

УДК 616.31

DOI: 10.14427/jipai.2015.3.56

Особенности местной защиты онкогематологических больных при орофарингеальном кандидозе

Е.Ю. Данилова, Н.В. Шабашова, Е.В. Фролова, А.Е. Учеваткина, Л.В. Филиппова

НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Features of local immunity in hematological patients with oropharyngeal candidiasis

E.Y. Danilova, N.V. Shabashova, E.V. Frolova, A.E. Uchevatkina, L.V. Filippova

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov (Kashkin Research Institute of Medical Mycology), Saint Petersburg, Russia

Аннотация

Орофарингеальный кандидоз (ОФК) – оппортунистическая инфекция, которую чаще вызывает *Candida alb.* при местных и системных дефектах иммунитета. Механизмы взаимодействия грибов с иммунными факторами и иммунопатогенез этого осложнения интенсивно изучают при ВИЧ-инфекции. Однако в литературе практически отсутствуют сведения об организации иммунологической защиты против грибов и причинах развития ОФК у онкогематологических больных. Нами изучены особенности синтеза иммунологически значимых растворимых факторов в ротовой жидкости больных гемобластозами в зависимости от лечения и наличия ОФК. До полихимиотерапии у всех больных был увеличен местный синтез TNF- α , IL17 и G-CSF, что свидетельствует об активации раннего защитного воспаления. После курсов лечения в ротовой жидкости достоверно снижалось содержание TNF- α , обнаруживалась тенденция к снижению G-CSF и IL17 у всех больных. При ОФК снижался уровень MCP-1 и IFN γ , отсутствовал адекватный синтез IL-17, что указывает на нарушение основных противогрибковых видов защиты слизистой оболочки полости рта, а избыток β -дефензина-2 и повышение секреторного ингибитора протеиназы лейкоцитов, вероятно, отражает тяжесть местных проявлений воспаления, облегчающего инвазию грибов.

Ключевые слова

Орофарингеальный кандидоз, гемобластозы, грибы рода *Candida*, локальный иммунитет, растворимые факторы

Summary

Candida alb. is an opportunistic fungal pathogen that is a leading cause for oropharyngeal candidiasis in people with compromised local and acquired immunity systems. Mechanisms of immune interactions with fungi and immunopathogenesis of this complication have been intensively studied in patients, those infected with the human immunodeficiency virus. However, in the world literature there is not enough information about the immunological defense against fungi and the causes of oropharyngeal candidiasis in hematological patients. We studied the features of the synthesis of important soluble immune factors in oral fluid samples from hematological patients, depending on the presence or absence of oropharyngeal candidiasis. Before chemotherapy was increased local synthesis of TNF- α , IL17 and G-CSF in all patients, showed the early activation of protective inflammation. After the courses of treatment significantly have reduced the activity of the local synthesis of TNF- α , found tends to reduce the G-CSF and IL17 in all hematological patients. It was found, that in hematological patients with OFC reduced levels of MCP-1, IFN γ and there was no adequate response IL-17, because of the violation of the main types of antifungal protection in oral mucosa. Excess of β -defensin-2 and increase the levels of secretory leukocyte protease inhibitor, is likely to reflect the severity of the local manifestations of the inflammatory response, which facilitates invasion of fungi.

Keywords

Oropharyngeal candidiasis, hematological malignancies, *Candida* spp., local immunity, soluble immune factors

Введение

Первым и ведущим физиологическим барьером на пути внешних воздействий в слизистой оболочке ротовой полости является пограничный эпителий. Он обладает не только важными физико-химическими защитными факторами, но и способностью к распознаванию антигенов и мощным эффекторным потенциалом в иммунных реакциях. Все защитные реакции организма начинают факторы и клетки врожденного иммунитета, функционирующие в местах постоянного поступления и присутствия разных микроорганизмов, в том числе грибов, чутко реагируя на воздействия экзогенной и эндогенной природы и вовлекая в ответ участников адаптивной защиты. В наших предыдущих исследованиях мы обращали внимание на механизмы организации локального иммунитета у онкогематологических больных [1], так как показано, что несмотря на очевидные дефекты системной защиты, предрасполагающие к возникновению микозов, местные грибковые осложнения, а именно орофарингеальный кандидоз развивается лишь у малой части этих пациентов. Закономерно формируется вопрос, за счет чего сохраняется устойчивость к микромицетам в сложившихся условиях. В реализации реакций врожденного иммунитета важную роль играют антимикробные пептиды (АМП), продуцируемые фагоцитами и эпителиальными клетками [2,3]. Это эффекторные молекулы, способные вызывать лизис широкого спектра бактерий, грибов и вирусов в основном через нарушение структуры и функции цитоплазматической мембраны. За это их называют «эндогенными антибиотиками» У человека обнаружено три семейства АМП – дефензины, кателецидины и гистатины. Разные виды АМП были найдены в нейтрофилах, эпителиальных клетках, некоторых популяциях макрофагов, клетках Пенета (кишечных энтероцитах) [2], Антикандидацидной активностью обладает семейство β -дефензинов, в особенности β -дефензин 2 (DEFb2) и β -дефензин-3, гистатины. В эксперименте на мышах, дефектных по гену IL 17, обнаружен существенно низкий уровень β -дефензинов-3, что ассоциировалось с восприимчивостью мышей к ОФК [4]. При исследовании слюны у пациентов с гипериммуноглобулин Е-синдромом, также были выявлены более низкие уровни DEFb2, гистатинов и обнаружено уменьшение кандидацидной активности слюны по сравнению со здоровыми субъектами [5]. Как известно, люди с этим врожденным иммунодефицитным нарушением страдают от неконтро-

лируемых Candida-инфекций кожи и слизистых оболочек. Мониторинг данных отечественных и зарубежных исследований показал, что особенности локального синтеза кандидацидных факторов, в том числе, АМП у больных гемобластозами не изучались. Вместе с тем, наиболее вероятно, именно они формируют защитный барьер против ОФК за счет немедленного увеличения синтеза эпителиоцитами и клетками врожденного иммунитета. Возможно, изучение этого аспекта внесет ясность в вопрос избирательности развития этого грибкового осложнения при прочих равных условиях у онкогематологических больных.

Цель исследования: изучить особенности синтеза иммунологически значимых растворимых факторов в образцах ротовой жидкости для характеристики локальной защиты у больных гемобластозами в зависимости от лечения и наличия или отсутствия ОФК.

Материалы и методы

На этапе подготовки к исследованию был проведен катamnестический анализ 690 больных гемобластозами, наблюдавшихся на отделении гематологии № 2 Ленинградской Областной Клинической Больницы (Л О К Б) с 2002 по 2011 год (зав. отд. Зюзгин И.С.). Далее (с 2011 по 2014 год) был проведен собственный проспективный анализ, включающий наблюдение за 430 онкогематологическими больными 1-го и 2-го отделения гематологии этой же больницы для выявления клинических признаков ОФК, и у части из них получены образцы ротовой жидкости. К 2014 году было отобрано 123 образца ротовой жидкости (РЖ): 38 - от больных гемобластозами с орофарингеальным кандидозом и 85 - от таких же больных без орофарингеального кандидоза. В качестве группы контроля использовали ротовую жидкость 19 соматически здоровых людей с санированной ротовой полостью. Ротовую жидкость собирали в утренние часы натощак, до чистки зубов с помощью специальных стандартных систем для забора "Salivette sarstedt". После центрифугирования материала при 1200 об/мин в течение 10 минут отделяли надосадочную жидкость. В собранных биосубстратах методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли уровни провоспалительных цитокинов IFN- γ , IL-17, IL-8, IL-6, TNF- α , G-CSF, противовоспалительного цитокина IL-10, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1), β -дефензина 2 (DEFb2), секреторного лейкоцитарного протеазного ингибитора (SLPI) («Цитокин», Россия, «Вектор-Бест», Россия, «Cloud-Clone Corp.»),

США, «R&D», США). Критериями для диагностики орофарингеального кандидоза являлись клинические симптомы с положительными результатами микологических исследований [6]: наличие почкующихся дрожжевых клеток, псевдомицелия и/или мицелия *Candida spp.* в мазках со слизистых оболочек ротовой полости и языка, окрашенных по Граму, выделение культуры *Candida spp.* из патологического материала и видовая идентификация возбудителя. Создана база медико-биологические данных в пакете Microsoft Office Excel 2007. Полученные данные обрабатывали с помощью программной системы STATISTICA 6.0. Для оценки различий между независимыми выборками применяли непараметрический критерий Манна-Уитни, между зависимыми выборками – критерий Вилкоксона. Степень зависимости между различными параметрами внутри исследуемых групп определяли с помощью ранговой корреляции Спирмана. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Ретроспективным анализом историй болезни 690 онкогематологических пациентов определили, что у 62 из них в свое время был обнаружен ОФК, что составило 9%. ОФК наблюдали чаще у больных острым миелоидным лейкозом (18 - 29%), реже – при неходжкинской лимфоме (13 - 21%), лимфогранулематозе (8 - 13%), остром лимфобластном лейкозе (8 - 13%) и плазмоклеточной

миеломе (6 - 9%). Другие виды гемобластозов гораздо реже осложнялись ОФК, количество таких больных в целом составило 9 человек - 14%.

При этом установлено, что у 42% - 26 пациентов ОФК был выявлен при первичном поступлении в стационар до лечения, у трети больных - после 1-го курса полихимиотерапии (ПХТ) (20 - 32%). Реже признаки ОФК обнаруживали после 2-го курса ПХТ и позднее (16 - 26%). Анализ показал, что ранняя манифестация ОФК - после первого курса – в 55% случаев возникала у больных, получавших химиотерапевтический комплекс на основе цитозара при остром миелоидном лейкозе, реже, если применяли ПХТ на основе циклофосфана (32%). Во всех других случаях до развития ОФК применяли разные химиотерапевтические схемы, поэтому статистически их влияние на возникновение данного осложнения проследить не удалось (рис. 1).

Четкой зависимости развития ОФК от вида гемобластоза и схем лечения на основании катamnестического анализа проследить не удалось. В отечественных и зарубежных источниках также отсутствуют подобные сведения. Поэтому нами было предпринято собственное наблюдение за онкогематологическими больными, начиная с первого поступления для выявления ОФК. Для увеличения контингента наблюдаемых лиц, наш мониторинг проводился на обеих гематологических отделениях ЛОКБ. Оказалось, что среди 38 пациентов с разными гемобластозами всего у 4 были выявлены признаки ОФК при первом

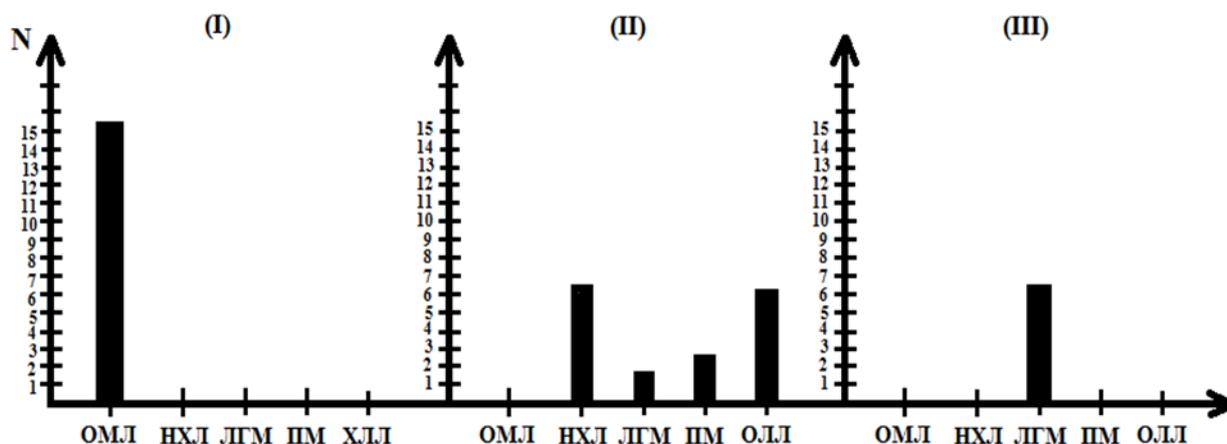


Рис. 1. Влияние вида ПХТ на развитие ОФК

Примечание:

По оси ординат - количество пациентов с осложнением (N)

По оси абсцисс - виды гемобластозов с ПХТ: (I) на основе цитозара, (II) циклофосфана, (III) комплекса беасорп

поступлении (больные острым миелоидным лейкозом (n=1), лимфогранулематозом (n=2), плазмоцитомой (n=1), что совершенно отличается от результатов ретроспективного анализа. Это может быть обусловлено различиями контингента больных, истории которых оценивали при ретроспективном анализе из отделения гематологии N 2 ЛОКБ, где как правило, наблюдаются больные с более агрессивным течением гемобластозов. У остальных осмотренных нами больных осложнение появилось после ПХТ. Так ОФК развился после первого и последующих курсов ПХТ у больных острым миелоидным лейкозом (n=9), неходжкинской лимфомой (n=12), лимфогранулематозом (n=3), плазмноклеточной миеломой (n=6), хроническим лимфолейкозом (N=1), другими гемобластозами (n=3), что частично совпадает с ретроспективным анализом (табл.1).

Однако, суммарно ОФК чаще развивался при лимфозависимых гемобластозах (47%). Вместе с

тем, изучение зависимости развития кандидоза от вида фонового состояния показало, что чаще это осложнение возникало при лимфозависимых гемобластозах. По-видимому, это обусловлено неадекватными функциональными способностями незрелых клеток этого ряда, основных участников адаптивных механизмов противогрибковой защиты, которые недостаточно эффективны для элиминации микромицетов.

Чаще всего ОФК развивался после применения химиотерапевтического комплекса на основе циклофосфана с винкристином (в 17 случаев из 38) у пациентов с разными видами гемобластозов. Все больные острым миелоидным лейкозом, имевшие осложнение в виде ОФК, получали курсы ПХТ на основе цитозара (рис.2). Следовательно, эти данные в целом совпадают с катанестическими.

Химиотерапия, несомненно, вносит свои коррективы в уже имеющиеся иммунологические нарушения. Нарушения дифференцировки ми-

Таблица 1. Фоновые состояния гематологических больных с ОФК (%)

Нозологическая форма	Ретроспективные данные	Проспективные данные
Острый миелоидный лейкоз	29	26
Неходжкинская лимфома	21	31
Острый лимфобластный лейкоз	13	3
Лимфома Ходжкина	13	13
Плазмноклеточная миелома	9	18
Другие фоновые состояния	14	8

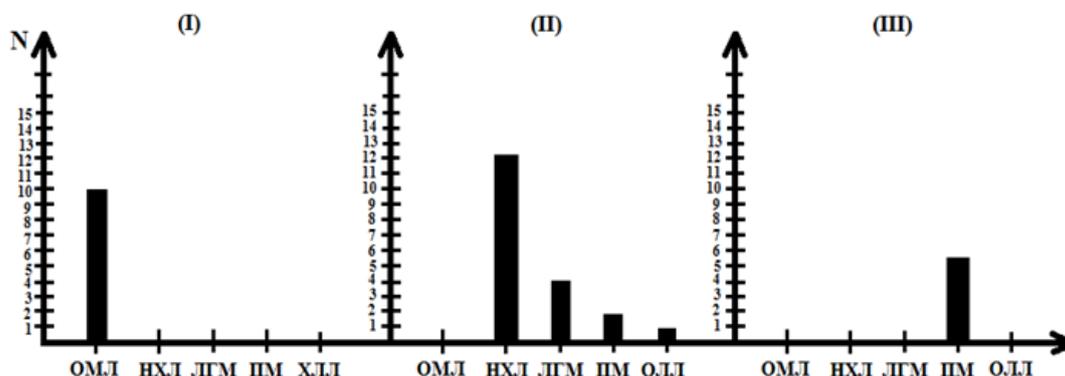


Рис. 2. Влияние вида ПХТ на развитие ОФК

Примечание:

По оси ординат – количество пациентов с осложнением (N)

По оси абсцисс – виды гемобластозов с ПХТ: (I) на основе цитозара, (II) циклофосфана с винкристином, (III) велкейда

елоидных клеток также, по-видимому, сопровождаются дефектами кандидацидной активности [1, 7], что усиливается применением цитозара. Несмотря на схожие фоновые состояния и применяемые схемы ПХТ, ОФК развивается лишь в 9 % случаев [1, 8, 9, 10, 11, 12], Поэтому для уточнения механизма возникновения этого осложнения, мы провели изучение иммунологических показателей в ротовой жидкости у этих больных.

При первичном поступлении больных по сравнению со здоровыми установлено увеличение в ротовой жидкости содержания провоспалительных цитокинов IL17, TNF- α , G-CSF (рис.3), что свидетельствует об активации ранней фазы воспаления в результате «оживления» барьерной микробиоты в условиях иммунологического дисбаланса, характерного для онкогематологических заболеваний, и обусловленного диспропорциональной работой костного мозга [12].

Поэтому проанализировали уровни IL17, MCP-1, IFN γ и IL10, как ключевых цитокинов

раннего инициативного воспаления и регуляторов адаптивного противогрибкового ответа (табл.2).

Прежде всего обратили внимание на активность синтеза IL17, играющего ключевую роль в раннем индуцибельном ответе на грибы, как следует из данных литературы [4,5,7,13,14]. Существенных отклонений от контроля не отмечено, однако в случае осложненных гемобластозов продукция этого важнейшего цитокина достоверно была ослаблена, что может быть одним из факторов, облегчающих инвазию микромицетов в слизистые оболочки [1,11,12].

Оказалось, что в ротовой жидкости больных гемобластозами в целом по сравнению со здоровыми, имелась тенденция к снижению уровней спонтанно синтезируемого IFN- γ и IL10, ответственных за осуществление адекватных как врожденных, так и адаптивных реакций на грибы. Обнаружено, что у пациентов с грибковым осложнением продукция IFN γ была достоверно

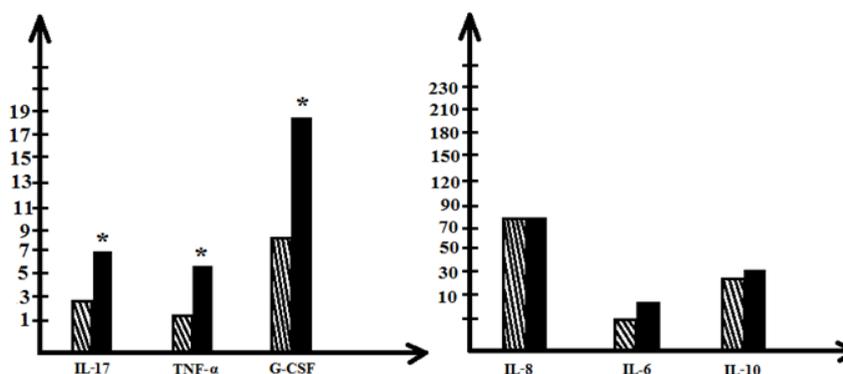


Рис. 3. Уровни цитокинов в ротовой жидкости при поступлении

Примечание:

По оси ординат- уровень цитокинов пг/мл

По оси абсцисс- виды цитокинов ▨ контроль, ■ при поступлении

* - достоверность различий показателей с контрольной группой (p < 0,05)

Таблица 2. Содержание цитокинов в ротовой жидкости

Уровни цитокинов (пг/мл)	Больные без ОФК (n=85) медиана (25%÷75%)	Больные с ОФК (n=38) медиана (25%÷75%)	Контрольная группа (n=19) медиана (25%÷75%)
MCP-1	156 * (62÷188)	88 * (44÷154)	44 (30÷53)
IL-10	21 (9÷34)	21 (18÷24)	25 (8÷48)
IL-17	4 ** (2÷8)	2 (2÷3)	3 (2÷6)
IFN γ	39 ** (23÷53)	28 (18÷42)	49 (11÷59)

Примечание:

Представлены медианные значения с интерквартильным размахом (25% 75%);

* - достоверность различий показателей с контрольной группой (p < 0,05);

** - достоверность различий показателей между группами (p < 0,05)

ниже по сравнению с пациентами без осложнения, что, по-видимому, является следствием более глубокой ингибции Т-зависимого ответа в результате основного заболевания и тоже может предрасполагать к развитию микоза.

Наряду с изменениями уровней цитокинов, синтезируемых Т-лимфоидными клетками, было обнаружено достоверное увеличение содержания моноцитарного хемоаттрактантного протеина в ротовой жидкости у всех обследованных больных, но при более значительном увеличении показателя у больных при отсутствии осложнения. Это свидетельствует о компенсаторной активации местной врожденной защиты, пытающейся заместить системный дефект Т-лимфоцитов и усилить элиминацию грибов. Но у субъектов с ОФК, эта компенсация ослаблена, что может уменьшать приток защитных клеток в слизистую оболочку ротовой полости, а также свидетельствовать о снижении функции клеток-продуцентов MCP-1.

Выявленные изменения могут быть еще одной из причин развития ОФК.

С другой стороны, после ПХТ снижалась продукция IL6, TNF, G-CSF, содержание IL10 и IL8 повышалось, при отсутствии реакции IL17 (табл. 3), что указывает на снижение защитных свойств слизистой оболочки полости рта и склонности к хронизации воспаления [1, 12, 15, 16].

Изучив основные параметры местной противогрибковой иммунологической защиты, а именно оценив качество функционирования Т-зависимых механизмов и участников макрофагального ряда, мы не могли не принять во внимание барьерную и иммунологическую функция эпителиальных клеток, которые, как было

уже сказано, первыми принимают на себя удар неблагоприятных экзогенных агрессивных факторов. Эпителиоциты ротовой полости, кроме синтеза множества известных цитокинов воспаления, первоначально способны оказывать кандидацидное действие посредством секреции антимикробных пептидов, таких как семейство β -дефенсинов и кальпротектин, которые становятся причиной разрушения мембраны грибковой клетки [2,3]. β -дефенсин-2 и β -дефенсин 3 обладают наиболее выраженной кандидацидной активностью, которая еще может дополнительно усиливаться под влиянием IFN- γ и TNF- α . [7]. Также известно, что мишенью цитокинов семейства IL-17 являются клетки стромы, эпителиальные и эндотелиальные клетки, способные под воздействием IL-17 синтезировать АМП, в том числе обладающие кандидацидной активностью [5,7,13]. Выработка эпителиоцитами АМП не является уникальной, эти растворимые факторы продуцируются также нейтрофилами, они входят в состав активных компонентов лизосомоподобных гранул. Тем самым гибель нейтрофилов в местах инфицирования, могла бы также вносить вклад в элиминацию грибов, потому что разрушенные нейтрофилы высвобождают многочисленные АМП, включая кальпротектин, дефенсины и лактоферрин. А всем известную роль нейтрофилов в защите от грибковой инфекции сложно переоценить [7,13,14,16].

Нами обнаружено достоверное увеличение уровня DEFB2 у пациентов с ОФК, что свидетельствует об активации эпителиальных клеток и участие этого механизма в клиренсе грибов, с одной стороны. Однако, с другой стороны, сочетание повышенного синтеза DEFB2, IL-8 и IL-17 (рис.4)

Таблица 3. Уровни цитокинов в ротовой жидкости в зависимости от курсов ПХТ

Уровни цитокинов (пг/мл)	До ПХТ (n=20) медиана (25%÷75%)	После ПХТ (n=20) медиана (25%÷75%)	Контрольная группа (n=19) медиана (25%÷75%)
IL-6	6 (1÷9)	4 (1÷8)	3 (2÷5)
IL-8	85 (65÷206)	154 (70÷170)	85 (35÷87)
IL-10	29 (12÷44)	34 (18÷46)	25 (8÷48)
IL-17	7 * (5÷10)	8 * (4÷10)	3 (2÷6)
G-CSF	18 * (10÷93)	14 * (9÷21)	8 (2÷9)
TNF- α	6 * ** (3÷13)	2 * (1,6÷2)	2 (2÷3)

Примечание:

Представлены медианные значения с интерквартильным размахом (25% - 75%);

* - достоверность различий показателей с контрольной группой (p < 0,05);

** - достоверность различий показателей между группами (p < 0,05)

после курсов ПХТ может приводить к чрезмерному привлечению клеток нейтрофильного ряда, с последующим их разрушением и повреждением эпителия, что снижает его физические защитные свойства и может облегчать инвазию грибов.

В единичных работах зарубежных авторов описана противогрибковая активность антимикробного пептида SLPI - секреторного ингибитора протеиназы лейкоцитов [3,5,17,18]. Это одноцепочечный полипептид, продуцируемый клетками барьерных тканей: эпителием слизистой оболочки ротовой полости, дыхательных и половых путей. Помимо антимикробной, SLPI обладает антипротеазной активностью, защищая слизистую оболочку от воздействия эластазы нейтрофилов в ходе воспаления. Авторы исследования обнаружили, что рекомбинантный SLPI ингибировал рост *in vitro* *C. albicans* и *A.*

fumigatus и проявлял киллерный эффект в отношении дрожжей *C. albicans* в концентрации от 2 - 15 μM , более чем 80% фунгицидную активность - в концентрации 15 μM [18]. Показано, что уровень SLPI в слюне у ВИЧ-позитивных пациентов, имеющих в анамнезе эпизод ОФК в течение 2-х лет, были существенно выше, чем у группы сравнения без ВИЧ и не страдающих ОФК на этот период времени [17]. Эти результаты показывают, что SLPI слюны может быть ранее неизвестным и независимым индикатором ОФК, текущей или перенесенной инфекции и служить биомаркером ОФК. Мы проанализировали уровень этого растворимого фактора у больных гемобластозами. Оказалось, что у всех онкогематологических больных в ротовой жидкости уровень SLPI повышен, при более значительном увеличении этого показателя при развитии кандидоза (рис.5). В со-

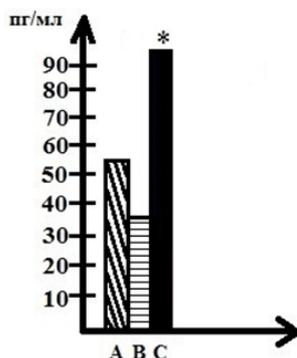


Рис. 4. Уровень β -дефенсин-2 в зависимости от развития осложнения

Примечание:

По оси ординат - уровень DEFb2

По оси абсцисс - (А) контроль, (В) гемобластозы без ОФК, (С) гемобластозы с ОФК

* - достоверность различий показателей с контрольной группой ($p < 0,05$)

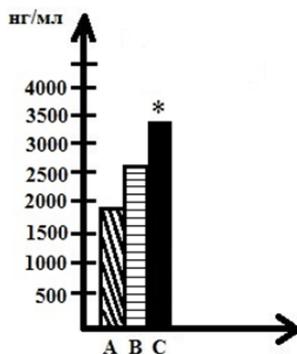


Рис. 5. Уровень SLPI в зависимости от развития осложнения

Примечание:

По оси ординат - уровень SLPI

По оси абсцисс - (А) контроль, (В) гемобластозы без ОФК, (С) гемобластозы с ОФК

* - достоверность различий показателей с контрольной группой ($p < 0,05$)

вокупности с увеличением уровней DEFB2, IL-8, IL-17, это отражает наиболее неблагоприятный исход в виде развития неконтролируемого воспаления в слизистой оболочке ротовой полости и облегчения инвазии грибов.

Результаты свидетельствуют, что у онкогематологических больных наличие системных дефектов иммунитета недостаточно для развития орофарингеального кандидоза. Определяющее значение для защиты от этого осложнения, по видимому, имеет состояние локальных, слаженно и адекватно функционирующих различных механизмов противогрибковой защиты, включающих полноценность физических, антимикробных свойств покровного эпителия, различных фагоцитов и регуляторных свойств лимфоидных клеток. От всех этих местных механизмов наиболее вероятно зависит скорость и эффективность клиренса грибов, препятствующего их размножению и усилению инвазивных свойств.

Выводы

1. ОФК чаще развивался при лимфозависимых гемобластозах и после курсов полихимиотерапии, хотя не выявлено достоверной зависимости развития этого осложнения от вида применяемой полихимиотерапии.
2. У больных гемобластозами до полихимиотерапии, по сравнению со здоровыми, увеличен местный синтез TNF- α , IL17 и G-CSF, что, сви-

детельствует об активации раннего защитного воспаления, важного для развития адекватной реакции как врожденного, так и адаптивного иммунитета, в том числе и на грибы.

3. После полихимиотерапии активность местного синтеза TNF- α достоверно снижалась, G-CSF и IL17 имела тенденцию к снижению у всех гематологических больных, независимо от наличия или отсутствия ОФК, что может уменьшать уровень ответной реакции на патогенные и условно-патогенные микроорганизмы.
4. У больных гемобластозами при развитии орофарингеального кандидоза снижается местный синтез хемоаттрактанта MCP-1, IFN γ , отсутствует адекватный синтез IL-17 по сравнению с больными, не имеющими такого осложнения, что свидетельствует о нарушении основных противогрибковых видов защиты слизистой оболочки полости рта.
5. У онкогематологических больных с ОФК по сравнению с пациентами без осложнения и контрольной группой, определяется избыточная продукция β -дефензина-2, обладающего прямой кандидацидной активностью, и повышенный уровень секреторного ингибитора протеиназы лейкоцитов, что, вероятно, отражает тяжесть местных проявлений воспалительной реакции, облегчающей инвазию грибов.

Литература

1. Данилова Е.Ю., Шабашова Н.В., Фролова Е.В. и соавт. Локальный синтез цитокинов и микробная нагрузка при орофарингеальном кандидозе у больных гемобластозами. *Проблемы медицинской микологии*, 2015, Т. 17, 1: с. 8-13.
2. A. Giuliani, G.Pirri, SF Nicoletto. Antimicrobial peptides: an overview of a promising class of therapeutics. *Central European Journal of Biology*. 2007, V2, 1: p.1-33.
3. J. Wiesner, A.Vilcinskas. Antimicrobial peptides the ancient arm of the human immune system. *Virulence* 2010, V1, 5: p.440-464.
4. Conti HR, Shen F, Nayyar N, et al. Th17 cells and IL-17 receptor signaling are essential for mucosal host defense against oral candidiasis. *Journal of Experimental Medicine*. 2009. V206, 2: p.299-311.
5. Conti HR., Baker O, Freeman AF. New mechanism of oral immunity to mucosal candidiasis in hyper-IgE syndrome. *Mucosal Immunology*. 2011 V4, 4: p.448-455.
6. Клишко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение, руководство для врачей, 2007, с.129-130.
7. Villar C.C, Dongari-Bagtzoglou A. Immune defence mechanisms and immunoenhancement strategies in oropharyngeal candidiasis. *Expert. Rev. Mol. Med. Author manuscript; available in PMC*. 2009. 20 pages.
8. Данилова Е.Ю., Шабашова Н.В. Частота орофарингеального кандидоза у онкогематологических больных. *Вестник гематологии*. 2012, V18, 1: с.90.
9. Данилова Е.Ю., Шабашова Н.В. Фролова Е.В., и соавт. Некоторые особенности локального иммунитета у онкогематологических больных с орофарингеальным кандидозом, Цитокины и воспаление, 2014 Т13, 1: с.92.
10. Данилова Е.Ю., Шабашова Н.В. Фролова Е.В., и соавт. *Candida* spp. в микробиоценозе полости рта у онкогематологических больных, *Проблемы медицинской микологии*, 2014, Т16, 2: с.60.
11. Данилова Е.Ю., Шабашова Н.В. Фролова Е.В., и соавт. Цитокины-регуляторы воспаления у больных гемобластозами, осложненными орофарингеальным кандидозом, *Проблемы медицинской микологии*, 2015, Т17, 2: с.64.
12. Данилова Е.Ю., Шабашова Н.В. Фролова Е.В., и соавт. Цитокиновый профиль в ротовой жидкости у больных гемобластозами. *Медицинская иммунология*, 2015, Т17, специальный выпуск: с.159.
13. Шабашова Н.В. Грибы и иммунитет (учебное пособие). Санкт-Петербург: СПбМАПО, 2008. 83 стр.
14. Шабашова Н.В. Особенности локального иммунного ответа и его дефекты при орофарингеальном кандидозе. *Проблемы медицинской микологии*, 2010. Т12, 4: с.3-9.

15. Baggiolini M, Walz A, Kunkel SL. Neutrophil-activating peptide-1/interleukin-8, a novel cytokine that activates neutrophils. *J Clin Invest.* 1989; V84, 4: p.1045–1049.

16. Dongari-Bagtzoglou A, Villar CC, Kashleva H. Candida albicans-infected oral epithelial cells augment the anti-fungal activity of human neutrophils in vitro. *Med Mycol.* 2005. V43: p.545–549.

17. Chattopadhyay A. Salivary secretory leukocyte protease inhibitor and oral candidiasis in human immunodeficiency virus type 1-infected persons. *Infect Immun.* 2004, V72, 4: p.1956-1963.

18. Tomee, JF, Heimstra PS., R. Heinzel-Wieland et al. Antileukoprotease: an endogenous protein in the innate mucosal defense against fungi. 1997 *J. Infect. Dis.* 176: p.740-747.

Сведения об авторах:

Данилова Евгения Юрьевна, соискатель кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, должность врач аллерголог-иммунолог консультативно-диагностического отделения НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, Санкт-Петербург

Юридический адрес организации: Киришская ул. 41, Санкт-Петербург, 191015, тел 8 812 303-50-50

Шабашова Надежда Венедиктовна, д.м.н, профессор кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии ГБОУ ВПО Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова

Фролова Екатерина Васильевна, к.м.н, зав. НИЛ иммунологии и аллергологии НИИ Микологии им. П.Н. Кашкина, ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Учеваткина Александра Евгеньевна, к.м.н, с.н.с НИЛ иммунологии и аллергологии НИИ Микологии им. П.Н. Кашкина, ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Филиппова Лариса Вячеславовна, н.с. НИЛ иммунологии и аллергологии НИИ Микологии им. П.Н. Кашкина, ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Поступила 21.08.2015 г.