



Активность факторов периферической крови против *Candida albicans*

Годовалов А.П.[✉], Боев И.А.

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

Аннотация

Введение. Колонизация разных биотопов человека дрожжеподобными грибами рода *Candida* встречается достаточно часто. При этом клиническая картина воспалительного процесса развивается не в каждом случае, что предполагает формирование уникального симбиоза между микроскопическими грибами и клетками организма человека, поддержание которого во многом зависит от активности иммунной системы. Основная масса исследований противогрибковой активности иммунной системы человека сконцентрирована вокруг патологических состояний, и практически не уделяется внимания таковой у здоровых лиц. Показано, что факторы иммунитета человека могут, с одной стороны, способствовать формированию биоплёнок *C. albicans*, а с другой стороны — принимают самое активное участие в их разрушении.

Цель исследования — изучение кандидацидной, антибиоплёночной, фагоцитарной и радикалпродуцирующей активности периферической крови здоровых доноров при использовании в качестве объекта клеток *C. albicans*.

Материалы и методы. От 32 практически здоровых доноров получали пробы периферической крови, изучали микоцидную активность, поглотительную и радикалпродуцирующую способность лейкоцитов, а также эффект сыворотки крови на биомассу плёнки. Для опсонизации клеток *C. albicans* использовали иммуноглобулины класса G (IgG) согласно апробированной ранее методике.

Результаты. Показана слабая микоцидная активность периферической крови здоровых доноров. Опсонизация *C. albicans* IgG существенно повышает эту функцию крови. В ранней фазе контакта с *C. albicans* дрожжеподобные клетки поглощают главным образом нейтрофильные лейкоциты, а мононуклеарные лейкоциты практически не участвуют в процессе фагоцитоза. Вероятно, их активность проявляется в более поздний период. Опсонизация *C. albicans* стимулирует поглотительную активность лейкоцитов, что отражается в увеличении среднего числа поглощённых объектов на один лейкоцит. Показано, что опсонины могут участвовать в усилении радикалпродуцирующей активности лейкоцитов. Так, инактивация белков системы комплемента нивелирует стимулирующий эффект опсонизации *C. albicans*.

Заключение. Таким образом, IgG и белки системы комплемента вносят существенный вклад в подавление патогенной активности *C. albicans*.

Ключевые слова: *C. albicans*, микоцидная активность, биоплёнка, фагоцитоз, «респираторный взрыв», лейкоциты

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Пермского государственного медицинского университета им. акад. Е.А. Вагнера (протокол № 11 от 24.11.2021).

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Годовалов А.П., Боев И.А. Активность факторов периферической крови против *Candida albicans*. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2022;99(2):225–230.
DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-211>

Activity of peripheral blood factors against *Candida albicans*

Anatoly P. Godovalov[✉], Iosif A. Boev

Academician E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

Abstract

Introduction. Currently, the colonization of various human biotopes by yeast-like fungi of the genus *Candida* is considered a relatively frequent phenomenon. At the same time, the clinical manifestations of the inflammatory process do not develop in every case, which implies the formation of a unique symbiosis between microscopic fungi and cells of the human body, the maintenance of which largely depends on the activity of the immune system. The main part of researches on the antifungal activity of the human immune system is concentrated around pathological conditions, and practically no attention is paid to such in healthy individuals. It has been shown that human immunity factors can, on the one hand, for example, contribute to the formation of *C. albicans* biofilms, and, on the other hand, take an active part in their destruction.

The **aim** of the investigation was to evaluate the candidacid, antibiofilm, phagocytic and radical-producing activities of peripheral blood of healthy donors using *C. albicans* cells as an object.

Materials and methods. Peripheral blood samples were obtained from 32 healthy donors, mycidal activity, absorption and radical-producing abilities of leukocytes, as well as the effect of blood serum on film biomass were assessed. For opsonization of *C. albicans* cells, immunoglobulins G were used according to the previously approved method.

Results. A weak mycocidal activity of the peripheral blood of healthy donors was shown. Opsonization of *C. albicans* with immunoglobulin G significantly increases this blood function. In the early phase of contact with *C. albicans*, yeast-like cells mainly absorb by neutrophilic leukocytes, and mononuclear cells practically do not participate in the process of phagocytosis, probably their activity manifests itself in a later period. Opsonization of *C. albicans* stimulates the absorption activity of leukocytes, which is reflected in an increase in the average number of absorbed objects per leukocyte. It has been shown that opsonins can participate in enhancing the radical-producing activity of leukocytes. Thus, inactivation of proteins of the complement system levels the stimulating effect of *C. albicans* opsonization.

Conclusion. Immunoglobulins G and proteins of the complement system make a significant contribution to the suppression of the pathogenic activity of *C. albicans*.

Keywords: *C. albicans*, mycidal activity, biofilm, phagocytosis, "respiratory burst", leukocytes

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Academician E.A. Vagner Perm State Medical University (Protocol No. 11, November, 24, 2021).

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Godovalov A.P., Boev I.A. Activity of peripheral blood factors against *Candida albicans*. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii*. 2022;99(2): 225–230. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-211>

Введение

У клинически здоровых лиц достаточно часто выявляется носительство *Candida* spp.: в орофарингеальной зоне — у 20–30% добровольцев, в тонком кишечнике — у 50–54%, в толстом кишечнике — у 55–70%, в фекалиях — у 65–70% [1]. Такая ситуация отчасти может быть обусловлена способностью грибов подавлять антагонистическую активность облигатной микробиоты слизистых оболочек человека. Показано, что *C. albicans* участвует в формировании сложноорганизованных микробных сообществ, в составе которых изменяются свойства этого микроорганизма. Известно, что частота встречаемости *C. albicans* в пристеночном муцине слепой кишки в 2 раза больше в присутствии *Staphylococcus aureus*, чем без него [1].

Среди факторов патогенности *C. albicans* следует выделить способность формировать биоплёнки [2]. Установлено, что применение антимикотических препаратов не приводит к полной гибели биоплёночных клеток *C. albicans*. Показано, что в случае использования нистатина в биоплёнке выживает около 30% клеток *C. albicans* [3].

Известно, что при разных клинических ситуациях *C. albicans* оказывает супрессивное влияние

на иммунокомпетентные клетки. Это может быть обусловлено способностью некоторых представителей рода *Candida* активировать протеолиз компонентов иммунитета [4]. Метаболиты *Candida* spp. замедляют созревание фаголизосом и продукцию оксида азота макрофагами [5]. Активация TLR2, опосредованная *Candida* spp., индуцирует сигналы, поддерживающие толеогенный профиль дендритных клеток [6]. Однако при определённых условиях наблюдается состояние комменсализма, когда иммунные факторы сдерживают развитие инфекции. Так, J.C. Oliver и соавт. [7] установлено, что ведущая роль в сдерживании популяции *Candida* spp. отводится фагоцитирующим клеткам. В исследованиях S.G. Nanjappa и соавт. [8] показано, что CD8⁺-Т-клетки памяти реализуют резистентность к *Candida* spp. даже при отсутствии влияния со стороны CD4⁺-Т-клеток.

Моноциты являются ключевыми клетками врождённого иммунитета, формирующими ответ на инфицирование *C. albicans* [9]. Однако в исследованиях J. Chandra и соавт. [10] приводятся сведения, что в присутствии фракции моноцитов у грибов увеличивается биоплёнокообразующая активность, что не описано для нейтрофильных гранулоцитов,

которые обладают более выраженным токсическим потенциалом в первую очередь за счёт более выраженной продукции активных форм кислорода [11]. С другой стороны, антителозависимая активация белков системы комплемента может оказать эффект по элиминации биоплёнок, сформированных грибами *Candida spp.* [12]. В то же время уровень специфических иммуноглобулинов класса М к маннану в крови инфицированных *C. albicans* пациентов не отличается от такового у здоровых лиц, а уровень специфических иммуноглобулинов класса G (IgG) к маннану существенно выше, чем у лиц группы сравнения [13]. Более того, при инфицировании *C. albicans* концентрация специфических IgG в моче и бронхоальвеолярной жидкости существенно повышается [13]. В доступной литературе отсутствуют комплексные сведения о противогрибковой активности факторов периферической крови здоровых лиц.

Цель исследования — изучение кандидацидной, антибиопрелённой, фагоцитарной и радикалпродуцирующей активности периферической крови здоровых доноров при использовании в качестве объекта клеток *C. albicans*.

Материалы и методы

Исследования проведены с использованием проб периферической крови 32 практически здоровых доноров, которые дали добровольное согласие на использование образцов крови. Для оценки микоцидной активности крови пробы делили на 3 порции. В первую порцию вносили тест-штамм *C. albicans* ATCC 10231 и сразу же осуществляли посев на среду Сабуро. Во вторую порцию инокулировали опсонизированные, а в третью — неопсонизированные грибы. Опсонизацию осуществляли согласно ранее апробированной методике [14] с использованием коммерческого препарата «Октогам», содержащего IgG с широким спектром специфических иммуноглобулинов против разных микроорганизмов. Рабочая концентрация препарата по IgG составила 20 мг/мл [15]. В отдельной серии исследований для опсонизации применяли свежеполученную и прогретую при 56°C пулированную сыворотку, что позволяет оценить вклад компонентов системы комплемента. Опсонизацию микроорганизмов осуществляли в течение 1 ч при 37°C. Пробы с опсонизированными и неопсонизированными *C. albicans* инкубировали 3 ч при 37°C. Посев образцов для подсчёта выросших колоний выполняли на среду Сабуро. В качестве дополнительного контроля использовали пробы, куда вместо крови вносили питательную среду и неопсонизированные или опсонизированные клетки *C. albicans*.

Биоплёнки *C. albicans* выращивали в плоскостонных полистироловых планшетах в течение 24 ч

при 37°C в бульоне Сабуро. После этого удаляли питательный бульон и промывали планшеты забуференным физиологическим раствором. На плёнки наносили цельную кровь или свежеполученную сыворотку на 1 ч, инкубацию осуществляли в термостате при 37°C. В контрольные пробы вносили равный объём питательного бульона. Толщину массы биопрелёнок оценивали по методу O'Toole [16] после их окраски генцианвиолетом с последующей экстракцией красителя спиртом и учётом оптической плотности на планшетном фотометре «PowerWave X».

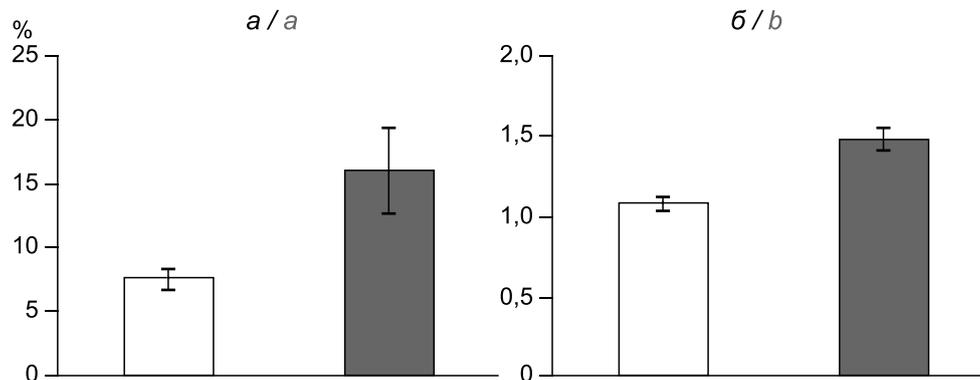
При изучении поглотительной активности лейкоцитов все пробы периферической крови делили на две порции. В 1-ю порцию вносили опсонизированные клетки *C. albicans*, во 2-ю — неопсонизированные микроорганизмы. Сущность метода аналогична таковому, как описано в работе [17], за исключением того, что в качестве объекта фагоцитоза выбраны клетки *C. albicans*. Оценку числа фагоцитирующих нейтрофилов и моноцитов проводили на микропрепаратах, окрашенных по методу Романовского–Гимзе. В каждом препарате учитывали не менее 200 фагоцитирующих клеток. Рассчитывали долю фагоцитирующих клеток каждого типа, фагоцитарное число (среднее число *C. albicans*, приходящееся на 1 фагоцитирующую клетку), а также абсолютные показатели фагоцитарной активности клеток.

Для определения радикалпродуцирующей активности лейкоцитов при постановке реакции люминолзависимой хемилюминесценции в стимулированном варианте в лунках планшета («Corning Inc. Costar») смешивали лейкоциты (25×10^6 /мл) и взвесь тест-штамма *C. albicans*. В контрольные пробы вместо тест-штамма вносили равный объём раствора Хенкса. Измерение проводили на люминометре («Thermo Labsystems»). Для статистического анализа использовали интегральный показатель хемилюминесценции за весь период измерения (integral, RLU) [18].

Статистический анализ осуществляли с помощью программного пакета «Statistica 6.0». Данные представлены в виде средней арифметической величины (M) и стандартной ошибки средней арифметической (m). Для проверки нормальности распределения применяли критерий Шапиро–Уилка. В случае распределения, приближенного к нормальному, использовали критерий Стьюдента, в остальных — критерий Манна–Уитни. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Опсонизация *C. albicans* комплексным препаратом IgG статистически значимо не меняла число жизнеспособных клеток. Выявлена тенденция снижения числа жизнеспособных неопсонизированных



Относительное число фагоцитирующих *C. albicans* лейкоцитов (а) и фагоцитарное число лейкоцитов (б).

Светлые столбики — неопсонизированные *C. albicans*, тёмные — опсонизированные *C. albicans*.

Relative number of leukocytes phagocytosing *C. albicans* (a) and number of phagocytic leukocytes (b).

White bars — non-opsionized *C. albicans*; dark bars — opsonized *C. albicans*.

C. albicans после контакта с кровью с 237 ± 141 КОЕ в начальный момент контакта, до 65 ± 28 КОЕ через 180 минут ($p > 0,05$). Опсонизация *C. albicans* IgG увеличивала микоцидную активность крови (число живых клеток снижалось до 22 ± 12 КОЕ; $p < 0,05$).

C. albicans формировали достаточно выраженную биоплёнку — $0,411 \pm 0,064$ усл. ед. Обработка такой плёнки цельной кровью существенно уменьшала её толщину ($0,270 \pm 0,028$ усл. ед.; $p < 0,05$). При использовании свежеполученной сыворотки крови биоплёнка *C. albicans* разрушалась практически полностью ($0,117 \pm 0,006$ усл. ед.; $p < 0,05$).

При оценке поглотительной активности лейкоцитов установлено её существенное усиление при опсонизации объектов фагоцитоза с помощью IgG (рисунок). При этом количество активно поглощающих лейкоцитов было в 15 раз больше, чем в пробах с неопсонизированными *C. albicans*. Изменения поглотительной активности лейкоцитов затрагивают преимущественно таковую среди нейтрофилов. Опсонизация *C. albicans* IgG существенно не меняет число фагоцитирующих моноцитов.

При оценке радикалпродуцирующей активности лейкоцитов установлено, что клетки *C. albicans* стимулируют «респираторный взрыв» лейкоцитов ($1374,4 \pm 327,0$ RLU; в нестимулированных пробах — $213,6 \pm 19,3$ RLU; $p < 0,05$). В случае опсонизации *C. albicans* свежеполученной сывороткой крови этот эффект существенно усиливался ($2758,1 \pm 646,9$ RLU; $p < 0,05$ по сравнению с показателями проб с неопсонизированными клетками). Предварительное прогревание сыворотки при 56°C нивелировало стимулирующий эффект до уровня, аналогичного таковому в пробах с неопсонизированными *C. albicans* ($1716,7 \pm 444,8$ RLU; $p > 0,05$ по сравнению с показателями проб с неопсонизированными грибами).

Известно, что развитие кандидозной инфекции во многом определяется состоянием баланса меж-

ду факторами патогенности *C. albicans* и реактивностью макроорганизма. Как показано в настоящем исследовании, гуморальные факторы иммунитета играют существенную роль в подавлении жизнедеятельности *C. albicans*. Например, IgG, повышая специфичность распознавания дрожжеподобных грибов фагоцитирующими лейкоцитами, увеличивают их поглотительную активность. Компоненты системы комплемента оказывают деструктивное действие на биоплёнки *C. albicans* и участвуют в инициации генерации гидроксильных радикалов лейкоцитами. Кроме того, сыворотка крови содержит ряд пептидов, оказывающих негативное влияние на стенку дрожжевых клеток, трансляцию белка и т.д. [19]. В целом повсеместное распространение *Candida* spp., широкая представленность сходных внутриродовых антигенов придают иммунному ответу ряд отличительных черт, среди которых отдельно следует выделить накопление естественных антител. Такая ситуация обеспечивает при очередном контакте с грибами более быстрые их распознавание и элиминацию [20]. С другой стороны, согласно данным литературы, активность системы комплемента и количество иммуноглобулинов зависят от многих факторов, среди которых не последнее место занимают адекватный белковый рацион [21], заболевания печени и некоторые другие [22].

Выявленное в настоящем исследовании изменение поглотительной активности преимущественно нейтрофильных лейкоцитов может быть обусловлено тем, что мононуклеарные клетки зависят от опсонизации в меньшей степени [23]. Мононуклеарные лейкоциты активно фагоцитируют нейтрофилы, вступившие в апоптоз [24], что позволяет предположить отсроченное развитие изменений их фагоцитарной активности.

Заключение

Таким образом, вероятно, что преимущественную роль в сдерживании *C. albicans*, снижении их

колониционной активности играют гуморальные факторы иммунной системы хозяина, способные диффундировать через слизистые оболочки. Кроме этого, фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов, усиленная иммуноглобулинами, вносит не менее существенный вклад в подавление патогенной активности *C. albicans*.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Несвижский Ю.В., Волчкова Е.В., Филина Ю.С., Богданова Е.А., Умбетова К.Т., Пак С.Г. Разработка комплексного подхода к терапии инфекции, вызванной грибами рода *Candida*. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015; 20(1): 27–31.
2. Gulati M., Nobile C.J. *Candida albicans* biofilms: development, regulation, and molecular mechanisms. *Microbes Infect*. 2016; 18(5): 310–21. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2016.01.002>
3. Чеботарь И.В., Паршиков В.В. Исследование действия антимикотических препаратов на биопленки, сформированные грибами рода *Candida*. *Акушерство и гинекология*. 2013; (5): 98–102.
4. Valand N., Girija U.V. *Candida* pathogenicity and interplay with the immune system. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021; 1313: 241–72. https://doi.org/10.1007/978-3-030-67452-6_11
5. Slesiona S., Gressler M., Mihlan M., Zaehle C., Schaller M., Barz D., et al. Persistence versus escape: *Aspergillus terreus* and *Aspergillus fumigatus* employ different strategies during interactions with macrophages. *PLoS One*. 2012; 7(2): e31223. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031223>
6. Dillon S., Agrawal S., Banerjee K., Letterio J., Denning T.L., Oswald-Richter K., et al. Yeast zymosan, a stimulus for TLR2 and dectin-1, induces regulatory antigen-presenting cells and immunological tolerance. *J. Clin. Invest.* 2006; 116(4): 916–28. <https://doi.org/10.1172/JCI27203>
7. Oliver J.C., Ferreira C.B.R.J., Silva N.C., Dias A.L.T. *Candida* spp. and phagocytosis: multiple evasion mechanisms. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2019; 112(10): 1409–23. <https://doi.org/10.1007/s10482-019-01271-x>
8. Nanjappa S.G., McDermott A.J., Fites J.S., Galles K., Wüthrich M., Deepe G.S. Jr., et al. Antifungal Tc17 cells are durable and stable, persisting as long-lasting vaccine memory without plasticity towards IFN γ cells. *PLoS Pathog.* 2017; 13(5): e1006356. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006356>
9. Lionakis M.S. New insights into innate immune control of systemic candidiasis. *Med. Mycol.* 2014; 52(6): 555–64. <https://doi.org/10.1093/mmy/myu029>
10. Chandra J., McCormick T.S., Imamura Y., Mukherjee P.K., Ghannoum M.A. Interaction of *Candida albicans* with adherent human peripheral blood mononuclear cells increases *C. albicans* biofilm formation and results in differential expression of pro- and anti-inflammatory cytokines. *Infect. Immun.* 2007; 75(5): 2612–20. <https://doi.org/10.1128/IAI.01841-06>
11. Arce Miranda J.E., Baronetti J.L., Sotomayor C.E., Paraje M.G. Oxidative and nitrosative stress responses during macrophage-*Candida albicans* biofilm interaction. *Med. Mycol.* 2019; 57(1): 101–13. <https://doi.org/10.1093/mmy/myx143>
12. Chupáčová J., Borghi E., Morace G., Los A., Bujdáková H. Anti-biofilm activity of antibody directed against surface antigen complement receptor 3-related protein-comparison of *Candida albicans* and *Candida dubliniensis*. *Pathog. Dis.* 2018; 76(1). <https://doi.org/10.1093/femspd/ftx127>
13. Wang K., Luo Y., Zhang W., Xie S., Yan P., Liu Y., et al. Diagnostic value of *Candida mannan* antigen and anti-mannan IgG and IgM antibodies for *Candida* infection. *Mycoses*. 2020; 63(2): 181–8. <https://doi.org/10.1111/myc.13035>
14. Шестакова А.В., Кадыралиев Б.К., Годовалов А.П., Быкова Л.П. Опсонизация *Candida albicans* иммуноглобулином для внутривенного введения. *Медицинская иммунология*. 2015; (5): 434.
15. Дерябин Д.Г., Каримов И.Ф. Особенности реагирования рекомбинантных люминесцирующих бактерий с различными Lux-оперонами в фагоцитарной системе. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2007; (12): 4–7.
16. O'Toole G.A. Microtiter dish biofilm formation assay. *J. Vis. Exp.* 2011; 47(4): 2437. <https://doi.org/10.3791/2437>
17. Shilov J.I., Orlova E.G. Role of adrenergic mechanisms in regulation of phagocytic cell functions in acute stress response. *Immunol. Lett.* 2003; 86(3): 229–33. [https://doi.org/10.1016/S0165-2478\(03\)00027-0](https://doi.org/10.1016/S0165-2478(03)00027-0)
18. Шилов С.Ю., Шилов Ю.И., Барков С.Ю. Влияние дегидроэпиандростерона на показатели люминолзависимой хемилюминисценции при зимозановом перитоните у старых крыс. *Российский иммунологический журнал*. 2017; 11(3): 570–2.
19. Арзуманян В.Г., Артемьева Т.А., Иксанова А.М. Противогрибковая активность сыворотки крови человека и некоторых млекопитающих. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2019; 96(1): 17–22. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-1-17-22>
20. Шаталова Е.В., Парахина О.В. Выраженность гуморального иммунного ответа у иммуносупрессированных животных в условиях кандидо-бактериальной инфекции. *Аллергология и иммунология*. 2016; 17(1): 69.
21. Amaral J.F., Foschetti D.A., Assis F.A., Menezes J.S., Vaz N.M., Faria A.M. Immunoglobulin production is impaired in protein-deprived mice and can be restored by dietary protein supplementation. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2006; 39(12): 1581–6. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2006001200009>
22. Unsworth D.J. Complement deficiency and disease. *J. Clin. Pathol.* 2008; 61(9): 1013–7. <https://doi.org/10.1136/jcp.2008.056317>
23. Czop J.K., Fearon D.T., Austen K.F. Opsonin-independent phagocytosis of activators of the alternative complement pathway by human monocytes. *J. Immunol.* 1978; 120(4): 1132–8.
24. Liddiard K., Rosas M., Davies L.C., Jones S.A., Taylor P.R. Macrophage heterogeneity and acute inflammation. *Eur. J. Immunol.* 2011; 41(9): 2503–8. <https://doi.org/10.1002/eji.201141743>

REFERENCES

1. Nesvizhskiy Yu.V., Volchkova E.V., Filina Yu.S., Bogdanova E.A., Umbetova K.T., Pak S.G. The elaboration of the complex approach to the treatment of infections caused by fungi of the genus *Candida*. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 2015; 20(1): 27–31. (in Russian)
2. Gulati M., Nobile C.J. *Candida albicans* biofilms: development, regulation, and molecular mechanisms. *Microbes Infect*. 2016; 18(5): 310–21. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2016.01.002>
3. Chebotar' I.V., Parshikov V.V. Investigation of the effect of antimycotics on the *Candida* biofilms. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013; (5): 98–102. (in Russian)
4. Valand N., Girija U.V. *Candida* pathogenicity and interplay with the immune system. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021; 1313: 241–72. https://doi.org/10.1007/978-3-030-67452-6_11
5. Slesiona S., Gressler M., Mihlan M., Zaehle C., Schaller M., Barz D., et al. Persistence versus escape: *Aspergillus terreus* and *Aspergillus fumigatus* employ different strategies during interactions with macrophages. *PLoS One*. 2012; 7(2): e31223. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031223>
6. Dillon S., Agrawal S., Banerjee K., Letterio J., Denning T.L., Oswald-Richter K., et al. Yeast zymosan, a stimulus for TLR2 and dectin-1, induces regulatory antigen-presenting cells and

- immunological tolerance. *J. Clin. Invest.* 2006; 116(4): 916–28. <https://doi.org/10.1172/JCI27203>
7. Oliver J.C., Ferreira C.B.R.J., Silva N.C., Dias A.L.T. *Candida* spp. and phagocytosis: multiple evasion mechanisms. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2019; 112(10): 1409–23. <https://doi.org/10.1007/s10482-019-01271-x>
 8. Nanjappa S.G., McDermott A.J., Fites J.S., Galles K., Wüthrich M., Deepe G.S. Jr., et al. Antifungal Tc17 cells are durable and stable, persisting as long-lasting vaccine memory without plasticity towards IFN γ cells. *PLoS Pathog.* 2017; 13(5): e1006356. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006356>
 9. Lionakis M.S. New insights into innate immune control of systemic candidiasis. *Med. Mycol.* 2014; 52(6): 555–64. <https://doi.org/10.1093/mmy/myu029>
 10. Chandra J., McCormick T.S., Imamura Y., Mukherjee P.K., Ghannoum M.A. Interaction of *Candida albicans* with adherent human peripheral blood mononuclear cells increases *C. albicans* biofilm formation and results in differential expression of pro- and anti-inflammatory cytokines. *Infect. Immun.* 2007; 75(5): 2612–20. <https://doi.org/10.1128/IAI.01841-06>
 11. Arce Miranda J.E., Baronetti J.L., Sotomayor C.E., Paraje M.G. Oxidative and nitrosative stress responses during macrophage — *Candida albicans* biofilm interaction. *Med. Mycol.* 2019; 57(1): 101–13. <https://doi.org/10.1093/mmy/myx143>
 12. Chupáčová J., Borghi E., Morace G., Los A., Bujdák H. Antibiofilm activity of antibody directed against surface antigen complement receptor 3-related protein-comparison of *Candida albicans* and *Candida dubliniensis*. *Pathog. Dis.* 2018; 76(1). <https://doi.org/10.1093/femspd/ftx127>
 13. Wang K., Luo Y., Zhang W., Xie S., Yan P., Liu Y., et al. Diagnostic value of *Candida mannan* antigen and anti-mannan IgG and IgM antibodies for *Candida* infection. *Mycoses.* 2020; 63(2): 181–8. <https://doi.org/10.1111/myc.13035>
 14. Shestakova A.V., Kadyraliev B.K., Godovalov A.P., Bykova L.P. Opsonization of *Candida albicans* with immunoglobulin for intravenous administration. *Meditsinskaya immunologiya.* 2015; (S): 434. (in Russian)
 15. Deryabin D.G., Karimov I.F. Peculiarities recombinant luminescent bacterium reaction with different lux-operons in phagocytal system. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2007; (12): 4–7. (in Russian)
 16. O'Toole G.A. Microtiter dish biofilm formation assay. *J. Vis. Exp.* 2011; 47(4): 2437. <https://doi.org/10.3791/2437>
 17. Shilov J.I., Orlova E.G. Role of adrenergic mechanisms in regulation of phagocytic cell functions in acute stress response. *Immunol. Lett.* 2003; 86(3): 229–33. [https://doi.org/10.1016/S0165-2478\(03\)00027-0](https://doi.org/10.1016/S0165-2478(03)00027-0)
 18. Shilov S.Yu., Shilov Yu.I., Barkov S.Yu. Effect of dehydroepiandrosterone on the luminol-dependent chemiluminescence response under zymosan-induced peritonitis in old rats. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal.* 2017; 11(3): 570–2. (in Russian)
 19. Arzumanyan V.G., Artem'eva T.A., Iksanova A.M. Antifungal activity of human and some mammals sera. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2019; 96(1): 17–22. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-1-17-22> (in Russian)
 20. Shatalova E.V., Parakhina O.V. The severity of the humoral immune response in immunosuppressed animals under conditions of candida-bacterial infection. *Allergologiya i immunologiya.* 2016; 17(1): 69. (in Russian)
 21. Amaral J.F., Foschetti D.A., Assis F.A., Menezes J.S., Vaz N.M., Faria A.M. Immunoglobulin production is impaired in protein-deprived mice and can be restored by dietary protein supplementation. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2006; 39(12): 1581–6. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2006001200009>
 22. Unsworth D.J. Complement deficiency and disease. *J. Clin. Pathol.* 2008; 61(9): 1013–7. <https://doi.org/10.1136/jcp.2008.056317>
 23. Czop J.K., Fearon D.T., Austen K.F. Opsonin-independent phagocytosis of activators of the alternative complement pathway by human monocytes. *J. Immunol.* 1978; 120(4): 1132–8.
 24. Liddiard K., Rosas M., Davies L.C., Jones S.A., Taylor P.R. Macrophage heterogeneity and acute inflammation. *Eur. J. Immunol.* 2011; 41(9): 2503–8. <https://doi.org/10.1002/eji.201141743>

Информация об авторах

Годовалов Анатолий Петрович[✉] — к.м.н., в.н.с. Центральной научно-исследовательской лаборатории, доцент кафедры микробиологии с курсом вирусологии ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера, Пермь, Россия, agodovalov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5112-2003>

Боев Иосиф Александрович — стоматолог-хирург Клинической стоматологической больницы ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера, Пермь, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9682-7680>

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 30.11.2021;
принята к публикации 08.04.2022;
опубликована 29.04.2022

Information about the authors

Anatoly P. Godovalov[✉] — Cand. Sci. (Med.), leading researcher, Central Research Laboratory, Associate Professor, Department of microbiology with a course of virology, Academician E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia, agodovalov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5112-2003>

Iosif A. Boev — dentist-surgeon, Clinical Dental Hospital, Academician E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9682-7680>

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

The article was submitted 30.11.2021;
accepted for publication 08.04.2022;
published 29.04.2022