способность микроорганизмов длительное время сохранять жизнеспособность внутри клетки-фагоцита). Объясняется это двумя причинами. Первая – недостаток системы миелопероксидазы. В этом случае активные формы кислорода и соединения хлора не подвергаются ферментативному превращению (или подвергаются в меньшей степени), что приводит к снижению образования гипохлоритов. Этот фактор значительно уменьшает вероятность окончательного завершения фагоцитоза, поскольку основная доля фунгицидной активности приходится как раз на соединения, содержащие хлорид-анион. Вторая причина – недостаточность регуляции иммунного ответа со стороны Т-звена[21],[22]. В этом случае

стимуляция макрофагов Т-хелперами первого типа находится на уровне, недостаточном для отражения грибковой агрессии по отношению к макроорганизму. Незавершенный фагоцитоз во многом обуславливает возможность хронических и рецидивирующих инфекций. Особенность этого феномена у кандид в том, что успех фагоцитоза более зависит от макроорганизма, чем от микро. Этим грибки выгодно отличаются от ряда вирусов (блокирование фагосома-лизосомального слияния, вирус гриппа), бактерий (резистентность к лизосомальным ферментам у гонококков и стафилококков, способность покидать фагосомы у риккетсий).

Некоторые исследования показывают, что повышение активности Т-хелперов 1 типа, секретирующих $IFN\gamma$, связано с облегчением течения кандидоза и ускорением выздоровления. Активация же реакции по типу Th-2 ассоциируется с неблагоприятным течением инфекции, так как повышение продукции антител способствует сенсibilизации организма и увеличению вероятности развития ГЗТ[23]. Объясняется это тем, что Т-хелперы второго типа продуцируют ряд провоспалительных цитокинов, таких как IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, чем подавляют иммунный ответ, индуцируемый Th-1 клетками. Так же Th2 стимулируют антителообразование, особенно реагинов – Ig класса E, чем повышают вероятность реакций аллергического характера.

Подводя итоги вышесказанного, необходимо отметить, что такая актуальная проблема, как кандидозы требует от современного врача глубокого понимания процессов, лежащих в основе патогенеза заболевания. Изучение особенностей взаимодействия иммунной системы с патогенами в данном случае – ключевой фактор, обеспечивающий в дальнейшем рациональный выбор схем терапии заболевания. Успехи иммунологии и микробиологии позволили за последние 20-25 лет значительно расширить научные горизонты знаний о микроорганизмах, в особенности о взаимодействии патогенных и условно-патогенных видов с клетками иммунной системы на рецепторном уровне. Сейчас очевидно, что в противостоянии с кандидозами решающую роль играет собственная иммунологическая резистентность человеческого организма – это подтверждают случаи генерализации грибковой инфекции у иммунокомпрометированных пациентов (перенесшие иммуносупрессивную терапию, ВИЧ-инфицированные, больные с тяжелой эндокринной патологией или же с кахексией). Учитывая эпидемиологические данные, приведенные в первом абзаце, становится ясно, что грибковые инфекции, и особенно кандидозы – серьезнейший вызов для современного медицинского сообщества. Именно широчайшая распространенность инфицирования и носительства грибов рода *Candida* делает проблему междисциплинарной, требующей определенного уровня знаний от врачей всех

специальностей по всему миру. Не стоит забывать и о трудностях, связанных с диагностикой кандидозов, а так же с лечением недуга – наиболее актуально это для рецидивирующих форм урогенитального кандидоза.

Наш организм неплохо защищен от инвазивного кандидоза – тканевые барьеры, система комплемента, макро- и микрофаги, наборы специфических и неспецифических фунгицидных факторов. Но все это великолепие работает на должном уровне только при удовлетворительном состоянии здоровья и отсутствии генетических предпосылок, а значит, помимо знания процессов, происходящих на уровне иммунокомпетентных клеток в борьбе с кандидозами необходим комплексный подход, значительное внимание в котором будет уделено профилактике заболевания.

Список литературы:

- 1) Андреева Ю.С., Долгушин И.И., Савочкина А.Ю., Рыжкова А.И. Грибы рода *Candida* стимулируют образование нейтрофильных внеклеточных ловушек // Медицина Иммунология 2009, Т. 11, № 4-5
- 2) Бадыков И.И, Некоторые особенности реагирования иммунной системы человека на дрожжеподобные грибки рода *Candida* Медицина и фармакология: научные приоритеты учёных. / Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. № 1. г. Пермь, 2016. 116 с.
- 3) Годовалов А.П., Быкова Л.П. Особенности *Candida sp.* из микробных ассоциаций при воспалительных заболеваниях дыхательных путей // Успехи медицинской микологии. – 2013. – Т.11. – С. 84-87.
- 4) Годовалов А.П., Быкова Л.П., Антипина А.И., Лыкова Е.В. Изучение поглотительной активности лейкоцитов периферической крови вегетарианцев в отношении *Candida albicans* // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 2 (126). – С. 95-95а.
- 5) Годовалов А.П., Быкова Л.П., Ларин А.Э., Ларина П.М. Изменение микробиоценоза толстого кишечника при выделении *Candida sp.* // Успехи медицинской микологии. – 2015. – Т.14, № 14. – С. 181-183.
- 6) Годовалов А.П., Быкова Л.П., Никулина Е.А., Ожгибесов Г.П. Изучение микробного пейзажа толстого кишечника при кандидозном носительстве // Медицинский вестник МВД. – 2016. – Т.80, № 1(80). – С. 41-43.
- 7) Годовалов А.П., Быкова Л.П., Ожгибесов Г.П. Значение грибов рода *Candida* при воспалительных заболеваниях дыхательных путей // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т.82, № 7. – С. 10-12.
- 8) Годовалов А.П., Быкова Л.П., Ожгибесов Г.П. Характеристика *Candida spp.* в грибково-бактериальных ассоциациях при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей // Проблемы медицинской микологии. – 2009. – Т.11, № 2. – С. 65.

- 9) Годовалов А.П., Карпунина Т.И., Даниелян Т.Ю. *Candida albicans* при сниженной фертильности у мужчин // *Успехи медицинской микологии*. – 2016. – Т. XV. – С. 248-250.
- 10) Годовалов А.П., Ожгибесов Г.П., Быкова Л.П., Никулина Е.А. Изучение роли *Candida* spp. при дисбиозе кишечника // *Проблемы медицинской микологии*. – 2008. – Т.10, № 2. – С. 34.
- 11) Капустина Ольга Александровна, Логачева Людмила Егоровна, Карташова Ольга Львовна Видовой состав и биологические свойства грибов рода *Candida*, выделенных из разных биотопов тела человека // *Известия ОГАУ*. 2009. №24-1
- 12) Лебедева Т.Н. Иммуниетет при кандидозе // *Проблемы медицинской микологии*- 2004- Т.6, №4 - С.8-16.
- 13) Оборин Д.А., Варецкая Т.А., Быкова Л.П., Трапезников Я.П., Годовалов А.П. Встречаемость грибов рода *Candida* в разных биотопах у ВИЧ-инфицированных // *Материалы Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции»*. – 2016. – С. 128-129.
- 14) Ордянец Ирина Михайловна, Побединская О.С., Коннон Р., Алиева Элина Аркадьевна Микозы - нерешенная проблема репродуктивной инфектологии. На путях поиска ответов на главные вопросы // *МиД*. 2015. №2. С.6-12
- 15) Чеботарь И.В. Аспаргат протеазы грибов рода *Candida* — потенциальная мишень для антивирулентной терапии // *Клиническая дерматология и венерология* 2012.-N 1.-С.33-38.
- 16) Brown G.D., Denning D.W., Gow N.A., Levitz S.M., Netea M.G., White T.C. Hidden killers: human fungal infections // *Sci. Transl. Med.* – 2012. – Vol. 4(165). – P. 165rv13.
- 17) Collette J.R., Lorenz M.C. Mechanisms of immune evasion in fungal pathogens. *Curr. Opin. Microbiol.* – 2011. – Vol. 14. – P. 668–675.
- 18) Declan T. Bradley T. W. Burke et al. Genetic susceptibility to invasive meningococcal disease: MBL2 structural polymorphisms revisited in a large case–control study and a systematic review// *International Journal of Immunogenetics* Vol.39, IP. 328–337
- 19) Jiménez-López C., Lorenz M.C. Fungal immune evasion in a model host–pathogen interaction: *Candida albicans* versus macrophages // *PLoS Pathog.* – 2013. – Vol. 9(11).– P. e1003741.
- 20) Lewis R.E., Viale P., Kontoyiannis D.P. The potential impact of antifungal drug resistance mechanisms on the host immune response to *Candida* // *Virulence*. – 2012. – Vol. 3(4). – P. 368-76.
- 21) Marodi L, Korchak HM, Johnston RB Jr. Mechanisms of host defense against *Candida* species. I. Phagocytosis by monocytes and monocyte-derived macrophages. *J Immunol* 1991 Apr 15 146:8 2783-9
- 22) Marodi L, Tournay C, Kaposzta R, Johnston RB Jr, Mogueilevsky N. Augmentation of human macrophage candidacidal capacity by recombinant human myeloperoxidase and granulocytemacrophage colony-stimulating factor. *Infect Immun* 1998 Jun;66(6):2750-4
- 23) Moragues M.D., Rementeria A., Sevilla M.J., Eraso E., Quindos G. *Candida* antigens and immune responses: implications for a vaccine // *Expert. Rev. Vaccines*. – 2014. – Vol. 13(8). – P. 1001-12.

- 24) Nace H.L., Horn D., Neofytos D. Epidemiology and outcome of multiple-species candidemia at a tertiary care center between 2004 and 2007 // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 64(3). – P. 289-94.
- 25) Okuda, T., T. Yasuoka, and N. Oka. Myeloperoxidase deficiency as a predisposing factor for deep mucocutaneous candidiasis: a case report. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 1991. 49:183-186
- 26) Ryan KJ, Ray CG, eds. (2004). *Sherris Medical Microbiology* (4th ed.). McGraw Hill.p. 659-669