

## Иммунный ответ при первичных микозах

А.А. Муругова, А.В. Липницкий, Н.В. Половец

Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт, Волгоград

## Immune response in primary fungal infection

A.A. Murugova, A.V. Lipnitsky, N.V. Polovets

Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russia

### Аннотация

Особо опасные микозы – угрожающие жизни инвазивные заболевания, которые вызываются диморфными грибами, принадлежащими к родам *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Paracoccidioides*. Они являются первичными патогенами, способными вызывать заболевания у иммунокомпетентных людей, а также действовать как оппортунистические микроорганизмы у иммунокомпрометированных субъектов. Эта группа микромицетов эндемична в Западном полушарии, и большая часть населения высокоэндемичных регионов инфицирована этими грибами. Врожденная иммунная система очень важна для формирования резистентности к этим микозам до появления антигенспецифического (адаптивного) иммунитета. У людей с Т-клеточной недостаточностью часто развиваются тяжелые и иногда смертельные заболевания. На поверхности иммунных клеток существуют рецепторы для взаимодействия с возбудителями первичных микозов. Th1 и Th17 защитные иммунные ответы связаны с фагоцитами, а также с продукцией хемокинов и провоспалительных цитокинов. В настоящем обзоре мы рассматриваем взаимодействие первичных патогенных грибов с врожденной и адаптивной иммунными системами человека, и перспективы иммунопрофилактики особо опасных микозов.

### Ключевые слова

Первичные микозы, иммунный ответ, иммунопрофилактика, кокцидиоидомикоз, гистоплазмоз, бластомикоз, паракокцидиоидомикоз.

### Введение

Существует более одного миллиона различных видов микроскопических грибов (микромицетов) [1]. Почти все они приспособлены к постоянному обитанию во внешней среде и при контакте с ними людей не вызывают заболеваний. Тем не менее в мире ежегодно регистрируют более трёх миллионов инвазивных микозов [2].

### Summary

Invasive mycoses are a group of extremely dangerous fungal diseases caused by dimorphic fungi such as *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Paracoccidioides*. These primary pathogens possess the potential to infect immunocompetent hosts and act as opportunistic microorganisms in immunocompromised patients. Dimorphic pathogens are endemic to the Western hemisphere, with the majority of humans in highly endemic areas infected by these organisms. Innate immunity is a key to resistance formation before the antigen-specific (adaptive) immune response is activated. Thus, people with T-cell deficiency frequently develop severe conditions and potentially lethal outcomes. Receptors on the surface of the host immune cells interact with primary fungal pathogens. Th1 and Th17 immune response mechanisms are associated with recruiting and activating neutrophils and macrophages to the site of infection as well as production of chemokines and pro-inflammatory cytokines. This review is focused on the interaction of primary pathogenic fungi with the human innate and adaptive immune system and considers the problem of immunoprophylaxis of invasive mycoses.

### Keywords

Primary mycoses, immune response, immunoprophylaxis, dimorphic fungi, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*.

Этиологическими агентами большинства этих микозов являются оппортунистические грибы, вызывающие заболевания преимущественно у иммунокомпрометированных субъектов. Количество случаев таких микозов с каждым годом возрастает в связи с увеличением числа первичных и вторичных иммунодефицитов (СПИД, онкологические заболевания, транс-

плантация органов, COVID-19). Лишь несколько видов грибов являются первичными патогенами, т.е. поражают людей с нормальным иммунным статусом. К ним относятся возбудители особо опасных (эндемических) микозов, включая кокцидиоидомикоз, гистоплазмоз, бластомикоз, паракокцидиоидомикоз). Эти грибы характеризуются температурозависимым диморфизмом, существуют в мицелиальной форме во внешней среде и трансформируются в дрожжеподобную (тканевую, паразитическую) форму в организме млекопитающих. В некоторых эндемических регионах особо опасных микозов (ООМ) количество инфицированных ими людей составляет более 50%, хотя лишь у трети возникают клинические симптомы заболевания. Тем не менее в организме инфицированного человека первичные патогены способны длительно выживать, и манифестация или реактивация ООМ возможна через месяцы и годы при появлении нарушений защитных функций иммунной системы [3,4].

В обзоре литературы, представленном на основе современных публикаций, охарактеризованы особенности врождённого и адаптивного иммунного ответа человека после инфицирования первичными грибными патогенами и дана оценка возможности специфической иммунопрофилактики особо опасных микозов.

### Врождённый иммунный ответ

Врождённый иммунный ответ (ВИО) – первая линия защиты человека от первичных микозов. Определение возбудителей этих микозов происходит с помощью рецепторов распознавания паттернов (PRRs) при контакте с углеводами клеточной стенки грибов, включающими преимущественно хитин,  $\alpha$ - и  $\beta$ -глюканы, которые являются патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMPs). Количество PRRs против микромицетов превышает их число, необходимое для защиты от других микроорганизмов [5]. В экспрессии PRRs участвуют клетки врождённой иммунной системы, среди которых макрофаги и дендритные клетки, полиморфоядерные фагоциты, клетки-киллеры и различные типы эпителиальных клеток [6]. Возбудители первичных микозов взаимодействуют с толл-лайк и лектиноподобными рецепторами С-типа (CLRs и TLRs). CLRs, распознающие полисахариды клеточной стенки грибов, включают Дектин-1, Дектин-2, маннозные рецепторы (MR) и внутриклеточные адгезивные молекулы дендритных клеток. Дектин-1 является гликопротеином, распознающим  $\beta$ -(1,3)-глюканы – основные структурные компо-

ненты стенок грибов. Семейство TLRs состоит, по меньшей мере, из 10 трансмембранных белков, которые связывают различные PAMPs и активируют защитный ответ инфицированных грибами людей. TLRs распознают многие структурные компоненты первичных грибных патогенов, включающие липополисахариды, полисахариды, ДНК и РНК. Они могут взаимодействовать с CLRs, повышая воспалительный ответ на грибы [6]. При экспериментальном кокцидиоидомикозе (КМ) клеточная линия, сконструированная для экспрессии высокого уровня Дектина-1, производила больше провоспалительных цитокинов к сферулам, по сравнению с контрольными клетками. Моноклональные антитела к Дектину-1 существенно снижали провоспалительный цитокиновый ответ макрофагов. Показано, что мыши, нокаутные по двум аллелям гена Дектина (Дектин -/-), проявляли более высокую чувствительность к развитию КМ, чем обычные животные [7]. Подобным же образом при лёгочном паракокцидиоидомикозе (ПКМ) перитонеальные макрофаги от Дектин-/- мышей поглощали меньше дрожжевых клеток возбудителя (*Paracoccidioides brasiliensis*) и характеризовались более низкой продукцией провоспалительных цитокинов [8]. Важная роль Дектина-1 в формировании резистентности к ПКМ подтверждается и в других исследованиях [9,10].

В организме человека дрожжевые клетки *Histoplasma* spp. подвергаются фагоцитозу и обычно находятся внутри фагосомы после активирования макрофагов. При этом обнаружена роль рецептора 3 компонента (CR3), Дектина-1 [11] и продукции цитокинов [12]. Совместное участие Дектина-1 и Дектина-2 обеспечивало активизацию в дендритных клетках NLRP3-инфламмосомы, которая способствовала превращению про-ИЛ-1-цитокинов в биологически активные молекулы. NLRP3-/- мыши были более чувствительны к развитию гистоплазмоза, чем контрольные [13]. У иммунизированных аттенуированным мутантом *Coccidioides* Дектин-2-/- мышей отмечены более низкие уровни цитокинов ИЛ-17, IFN $\gamma$ , при более высокой чувствительности к инфекции, чем у контрольных [14].

CLRs необходимы для формирования врождённого иммунитета при экспериментальном бластомикозе. Дектин-2 распознавал гликопротеин (Bl-Eng 2), расположенный на поверхности дрожжевых клеток возбудителя бластомикоза (*B. dermatitidis*) [15]. Этот лиганд стимулировал *in vitro* как мышинные дендритные клетки, выделенные из костного мозга (BMDCs), так и человеческие полиморфоядерные клетки (PMNs)

к продукции ИЛ-6, играющего важную роль в формировании резистентности. При изучении *in vitro* плазмоцитоподобных дендритных клеток человека была отмечена важность Дектина-2 и Дектина-3 при ПКМ [16]. Нейтрофилы и дендритные клетки продуцировали как провоспалительные, так и противовоспалительные цитокины при воздействии дрожжевых клеток *Paracoccidioides*. Моноклональные антитела к Дектину-1 блокировали этот ответ. Высокоэффективной была комбинация антител к Дектину-1 и TLR-2 [17]. Рецептор Дектин-3 также был необходим для развития протективного (Th17) иммунного ответа на мышиную модель бластомикоза [15]. При этом рецепторы CD14 и CR3 осуществляли связь с белком BD-1, обеспечивая адгезию гриба к макрофагам и подавление продукции ими TNF [18].

Клеточная стенка *Blastomyces* spp. содержит маннан, вследствие чего при бластомикозе существенна роль MR. Лишённые его мыши (MR<sup>-/-</sup>) не производили в достаточном количестве важные для защиты цитокины ИЛ-17 и IFN- $\alpha$  [19]. Иные результаты получены при оценке роли MR в резистентности к КМ, изученные на лишённых этого рецептора мышах. По сравнению с контролем, они секретировали *in vitro* меньше провоспалительных цитокинов при контакте со сферами *Coccidioides* spp., однако не отличались более высокой чувствительностью к развитию КМ после интраназального заражения. Поэтому авторы сообщения предполагают, что MR не играют существенной роли в защите от этого микоза [20].

MYD88 (myeloid-differentiation priming response 88) относится к сигнальным трансдуцирующим молекулам в системе TLR-рецептора, а также ИЛ-1 и ИЛ-18. Показано, что MYD88<sup>-/-</sup> мыши более чувствительны к КМ, гистоплазмозу и ПКМ, чем контрольные [21,22]. Тем не менее ни TLR-2<sup>-/-</sup>, ни TLR-4<sup>-/-</sup> мыши не проявляли повышенной чувствительности к КМ, тогда как у лишённых рецептора ИЛ-1 мышей значительно чаще развивался диссеминированный микоз [20]. Эти эксперименты на мышиную модель свидетельствуют о том, что трансдукция сигнала с помощью ИЛ-1 может играть значительную роль во врождённом иммунном ответе при КМ. Отмечено, что рецепторы TLR-7 и TLR-9 также важны для ответа дендритных клеток на воздействие дрожжевой фазы *Histoplasma*, способствуя продукции цитокинов IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и ИЛ-12. Мыши, лишённые рецепторов IFN- $\gamma$  или TLR-7/9, проявляли повышенную чувствительность

к развитию гистоплазмоза [23]. Важное значение TLR-9 отмечено в экспериментах на мышиную модель ПКМ. TLR-9<sup>-/-</sup> мыши после внутривенного введения гриба проявляли значительно более высокую чувствительность к развитию инфекции, чем контрольные, что определялось по срокам гибели животных [24].

Связанные с  $\beta$ -галактозой растворимые белки, называемые галектинами, играют значительную роль при воспалении и врождённом иммунитете [25]. Показано, что лишённые галектина-3 мыши более чувствительны к развитию ПКМ, по сравнению с контрольными [26].

Существуют отдельные работы, свидетельствующие о наличии у некоторых людей, инфицированных возбудителями первичных микозов, естественных мутаций, повышающих чувствительность к развитию тяжёлых форм заболеваний вследствие снижения эффективности иммунного ответа. Так, у больных диссеминированной формой КМ были выявлены мутации рецепторов INF- $\gamma$  [27] или ИЛ-12 [28], что подтверждает значимость этих цитокинов в иммунитете. Gain-of-function мутации в трансдукторе и активаторе транскрипции (STAT-1) сигнализирующего белка INF- $\gamma$ /ИЛ-12 были отмечены у двух больных диссеминированным КМ [29]. Некоторые мутации связаны также с риском развития диссеминированных форм гистоплазмоза [3]. Все упомянутые мутации значительно влияют на снижение Th1 и Th17.

Известна роль определённой этнической принадлежности на течение КМ. У афроамериканцев чаще развивается диссеминированная форма заболевания, по сравнению с представителями европейского происхождения. Тем не менее конкретный наследственный генетический фактор, способный влиять на снижение резистентности людей к КМ, пока неизвестен.

Недавно был проведён геномный анализ семи представителей этнической группы Hmong, которая характеризуется более высоким риском развития бластомикоза по сравнению с европейцами и американцами, живущими на той же эндемической территории [30]. При этом были выявлены 25 полиморфизмов вблизи генов ИЛ-6, что приводило к более низкому уровню продукции этого цитокина и уменьшало количество образующихся антигенспецифических Th-17 клеток. Важность ИЛ-6 подтверждена фактом, что лишённые его мыши, иммунизированные живой вакциной, не были защищены от гибели при последующем заражении вирулентными штаммами *B. dermatitidis* [31].

### Адаптивный иммунитет

В отличие от врождённого иммунитета, адаптивный иммунный ответ, обусловленный действием специфического патогена, обеспечивает надёжный механизм контроля возникшей инфекции и сохранение иммунной памяти для предупреждения развития аналогичного заболевания в будущем.

Защитная роль приобретённого иммунитета при первичных микозах связана преимущественно с Т-клетками [32]. Специфические антитела постоянно обнаруживаются у больных этими микозами, что свидетельствует о распознавании В-клетками антигенов возбудителей, однако протективность антител при первичных микозах пока не доказана [33]. Результаты многих исследований показывают, что необходимым для формирования адаптивного иммунного ответа человека против возбудителей ООМ является продукция Т-хелперов 1 (Th1), тогда как роль Th17-клеток и их эффекторных цитокинов неоднозначна. На мышинных моделях первичных микозов одни исследователи установили, что Th-17 клетки формируют резистентность, тогда как другие отметили, что они способствуют патологическим изменениям в организме инфицированных людей [34]. Показано, что от количества различных типов CD4+Т-клеток зависит исход КМ у людей. Высокий уровень Т-регуляторных клеток (Treg) коррелировал с тяжёлой (хронической) формой КМ у детей [35]. Пациенты с подострой формой ПКМ также имели более высокое количество Treg, чем здоровые люди [36]. На мышинной модели элиминация Treg после заражения *P. brasiliensis* приводила к снижению грибной нагрузки и повышению выживаемости животных [37]. Пациенты с хронической формой КМ экспрессировали также повышенные уровни цитокина ИЛ-10. В отсутствие ИЛ-10 у чувствительных к КМ мышей развивался протективный иммунитет и отмечался длительный период сохранения иммунной памяти [38]. Делеция ИЛ-10 приводила к значительному снижению количества Th17-клеток в лёгких инфицированных *Coccidioides* мышей, тогда как количество Th-1-клеток оставалось неизменным [39]. У пациентов, выздоровевших от КМ без применения антимикотической терапии, отмечается циркуляция полифункциональных Т-лимфоцитов. При стимуляции *in vitro* антигенами *Coccidioides* spp. периферические CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты секретировали провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-2, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ . Представлены данные о том,

что у субъектов с иммуносупрессией факторы риска развития диссеминированных форм КМ обусловлены снижением количества CD4+Т-клеток [40]. Прямое влияние CD8+ Т-клеток на формирование при КМ протективного иммунитета не доказано. Однако на мышинных моделях гистоплазмоза и бластомикоза обнаружено, что CD8+ Т-клетки, продуцирующие ИЛ-17, обеспечивали защиту и освобождение организма от возбудителей даже при отсутствии CD4+ Т-клеток [41,42]. На модели мышинной инфекции КМ также отмечен эффективный ответ Th-1 и Th-17-клеток на *Coccidioides* spp. [43]. Пациенты с острым КМ имели высокий уровень Th17, способствующий выработке цитокинов в сыворотке крови [30].

При ПКМ набор субпопуляции Т-клеток и их цитокинов зависел от клинической формы болезни. Лёгкие или средней тяжести хронические формы заболевания характеризовались иммунным ответом Th17/Th22 лимфоцитов, высокими уровнями цитокинов ИЛ-17 и ИЛ-22, средним уровнем IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , ИЛ-12, ИЛ-10, ИЛ-4. Тяжёлая форма сопровождалась Th2/Th9 ответом с высоким уровнем цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-10, низким уровнем IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ . Таким образом, Th2/Th9 ответ был связан с высокой чувствительностью к инфекции, а Th1 и Th17/Th22 – с резистентностью к ПКМ. Однако отмечено, что высокие уровни ИЛ-12 и ИЛ-17 могут как защищать от болезни, так и способствовать избыточному воспалительному ответу [44]. При изучении популяции людей обнаружено, что отсутствие ИЛ-6, связанное с функциональной мутацией, повышало инфекционную чувствительность к бластомикозу [30].

CARD9 является адаптерной белковой молекулой для всех Toll-like рецепторов, за исключением TLR3, а также для многих рецепторов семейства ИЛ-1 [45]. Она поддерживает внутриклеточную передачу сигнала, необходимую для дифференциации Th17. У лишённых же CARD9 мышей отмечалось снижение способности элиминации гриба из тканей при инфицировании высоковирулентным штаммом возбудителя КМ [46].

Отмечено, что взаимодействие CARD9 с Дектином-1 и Дектином-2 важно для формирования и поддержания защиты от *Coccidioides* spp. [47]. Мыши с нарушением экспрессии CARD9, Дектин-1 или Дектин-2, были неспособны к Th17 ответу в лёгких.

Приведённые данные свидетельствуют о том, что, хотя адаптивный иммунитет крайне необходим для защиты от первичных микозов,



однако для его формирования требуется также участие рецепторов врождённой иммунной системы [33].

### Иммунопрофилактика

Несмотря на значительное распространение в мире первичных микозов, проблема создания вакцин как основных средств их профилактики обусловлена многими трудностями. Не вызывает сомнения факт, что тяжёлые формы этих микозов развиваются преимущественно у лиц с иммуносупрессией. Поэтому первостепенной является задача иммунопрофилактики людей, проживающих в эндемических регионах и относящихся к группам высокого риска.

В настоящее время не существует коммерческих вакцин против первичных микозов, однако разработан и изучен ряд экспериментальных препаратов, преимущественно против КМ. Реальность вакцинопрофилактики этого микоза обусловлена тем, что после естественного аэрогенного заражения возбудителями КМ *S. immitis* и *S. posadasii* формируется длительный полноценный иммунитет, защищающий от развития повторного заболевания [48].

Первые антикокцидиоидные вакцины были получены на основе тканевой (паразитической) формы гриба – сферул, обезвреженных формалином (FKS). Они показали обнадеживающие результаты в экспериментах на мышах, однако при иммунизации людей не выявлены различия между группами вакцинированных и получивших плацебо [49]. Невозможность увеличения иммунизирующих доз была связана с побочными реакциями в месте введения препаратов. В дальнейшем создание вакцин было сосредоточено преимущественно на оценке рекомбинантных антигенов возбудителей КМ. Разработаны и исследованы различные потенциальные вакцинные препараты, включая конструкцию из трёх специфических антигенов (Ag2-PR, CS-Ag и Pmp1) с частицами глюкана и хитина в качестве адъювантов [32]. Альтернативный препарат – живой штамм *S. posadasii*, вирулентность которого была ингибирована путём разрушения двух хитиновых генов (CTS2 и CTS3). Этот генетически сконструированный штамм обуславливал защиту против КМ на мышах и оценивается как ΔТ-вакцинный [38]. Позднее в качестве вакцины был предложен штамм *S. posadasii* с делетированным геном CPS1, обуславливающим вирулентность. Мыши, вакцинированные живым штаммом ΔCPS1, были защищены от летальной инфекции, вызванной дикими штаммами *S. posadasii* и *S. immitis* [50,51].

В настоящее время потенциальные вакцинные препараты продолжают изучаться на экспериментальных моделях КМ. В связи с результатами полногеномной характеристики многих штаммов *Coccidioides*, выявившей ряд высококонсервативных компонентов генов, в субъединичные вакцинные кандидаты были включены некоторые специфические протеины (эпитопы) [52]. Тем не менее, несмотря на положительные результаты в опытах на мышах и обезьянах, по мнению многих исследователей, для создания кокцидиоидной вакцины для людей требуется дальнейший отбор наиболее иммуногенных белковых антигенов и более эффективных адъювантов [53].

Менее перспективно использование вакцин для профилактики гистоплазмоза, бластомикоза и паракокцидиоидомикоза. Развитие тяжёлых форм этих заболеваний значительно чаще, чем при КМ, зависит от величины инокулята при ингаляции компонентов возбудителей, что в значительной степени осложняет поиск необходимого для иммунизации контингента. Кроме того, при этих микозах клиническая манифестация заболевания иногда происходит спустя длительное время после инфицирования.

Сведения о возможностях иммунопрофилактики гистоплазмоза представлены в подробном обзоре Roth et al. [54]. Авторы подчёркивают, что клинические значимые (диссеминированные) формы заболевания наблюдается редко и преимущественно у иммунокомпromетированных субъектов.

До настоящего времени большинство исследований сфокусировано на поисках иммуногенных белков *H. capsulatum*, формирующих протективный ответ в опытах на экспериментальных моделях животных. Хотя у иммунизированных *H. capsulatum* мышей постоянно обнаруживаются гуморальные антитела против различных антигенов гриба, однако пассивная иммунизация сывороткой таких животных не защищала от летальной гистоплазменной инфекции. Тем не менее показано, что некоторые образцы моноклональных антител обладают протективными свойствами [55].

При ПКМ в опытах на нокаутных по В-лимфоцитам мышам, характеризующихся высокой летальностью после инфицирования *P. brasiliensis*, был обнаружен значительный эффект при пассивном переносе иммунной сыворотки от нормальных животных [56]. Два различных образца моноклональных антител, направленных против гликопротеидного

антигена *Paracoccidioides*, массой 70 кДа, также обеспечивали защиту заражённых мышей от ПКМ [43].

Thomas et al., 2014 [57] обнаружили протективность моноклональных антител к белку теплового шока возбудителей ПКМ. На модели интратрахеальной инфекции мышей также была выявлена опсонизация клеток грибов, повышение фагоцитарной активности и стимулирование защиты против *Paracoccidioides* с помощью поликлональных антител [58].

Нельзя не упомянуть о том, что иммунопрофилактика первичных микозов оказалась невостребованной в отношении некоторых субъектов с выраженной иммуносупрессией, неспособных к иммунному ответу, в том числе на введение вакцин. Для них рекомендовано профилактическое применение антимикотиков. Так, для реципиентов трансплантатов, независимо от наличия симптомов КМ, рекомендовано использование флуконазола, по меньшей мере, в течение 6-12 месяцев после трансплантации. ВИЧ-инфицированным субъектам в эндемических регионах КМ предписано проведение ежегодного тестирования на КМ с помощью серологических реакций и рентгенографии. При наличии  $<250$  CD4<sup>+</sup> Т-клеток/мм<sup>3</sup> и положительном результате на IgM- и IgG-специфические антитела, даже при отсутствии симптомов заболевания рекомендуется терапия флуконазолом в течение не менее 6 месяцев для увеличения количества CD4<sup>+</sup>Т-клеток выше 250 на мм<sup>3</sup> [59].

### Заключение

Анализ публикаций, связанных с изучением врождённого и адаптивного иммунного ответа людей, инфицированных возбудителями первичных микозов, свидетельствует об основной роли в этом процессе Т-клеточного иммунитета. Распознавание возбудителей при начальном контакте с Т-клетками врождённой иммунной системы человека обеспечивается соответствующими рецепторами. В-клетки также распознают антигены возбудителей первичных микозов и взаимодействуют с ними. Тем не менее их роль в защите от первичных микозов недостаточно ясна. С момента распознавания грибов в организме человека запускается каскад сигнальных провоспалительных цитокинов и индукция Т-клеточной дифференциации. В начальной фазе врождённого иммунитета защита от пато-

гена связана с фагоцитированными и полиморфоядерными нейтрофилами, естественными киллерами и моноцитами, продуцирующими цитокины и компоненты системы комплемента. В отличие от врождённого, адаптивный иммунитет, обусловленный действием специфических антигенов возбудителей, обеспечивает контроль существующей инфекции и способен с помощью иммунной памяти противодействовать развитию повторного заболевания.

Дифференциация CD4<sup>+</sup>Т-клеток с последующей продукцией таких цитокинов, как ИЛ-12 и IFN- $\gamma$ , обусловленных ответом Т-клеток хелперов (Th1), обеспечивает защиту от всех эндемических микозов. При КМ пациенты с недостаточностью ИЛ-12 и рецептора ИЛ-1 характеризуются частым развитием диссеминации. Роль Th2 и антител к *Coccidioides* требует дальнейшего изучения. При оценке значения Th17 ответа, сопровождающегося продукцией таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-17 и ИЛ-22, отмечена взаимосвязь между их повышением и выздоровлением от КМ и гистоплазмоза. При blastomycosis сигнальный рецептор ИЛ-17 был необходим для повышения защитного ответа, опосредованного секрецией цитокинов. Индуцируемые вакциной клетки Th-17 обеспечивали защиту в экспериментах на мышах. ИЛ-1 повышал протективную способность слабых вакцин против летальной инфекции, вызванной *B. dermatitidis*.

Таким образом, полноценный Т-клеточный иммунный ответ может обеспечить как предупреждение развития клинически выраженного первичного микоза, так и способствовать бессимптомному или лёгкому течению инфекции. У людей с Т-клеточным дефицитом, независимо от его природы, часто развивается диссеминированная, иногда смертельная инфекция. Тяжёлая форма заболевания иногда отмечается и у иммунокомпетентных людей, у которых по неизвестным причинам не осуществляется эффективный иммунный ответ. У небольшого количества людей обнаруживаются естественные мутации рецепторов, важных для развития Th1 и Th17 иммунного ответа ко всем первичным микозам.

Обсуждаемые в обзоре проблемы разработки средств для иммунопрофилактики первичных микозов пока не привели к созданию коммерческих вакцин, эффективных для защиты людей от этих заболеваний.

## Литература

- Blackwell M. The fungi: 1, 2, 3... 5.1 million species? *Am. J. Bot.* 2011;98:426–438. doi:10.3732/ajb.1000298.
- Salazar F, Brown GD. Antifungal Innate Immunity: A Perspective from the Last 10 Years. *J. Innate Immun.* 2018;10:373–397. doi:10.1159/000488539.
- Kirkland TN, Fierer J. Innate Immune Receptors and Defense Against Primary Pathogenic Fungi. *Vaccines* 2020;8:303. doi:10.3390/vaccines8020303.
- Shubitz LF, Powell DA, Dial SM, et al. Reactivation of Coccidioidomycosis in a Mouse Model of Asymptomatic Controlled Disease. *Journal of Fungi.* 2022;8(10):991. doi:10.3390/jof8100991.
- Gow NAR, Latge JP, Munro CA. The Fungal Cell Wall: Structure, Biosynthesis, and Function. *Microbiol. Spectr.* 2017;5(3). doi:10.1128/microbiolspec.FUNK-0035-2016.
- Dowling JK, Mansell A. Toll-like receptors: The swiss army knife of immunity and vaccine development. *Clin. Transl. Immunol.* 2016;5(5):e85. doi:10.1038/cti.2016.22.
- Viriyakosol S, Jimenez MdP, Gurney MA, et al. Dectin-1 Is Required for Resistance to Coccidioidomycosis in Mice. *mBio* 2013;4(1):e00597-12. doi:10.1128/mBio.00597-12.
- Loures FV, Araujo EF, Feriotti C, et al. Dectin-1 Induces M1 Macrophages and Prominent Expansion of CD8+IL-17+ Cells in Pulmonary Paracoccidioidomycosis. *J. Infect. Dis.* 2014;210(5):762–773. doi:10.1093/infdis/jiu136.
- Tavares AH, Derengowski LS, Ferreira KS, et al. Murine Dendritic Cells Transcriptional Modulation upon *Paracoccidioides brasiliensis* Infection. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2012;6(1):e1459. doi:10.1371/journal.pntd.0001459.
- Feriotti C, Loures FV, Frank De Araújo E, et al. Mannosyl-Recognizing Receptors Induce an M1-Like Phenotype in Macrophages of Susceptible Mice but an M2-Like Phenotype in Mice Resistant to a Fungal Infection. *PLoS ONE.* 2013;8(1):e54845. doi:10.1371/journal.pone.0054845.
- Lin J-S, Huang J-H, Hung L-Y, et al. Distinct roles of complement receptor 3, Dectin-1, and sialic acids in murine macrophage interaction with *Histoplasma* yeast. *J. Leukoc. Biol.* 2010;88(1):95–106. doi:10.1189/jlb.1109717.
- Huang JH, Lin CY, Wu SY, et al. CR3 and Dectin-1 Collaborate in Macrophage Cytokine Response through Association on Lipid Rafts and Activation of Syk-JNK-AP-1 Pathway. *PLoS Pathog.* 2015;11(7):e1004985. doi:10.1371/journal.ppat.1004985.
- Chang TH, Huang JH, Lin HC, et al. Dectin-2 is a primary receptor for NLRP3 inflammasome activation in dendritic cell response to *Histoplasma capsulatum*. *PLoS Pathog.* 2017;13(7):e1006485. doi:10.1371/journal.ppat.1006485.
- Wang H, LeBert V, Hung C-Y, et al. C-type lectin receptors differentially induce th17 cells and vaccine immunity to the endemic mycosis of North America. *J. Immunol.* 2014;192(3):1107–1119. doi:10.4049/jimmunol.1302314.
- Wang H, Li M, Lerskuthirat T, et al. The C-Type Lectin Receptor MCL Mediates Vaccine-Induced Immunity against Infection with *Blastomyces dermatitidis*. *Infect. Immun.* 2015;84(3):635–42. doi:10.1128/IAI.01263-15.
- Preite NW, Feriotti C, Souza de Lima D, et al. The Syk-Coupled C-Type Lectin Receptors Dectin-2 and Dectin-3 Are Involved in *Paracoccidioides brasiliensis* Recognition by Human Plasmacytoid Dendritic Cells. *Front. Immunol.* 2018;9:464. doi:10.3389/fimmu.2018.00464.
- Balderramas HA, Penitenti M, Rodrigues DR, et al. Human neutrophils produce IL-12, IL-10, PGE2 and LTB4 in response to *Paracoccidioides brasiliensis*. Involvement of TLR2, mannose receptor and dectin-1. *Cytokine.* 2014;67(1):36–43. doi:10.1016/j.cyt.2014.02.004.
- McBride JA, Gauthier GM, Klein BS. Turning on virulence: Mechanisms that underpin the morphologic transition and pathogenicity of *Blastomyces*. *Virulence.* 2019;10(1):801–809. doi:10.1080/21505594.2018.1449506.
- Wang H, LeBert V, Li M, et al. Mannose Receptor Is Required for Optimal Induction of Vaccine-Induced T-Helper Type 17 Cells and Resistance to *Blastomyces dermatitidis* Infection. *J. Infect. Dis.* 2016;213(11):1762–1766. doi:10.1093/infdis/jiw010.
- Viriyakosol S, Walls L, Okamoto S, et al. Myeloid Differentiation Factor 88 and Interleukin-1R1 Signaling Contribute to Resistance to *Coccidioides immitis*. *Infect. Immun.* 2018;86(6):e00028-18. doi:10.1128/IAI.00028-18.
- Coady A, Sil A. MyD88-dependent signaling drives host survival and early cytokine production during *Histoplasma capsulatum* infection. *Infect. Immun.* 2015;83(4):1265–1275. doi:10.1128/IAI.02619-14.
- Loures FV, Pina A, Felonato M, et al. MyD88 Signaling Is Required for Efficient Innate and Adaptive Immune Responses to *Paracoccidioides brasiliensis* Infection. *Infect. Immun.* 2011;79(6):2470–80. doi:10.1128/IAI.00375-10.
- Van Prooyen N, Henderson CA, Hocking Murray D, et al. CD103+ Conventional Dendritic Cells Are Critical for TLR7/9-Dependent Host Defense against *Histoplasma capsulatum*, an Endemic Fungal Pathogen of Humans. *PLoS Pathog.* 2016;12(7):e1005749. doi:10.1371/journal.ppat.1005749.
- Menino JF, Saraiva M, Gomes-Alves AG, et al. TLR9 Activation Dampens the Early Inflammatory Response to *Paracoccidioides brasiliensis*, Impacting Host Survival. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2013;7(7):e2317. doi:10.1371/journal.pntd.0002317.
- Sundblad V, Morosi LG, Geffner JR, et al. Galectin-1: A Jack-of-All-Trades in the Resolution of Acute and Chronic Inflammation. *J. Immunol.* 2017;199(11):3721–3730. doi:10.4049/jimmunol.
- Hatanaka O, Rezende CP, Moreno P, et al. Galectin-3 Inhibits *Paracoccidioides brasiliensis* Growth and Impacts Paracoccidioidomycosis through Multiple Mechanisms. *mSphere* 2019;4:10. doi:10.1128/msphere.00209-19.
- Vinh DC, Masannat F, Dzioba RB, et al. Refractory disseminated coccidioidomycosis and mycobacteriosis in interferon-gamma receptor 1 deficiency. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2009;49(6):e62-5. doi:10.1086/605532.
- Vinh DC, Schwartz B, Hsu AP, et al. Interleukin-12 Receptor 1 Deficiency Predisposing to Disseminated Coccidioidomycosis. *Clin. Infect. Dis.* 2011;52:e99–e102. doi:10.1093/cid/ciq215.
- Sampaio EP, Hsu AP, Pechacek J, et al. Signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) gain-of-function mutations and disseminated coccidioidomycosis and histoplasmosis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013;131(6):1624–1634. doi:10.1016/j.jaci.2013.01.052.
- Merkhofer RMJ, O'Neill MB, Xiong D, et al. Investigation of Genetic Susceptibility to Blastomycosis Reveals Interleukin-6 as a Potential Susceptibility Locus. *MBio* 2019;10(3):e01224-19. doi:10.1128/mBio.01224-19.
- Roy M, Benedict K, Deak E, et al. A Large Community Outbreak of *Blastomycosis* in Wisconsin With Geographic and Ethnic Clustering. *Clin. Infect. Dis.* 2013;57:655–662. doi:10.1093/cid/cit366.
- Hung CY, Zhang H, Castro-Lopez N, et al. Glucan-chitin particles enhance Th17 response and improve protective efficacy of a multivalent antigen (rCpa1) against pulmonary *Coccidioides posadasii* infection. *Infect. Immun.* 2018;86(11):e00070–18. doi:10.1128/IAI.00070-18.
- Diep AL, Hoyer KK. Host Response to *Coccidioides* Infection: Fungal Immunity. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020;10:581101. doi:10.3389/fcimb.2020.581101.
- Wuthrich M, Gern B, Hung CY, et al. Vaccine-induced protection against 3 systemic mycoses endemic to North America requires Th17 cells in mice. *J. Clin. Investig.* 2011;121(2):554–568. doi:10.1172/JCI43984.



35. Davini D, Naeem F, Phong A, et al. Elevated regulatory T cells at diagnosis of *Coccidioides* infection associates with chronicity in pediatric patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018;142(6):1971–1974. doi:10.1016/j.jaci.2018.10.022.
36. Odio CD, Milligan KL, McGowan K, et al. Endemic mycoses in patients with STAT3-mutated hyper-IgE (Job) syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015;136(5):1411–1413. doi:10.1016/j.jaci.2015.07.003.
37. Galdino NA, Loures FV, de Araújo EF, et al. Depletion of regulatory T cells in ongoing paracoccidioidomycosis rescues protective Th1/Th17 immunity and prevents fatal disease outcome. *Sci. Rep.* 2018;8(1):1–15. doi:10.1038/s41598-018-35037-8.
38. Hung CY, Castro-Lopez N, Cole GT. Vaccinated C57BL/6 mice develop protective and memory T cell responses to *Coccidioides posadasii* infection in the absence of interleukin-10. *Infect. Immun.* 2014;82(2):903–913. doi:10.1128/IAI.01148-13.
39. Hung CY, del Pilar Jiménez-Alzate M, Gonzalez A, et al. Interleukin-1 receptor but not Toll-like receptor 2 is essential for MyD88-dependent Th17 immunity to *Coccidioides* infection. *Infect. Immun.* 2014;82(5):2106–2114. doi:10.1128/IAI.01579-13.
40. Johnson L, Gaab EM, Sanchez J, et al. Valley fever: danger lurking in a dust cloud. *Microbes Infect.* 2014;16(8):591–600. doi:10.1016/j.micinf.2014.06.011.
41. Wack EE, Ampel NM, Sunenshine RH, et al. The return of delayed-type hypersensitivity skin testing for coccidioidomycosis external icon. *Clin. Infect Dis.* 2015;61(5):787–791. doi:10.1093/cid/civ388.
42. Hung CY, Wozniak KL, Cole GT. “Flow Cytometric Analysis of Protective T-Cell Response Against Pulmonary *Coccidioides* Infection. *Methods Mol Biol.* 2016;1403:551–566. doi:10.1007/978-1-4939-3387-7\_31.
43. Nanjappa SG, Heninger E, Wüthrich M, et al. Tc17 cells mediate vaccine immunity against lethal fungal pneumonia in immune deficient hosts lacking CD4+ T cells. *PLoS Pathog.* 2012;8(7):e1002771. doi:10.1371/journal.ppat.1002771.
44. Burger E. Paracoccidioidomycosis Protective Immunity. *Journal of fungi (Basel).* 2021;7(2):137. doi:10.3390/jof7020137.
45. Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity.* 2013;39(6):1003–18. doi:10.1016/j.immuni.2013.11.010.
46. Hung CY, Castro-Lopez N, Cole GT. Card9-and MyD88-mediated gamma interferon and nitric oxide production is essential for resistance to subcutaneous *Coccidioides posadasii* infection. *Infect. Immun.* 2016;84(4):1166–1175. doi:10.1128/IAI.01066-15.
47. Campuzano A, Zhang H, Ostroff GR, et al. CARD9-Associated Dectin-1 and Dectin-2 Are Required for Protective Immunity of a Multivalent Vaccine against *Coccidioides posadasii* Infection. *J. Immunol.* 2020;204(12):3296–3306. doi:10.4049/jimmunol.1900793.
48. Kirkland T. The quest for a vaccine against coccidioidomycosis: a neglected disease of the Americas. *Journal of Fungi.* 2016;2(4):34. doi:10.3390/jof2040034.
49. Kollath DR, Miller KJ, Barker BM. The mysterious desert dwellers: *Coccidioides immitis* and *Coccidioides posadasii*, causative fungal agents of coccidioidomycosis. *Virulence.* 2019;10(1):222–233. doi:10.1080/21505594.2019.1589363.
50. Narra HP, Shubitz LF, Mandel MA, et al. A *Coccidioides posadasii* CPS1 deletion mutant is avirulent and protects mice from lethal infection. *Infect Immun.* 2016;84(10):3007–3016. doi:10.1128/IAI.00633-16.
51. Shubitz LF, Powell DA, Trinh HT, et al. Viable spores of *Coccidioides posadasii* Deltacps1 are required for vaccination and provide long lasting immunity. *Vaccine.* 2018;36:3375–3380. doi:10.1016/j.vaccine.2018.04.026.
52. Wüthrich M, Brandhorst TT, Sullivan CD, et al. Calnexin induces expansion of antigen-specific CD4(+) T cells that confer immunity to fungal ascomycetes via conserved epitopes. *Cell Host Microb.* 2015;17(4):452–465. doi:10.1016/j.chom.2015.02.009.
53. Kirkland TN, Fierer J. *Coccidioides immitis* and *posadasii*: A review of their biology, genomics, pathogenesis, and host immunity. *Virulence.* 2018;9(1):1426–1435. doi:10.1080/21505594.2018.1509667.
54. Roth MT, Zamith-Miranda D, Nosanchuk JD. Immunization Strategies for the Control of Histoplasmosis. *Curr Trop Med Rep.* 2019;6(2):35–41. doi:10.1007/s40475-019-00172-3.
55. Nosanchuk JD, Zancopé-Oliveira RM, Hamilton AJ, et al. Antibody therapy for histoplasmosis. *Front Microbiol.* 2012;3:1–7. doi:10.3389/fmicb.2012.00021.
56. Tristão FSM, Panagio LA, Rocha FA, et al. Cell-deficient mice display enhanced susceptibility to *Paracoccidioides brasiliensis* infection. *Mycopathologia.* 2013;176:1–10. doi:10.1007/s11046-013-9671-y.
57. Thomaz L, Nosanchuk JD, Rossi DC, et al. Monoclonal antibodies to heat shock Monoclonal antibodies to heat shock protein 60 induce a protective immune response against experimental *Paracoccidioides lutzii*. *Microb. Infect.* 2014;16:788–795. doi:10.1016/j.micinf.2014.08.004.
58. Batista VG, Toledo MS, Straus AH, et al. Glycolipid sensing and innate immunity in paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia.* 2014;178:153–162. doi:10.1007/s11046-014-9783-z.
59. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, et al. 2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guideline for the treatment of Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis.* 2016;63:e112–e146. doi:10.1093/cid/ciw360.

## Сведения об авторах

Муругова Анастасия Александровна – научный сотрудник лаборатории особо опасных микозов ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора», 400066, г. Волгоград, Россия, ул. Голубинская, 7. E-mail: anastasiyamurugova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7744-4441.

Липницкий Анатолий Васильевич – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории особо опасных микозов ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора». E-mail: microgrib.lab@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7249-1820.

Половец Надежда Васильевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории особо опасных микозов ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора». E-mail: yuu-nadezhda@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7823-2301.

Поступила 5.07.2024.

Статья принимает участие в Ермольевском конкурсе научных публикаций.