

3. Kuznetsova Yu.N. Treatment of genital warts with solkoderm. *Ural'skii meditsinskii zhurnal*. 2005; 3: 2 – 3 (in Russian).
4. Apolikhina I.A., Salekh Yu.V. Current possibilities in the treatment of pointed condylomas. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011; 5: 134 – 136 (in Russian).
5. Nejmark B.A., Kondrat'eva Yu.S., Zologina V.S., Torbik D.V. Effectiveness of combined treatment of hpv infection. *Urologiya*. 2015; 2: 39 – 42 (in Russian).
6. Hengge U.R., Benninghoff B., Ruzicka T., Gooset M. Topical immunomodulators – progress towards treating inflammation, infection, and cancer. *Lancet Infectious Diseases*. 2001; 1 (3): 189 – 198. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(01\)00095-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(01)00095-0).

## Проблемы вакцинопрофилактики глубоких микозов

А.В. Липницкий (microgrib.lab@yandex.ru), Н.В. Половец, В.А. Антонов

ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт»  
Роспотребнадзор, г. Волгоград

### Резюме

В обзоре литературы представлены данные последних лет относительно стратегии получения и протективных свойств различных экспериментальных вакцин против оппортунистических и особо опасных глубоких микозов. Обсуждается роль Т-лимфоцитов Th1 и Th17 типов, взаимосвязи CD4+T- и CD8+T-клеток в иммунном ответе и сохранении иммунологической памяти после введения противогрибковой вакцины.

**Ключевые слова:** вакцина, иммунопрофилактика, иммунный ответ, Т-клетки, протективность

### Problems of Vaccinal Prevention of Deep Mycoses

A.V. Lipnitsky (microgrib.lab@yandex.ru), N.V. Polovets, V.A. Antonov

Federal State Health Agency «Volgograd Research Institute for Plaque Control» of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Volgograd, Russian Federation

### Abstract

A literature review presents data obtained during the last years about the strategy of production and protective characteristics of different experimental vaccines against opportunistic and particularly dangerous deep mycoses. The role of T-lymphocytes of Th1 and Th17 types, interactions of CD4+T – and CD8+T-cells in the immune response and maintenance of immunologic memory after immunization with vaccines against mycoses are discussed.

**Key words:** vaccine, immune prevention, immune response, T-cells, protection

Глубокие (системные) микозы человека могут быть первичными – после инфицирования патогенами (*Coccidioides immitis*, *C. posadasii*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*) в их эндемических очагах, так и оппортунистическими, вызываемыми, преимущественно родами *Candida* и *Aspergillus*.

В мире ежегодно регистрируется 5 – 10 млн новых случаев инфицирования микозами людей [1, 2]. Ими поражаются как иммунокомпетентные, так и иммунокомпрометированные лица. Оппортунистические системные микозы поражают ежегодно десятки миллионов человек, в основном с различными формами иммуносупрессии [3, 4].

Пока не существует коммерческих вакцин против микозов человека. Основные трудности в их разработке были связаны со сложностью их клинических испытаний [5, 6]. Это объяснялось тем, что при высоком уровне инфицированности населения различными грибами клинические формы с тяжелым течением были относительно редки. Это ограничивало возможности реальной оценки про-

филактических препаратов и проведение массовой вакцинации.

Однако в последние два десятилетия ситуация существенно изменилась. Целесообразность создания в настоящее время вакцинных препаратов против основных грибных патогенов обусловлена значительным увеличением среди населения числа субъектов с иммуносупрессией, причем группы риска по заболеваемости глубокими микозами включают не только ВИЧ-инфицированных, но и лиц, подвергающихся лечению различными средствами, подавляющими иммунитет. Расширение показаний и увеличение спектра химиотерапевтических препаратов, применяемых для лечения злокачественных заболеваний и при трансплантации органов, создают условия для развития тяжелых форм микозов [7, 8].

Заболеваемость и смертность (около 50%) особенно высоки при инвазивном аспергиллезе и системном кандидозе даже при своевременном начале химиотерапии [9]. Именно недостаточная эффективность лечения многих больных микозами

обуславливает проведение исследований по созданию высокоиммуногенных, безопасных и стандартизированных антимикотических вакцин. При этом обращается внимание не только на предупреждение развития опасного для жизни микоза, но и улучшение качества жизни больных [10, 11]. Так, создание вакцины против хронического и рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (RVVC) способствует улучшению качества жизни миллионов женщин [12]. Считается, что большинство женщин фертильного возраста испытали на себе, по меньшей мере, одну «атаку» вагинального кандидоза. Встречаемость RVVC в индустриально развитых странах, таких как США, Великобритания, Франция, Италия и Испания составляет 9% [3]. Возбудителем более 90% заболеваний RVVC является *Candida albicans* – основная «мишень» антикандидозных вакцин. Некоторые из них сейчас проходят доклинические и клинические испытания [13, 14].

Как уже отмечалось, противогрибковые вакцины должны быть, прежде всего, инструментом для предупреждения микозов у лиц с дефектами иммунной системы. Кроме них имеется достаточно большая группа индивидуумов, подверженных риску развития инвазивных микозов, особенно кандидоза и аспергиллеза, не имеющих серьезных нарушений иммунного статуса. Доминирующими среди них являются пожилые с выраженными нарушениями защитных свойств кожи и слизистых оболочек, особенно кишечника, лица, с перманентными центральными венозными катетерами или длительно находящиеся в больничных палатах интенсивной терапии [15, 16].

В настоящее время кандидатные противогрибковые вакцины представлены широким набором препаратов – от целых аттенуированных или инактивированных грибных клеток до субъединичных вакцин, основанных на одном рекомбинантном белке, пептидном или гликопептидном фрагменте [17 – 26].

Известно, что живые аттенуированные вакцины стимулируют в организме реципиента иммунный ответ с помощью широкого спектра антигенспецифических антител, а также клеток Т- и В-иммунологической памяти. Хотя аттенуированные вакцины наиболее эффективные иммуногены, однако их применение для индивидуумов с нарушенным иммунным статусом представляет определенную опасность, вплоть до возникновения у них заболевания.

Клеточные инактивированные вакцины имеют серьезные недостатки, обусловленные наличием множества неспецифических антигенных компонентов и трудностями стандартизации.

Субъединичные вакцины безопасны, ареактогенны, удобны для стандартизации, но обычно недостаточно иммуногенны. Для создания более длительного и прочного иммунитета, как правило, они применяются вместе с адъювантами. Однако для иммунизации людей существует немного адъ-

ювантов, эффективных при конъюгации с противогрибковыми вакцинами. Так, использование солей алюминия не принесло желаемых результатов [26]. Более успешными были попытки применения смесей масла в воде, например, основанного на сквалене препарата MF59 [27, 28]. Альтернативой этим адъювантам являются липосомы, виросомы, инертные наночастицы и другие биологические препараты. В одной из кандидозных вакцин, проходящих клинические испытания, в качестве адъюванта (а также переносчика) использована виросомальная платформа, тогда как антигенный компонент вакцины стабильно связан с частицами вируса гриппа, находящимися в липосомах [3].

Большинство вакцин на основе *C. albicans* и *Cryptococcus neoformans* в экспериментах на животных формируют защиту с помощью гуморальных антител, что подтверждается успешным использованием для лечения моноклональных антител и иммунных сывороток [17, 29, 30].

Иммуноглобулины, нейтрализующие факторы вирулентности этих грибов (капсула, адгезины, некоторые ферменты), являются достоверными медиаторами защиты. Показано, что вакцина, стимулирующая антителообразование к  $\beta$ -1,3-глюкану, обеспечивает значительную защиту на экспериментальных моделях аспергиллеза, кандидоза и криптококкоза [29 – 31]. Возможно использование и перекрестнореагирующих антигенов *Candida* и *Aspergillus* в качестве компонентов вакцины [32].

Экспериментальные вакцины против эндемических микозов направлены в основном на стимулирование факторов защиты иммунокомпетентных людей. Полагают, что вакцина против наиболее опасного из микозов – кокцидиоидомикоза (КМ) может быть применена для профилактики заболевания тридцатимиллионного населения гиперэндемичных районов Юго-Запада США, а также людей, часто посещающих популярные туристические маршруты этого региона [24]. Кроме того, в этой зоне располагаются более 350 тысяч военнослужащих США [33]. Значительное число людей, проживающих в эндемичных регионах Мексики и Латинской Америки, также могут быть реципиентами такой вакцины [34, 35].

Главный аргумент в пользу целесообразности разработки противоккокцидиоидомикозных вакцин основывается на многолетних ретроспективных наблюдениях, свидетельствующих о том, что у выздоровевших от КМ не возникает рецидивов болезни и вероятнее всего они сохраняют иммунитет к микозу на всю жизнь [36].

Диморфизм грибов – возбудителей эндемических микозов определяет особенности выбора компонентов в качестве кандидатных вакцин. Основной инфицирующий элемент мицелиальной (сапробной) фазы *Coccidioides spp.* – артроспоры. В организме зараженного преимущественно аэрогенным путем субъекта они трансформируются в крупные, многоядерные округлые клетки (сферулы)

диаметром 60 – 100 мкм, каждые из которых вначале содержит центральную вакуоль. Цитоплазма, окружающая вакуоль, постепенно дифференцируется в эндоспоры, которые заполняют все внутреннее пространство сферулы и после разрыва ее стенки поступают в окружающие ткани. Одна сферула может образовывать сотни эндоспор, которые распространяются из первичного очага инфекции (легкие) и образуют следующие генерации паразитического цикла гриба.

В ранних работах по конструированию вакцинных препаратов против КМ были использованы убитые формалином сферулы – formalin-killed spherules (FKS). Вакцинированные мыши оказались защищенными от летальной дозы патогена, вводимой аэрогенно. Однако несмотря на успешные результаты применения на четырех видах лабораторных животных, включая приматов, FKS оказалась неэффективной при обширных испытаниях на людях [24, 25]. По-видимому, это было связано с невозможностью увеличения иммунизирующих доз вакцины из-за развития интенсивных воспалительных реакций в месте ее введения.

Недавние исследования показали, что при иммунизации мышей убитыми прогреванием дрожжевыми клетками *Saccharomyces cerevisiae* – heat killed yeasts (НКУ) формируется защита против КМ, а также аспергиллеза, кандидоза и криптококкоза [18, 20, 26]. Авторы предположили, что подобная вакцина является универсальной в отношении микозов. Однако степень защиты мышей от КМ после иммунизации НКУ была значительно ниже, чем после применения FKS – вакцины или субклеточной фракции, выделенной из механически разрушенных сферул (Т27К) [37]. Стерильного иммунитета при иммунизации любой из вакцин достичь не удалось, в том числе и при вакцинации НКУ с различными адъювантами или интерлейкином-12 [18, 38]. Предполагается, что иммуногенные гликаны (глюкуронооксиломаннаны) клеточной стенки, идентичные у сферул *Coccidioides spp.* и *S. cerevisiae*, являются основными протективными компонентами НКУ-вакцины [18]. Неожиданно оказалось, что стимуляция *in vitro* иммунных лимфоцитов селезенки, изолированных от вакцинированных НКУ и зараженных *Coccidioides spp.* мышей, приводила к значительной пролиферации CD8+Т-клеток, но не CD4+Т-клеток-хелперов [18]. У иммунизированных НКУ мышей были также отмечены высокие титры антител к глюкану и маннану *S. cerevisiae*. Хотя основная роль Т-клеток в адекватном иммунном ответе при КМ не подлежит сомнению [1, 23], механизмы возможного влияния гуморальных антител на протективность при этом микозе остаются неизученными [39].

В качестве перспективного вакцинного препарата против КМ был испытан генетически сконструированный живой аттенуированный штамм *C. posadasii* (Т) [40]. Он потерял репродуктивную способность к эндоспоруляции *in vivo* вследствие

направленной элиминации двух генов, ответственных за синтез хитиназы (CTS2 и CTS3). Сочетанная экспрессия этих генов у родительского штамма существенно влияла на дифференциацию эндоспор и их репродукцию как *in vitro*, так и *in vivo* (в легких). В отличие от FKS, в экспериментах на мышах эта живая вакцина проявляла лишь минимальную транзиторную реактогенность в местах инъекции препарата. Вакцинный штамм в виде незэндоспорирующих сферул оставался в месте введения более 6 недель. Было отмечено, что после интраназального заражения C57BL/6 мышей, иммунизированных Т – вакциной, у них развивался выраженный, обусловленный CD4+Т-клетками, иммунный ответ, формировались гранулемы в легких и лишь у некоторых животных были выявлены незначительные воспалительные реакции. Наблюдалось почти полное очищение от гриба легочной ткани с минимальным распространением его за пределы легких [41].

В отличие от невакцинированных мышей, у которых между 7 – 11 днями после заражения отмечался увеличенный приток полиморфноядерных нейтрофилов к легким при наличии резко повышенной концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 ИЛ-1 и фактора некроза опухоли (TNF-α), у иммунизированных Т-вакциной мышей обнаружено резкое снижение этих и других провоспалительных цитокинов. Этот процесс сопровождался уменьшением количества нейтрофильных гранулоцитов и значительным снижением инфильтрации легких альвеолярными и тканевыми макрофагами. Кроме того, начиная с 11 дня после заражения резкое увеличение поступления эозинофилов к легким отмечено лишь у невакцинированных мышей. Известно, что наличие легочных эозинофильных микроабсцессов у больных КМ людей коррелирует с диссеминированной формой болезни и плохим прогнозом [39].

Несмотря на то, что мутант (ΔТ) *Coccidioides* показал свою эффективность в экспериментах на мышах, отмеченные ранее трудности внедрения в практику иммунизации людей живых вакцин обусловили стратегию конструирования рекомбинантной белковой кокцидиоидной вакцины, направленной к эпитопам Т-клеток [42]. Основу этой стратегии составили положения о том, что иммунитет, обусловленный CD4+ Т-клетками, является наиболее существенным для защиты; активация Th1, Th2, Th17 – сигнальных путей важна для раннего протективного ответа; процессинг антигенпрезентирующих клеток и презентация иммунодоминантных Т-клеточных эпитопов, представляющих различные стадии паразитического цикла *Coccidioides spp.*, необходимы для формирования оптимального иммунитета [40, 41]. Сконструированная рекомбинантная белковая вакцина защищала мышей от летальной инфекции при интраназальном заражении спорами гриба [43]. Пептиды с эпитопами к Т-клеткам, включенные в вакцину,

были выделены из трех реагирующих с Т-клетками белков, экспрессирующихся во время паразитического цикла *C. posadasii*. Эти полномерные рекомбинантные белки (Rep1, Amn1 и Plb), соединенные вместе, стимулировали выраженный протективный иммунный ответ при иммунизации C57BL/6 мышью [25]. Эпитопы этих трех белков, направленные к Т-клеткам, вначале были идентифицированы по их способности к связыванию с молекулами II класса основного комплекса гистосовместимости человека (МНС), экспрессирующимся 51 аллелем субрегиона DR HLA (human leucocyte antigens). Т-клеточная реактивность синтетических пептидов (20–32 мер), охватывающих все предсказанные разнообразные эпитопы каждого из белков, была оценена с помощью метода иммуоферментных пятен (ELISPOT – interferon-gamma enzyme-linked immunospot). Иммунный лимфоцитарный ответ изучали с помощью CD4+Т-клеток от трансгенных мышей, экспрессирующих МНС II. Каждый пептидный эпитоп тестировали также по его способности связывать молекулы МНС II человека *in vitro* методом конкурентного подавления. На основе результатов этого исследования была синтезирована конструкция ДНК для бактериальной экспрессии рекомбинантной эпитопной белковой вакцины (rEBV), которая содержала пять эпитопов с наиболее выраженной Т-клеточной реактивностью и аффинитетом к человеческому МНС II [25]. Каждый эпитоп этой конструкции был соединен с ведущими и спейсерными пептидами для оптимизации эпитопного процессинга и презентации Т-клеточным рецепторам. Трансгенные мыши, иммунизированные эпитопной вакциной совместно с синтетическим олигодезоксинуклеотидным адъювантом (CpGODN) [44] и зараженные интраназально артроспорами *Coccidioides*, демонстрировали раннюю легочную инфильтрацию активированных Th1-, Th2- и Th17-клеток, повышенную продукцию IFN- и ИЛ-17А. Количество клеток гриба в легких было у них значительно меньше, чем у невакцинированных мышей [25]. Выраженное повышение протективного иммунного ответа трансгенных мышей на rEBV-вакцину было также выявлено при использовании в качестве адъюванта частиц бета-глюкана (GPSs), представляющих из себя клеточные стенки *S. cerevisiae*, свободные от маннанов и белков [25].

Следует отметить что при изучении на мышинной модели экспериментальных вакцин против других особо опасных микозов (гистоплазмоза и бластомикоза) показано, что эффекторные CD8+Т-клетки обеспечивают защиту при заражении летальными дозами возбудителей в отсутствие CD4+Т-клеток [45]. После вакцинации аттенуированным мутантным штаммом *B. dermatitidis* #55 CD8+Т-клетки сохранялись в прежнем количестве и без потери функций, по крайней мере, в течение 6 месяцев. Цитокины, образуемые CD8+Т-клетками, играли существенную роль в защите и обеспечивали адаптивный иммунный ответ, необходимый

для контроля над инфекцией. Макрофаги, стимулированные *in vitro* клетками дрожжевой (паразитической) фазы *B. dermatitidis*, продуцировали TNF- $\alpha$ , необходимый для формирования резистентности.

Влияние сывороточного фактора на продукцию TNF- $\alpha$  при взаимодействии макрофагов с дрожжевыми клетками *B. dermatitidis in vitro* было изучено A. Koneti et al. [46]. Они показали, что мышинная сыворотка, в том числе инактивированная прогреванием, подавляла продукцию TNF- $\alpha$  на 94%, тогда как мышинный иммуноглобулин G такого эффекта не вызывал. Оказалось, что механизм подавления врожденного провоспалительного иммунного ответа перитонеальных макрофагов регулируется сывороточными маннозосвязывающими лектинами (mannose-binding lectin – MBL), которые в качестве первой линии врожденного иммунного ответа макроорганизма, могут влиять на исход заболевания. По-видимому  $\alpha$ - и  $\beta$ -1,3-глюканы клеточной стенки *B. dermatitidis* являются лигандами для углеводного домена MBL.

В качестве кандидатной вакцины при гистоплазмозе был изучен гликопротеидный антиген массой 62 кДа, полученный из экстрактов клеточной стенки и мембраны дрожжевых клеток гриба (HIS-62) [47]. Он индуцировал у трех линий мышей клеточный иммунный ответ, защищающий животных от летальных доз гриба. При секвенировании выявлена гомология гена, кодирующего протективный антиген, с геном, кодирующим белок теплового шока.

Для профилактики паракокцидиоидомикоза в последние годы в опытах на экспериментальных животных были изучены некоторые антигенные препараты. Иммунизация пептидом (p10), содержащим эпитоп иммунодоминантного специфического антигена (gp43), индуцировала протективный Th1-клеточный ответ у мышей, интратрахеально зараженных вирулентным штаммом *P. brasiliensis* [48]. Вакцина на основе гибридных флагеллинов серовара Dublin *Salmonella enterica*, генетически связанных с нуклеотидными последовательностями p10 gp43, стимулировала преимущественно Th1-клеточный ответ и приводила к повышению протективности при заражении вакцинированных мышей [49].

Представленные в данном обзоре материалы свидетельствуют об активизации в последние годы исследований, направленных на создание вакцин против наиболее распространенных глубоких микозов человека. При этом обращается внимание на возможное существование двойных иммунологических механизмов, обеспечивающих эффективную специфическую защиту вакцинированного субъекта. Основную роль в этой защите играют Т-клетки-хелперы, стимулирующие формирование Th1-иммунитета. Другой тип иммунитета (Th17) обусловлен антителами, стимулированными В-клетками. Хотя при достижении конечного результата (протективности) оба механизма действу-



ют согласованно, их различия значительны, что необходимо учитывать как при конструировании кандидатных вакцин, так и установлении факторов защиты [3]. Известно, что Т-клетки регулируют защитные механизмы непрямым путем, способствуя мобилизации растворимых (антимикробные пептиды, цитокины, хемокины) и клеточных (макрофаги, нейтрофилы) эффекторов, ответственных за элиминацию грибных клеток из организма. В отличие от этого механизма, гуморальные антитела обеспечивают защиту не только путем классического опсонифагоцитоза и активации комплемента, но и с помощью прямой нейтрализации факторов агрессии гриба, таких как адгезины или ферменты, а также ингибируя «уклонение» гриба от воздействия иммунной системы хозяина и осуществляя непосредственное уничтожение гриба [50]. Роль антител особенно важна при разработке вакцин, способных защитить иммунокомпромированных людей с дефектами Т-клеточной системы, поскольку способность грибных вакцин к стимуляции фагоцитоза может быть недостаточной при иммуносупрессии и даже явиться причиной воспалительного процесса при хроническом вагинальном кандидозе и других микозах, связанных с поражением слизистых оболочек [12]. Взаимодействие Th1 и Th17 в наибольшей степени проявляется в защите, обусловленной вакцинами против аспергиллеза и эндемических микозов [23, 51]. В отношении *C. albicans* имеется

сообщение о том, что специфические Т-лимфоциты продуцируют как IFN- $\gamma$ , так и ИЛ-17, то есть цитокины, связанные соответственно с Th1 и Th17-клетками [52].

Поскольку у субстратов с дефектами иммунной системы, в частности ВИЧ-инфицированных, отмечается резкое угнетение образования CD4+ Т-клеток, многие исследователи считают возможной стимуляцию альтернативного пути формирования у них иммунитета к грибам с помощью CD8+ Т-клеток. Установлено, что для сохранения CD8+Т-клеток иммунологической памяти, направленных против бактерий и вирусов, необходима помощь CD4+Т-клеток. Без нее CD8+Т-клетки не способны к выживанию и защите от этих патогенов [23]. Однако в ряде работ показано, что антигрибные эффекторные CD8+Т-клетки могут индуцировать защиту и в отсутствие CD4+Т-клеток [3, 23, 53 – 55]. Предполагается, что некоторые рецепторы иммунных клеток распознают участки клеточной стенки грибов, что приводит к усилению иммунного ответа и защите макроорганизма [56].

В заключение необходимо отметить, что результаты большинства цитированных работ получены в опытах на экспериментальных животных (преимущественно на мышах). Поэтому весьма актуальны результаты клинических испытаний противогрибковых вакцин.

## Литература

1. Wuthrich M., Hung C.Y., Gern B.H., Pick-Jacobs J.C., Galles K.J., Filutowicz H.I. et al. A TCR transgenic mouse reactive with multiple systemic dimorphic fungi. *J. Immunol.* 2011; 187 (3): 1421 – 1431.
2. Hage C.A., Knox K.S., Wheat L.J. Endemic mycoses: overlooked causes of community acquired pneumonia. *Resp. Med.* 2012; 106: 769 – 776.
3. Cassone A., Casadevall A. Recent progress in vaccines against fungal diseases. *Curr. Opin. Microbiol.* 2012; 15 (4): 427 – 433.
4. Leibundgut-Landmann S., Wuthrich M., Hohl T.M. Immunity to fungi. *Curr. Opin. Immunol.* 2012; 24:449 – 458.
5. Cutler J.E., Deepe G.S., Klein D. Advances in combating fungal diseases: vaccines on the threshold. *Nat. Rev. Microbiol.* 2007; 5:13 – 28.
6. Romani L. Immunity to fungal Infections. *Nat Rev Immunol.* 2011; 11: 275–288.
7. Blair J.E., Mayer A.P., Currier J., Files J.A., Wu Q. Coccidioidomycosis in elderly persons. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47:1513–1518.
8. Dierberg K.L., Marr K.A., Subramanian A., Nace H., Desai N., Locke J.E. et al. Donor-derived organ transplant transmission of coccidioidomycosis. *Transpl. Infect. Dis.* 2012; 14: 300 – 304.
9. Spellberg B. Vaccines for invasive fungal infections. *F1000 Medicine Reports.* 2011; 3:13.
10. Rappuoli R., Mandl C.W., Black S., De Gregorio E. Vaccines for the twenty-first century society. *Nat. Rev. Immunol.* 2011; 11: 865 – 872.
11. Moxon E.R., Siegrist C.A. The next decade of vaccines: societal and scientific challenges. *Lancet.* 2011; 378: 348 – 359.
12. Fidel P.L. Jr., Cutler J.E. Prospects for development of a vaccine to prevent and control vaginal candidiasis. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2011; 13:102 – 1077.
13. Pietrella D., Rachini A., Torosantucci A., Chiani P., Brown A.J., Bistoni F. et al. A beta-glucan-conjugate vaccine and anti-b-glucan antibodies are effective against murine vaginal candidiasis as assessed by a novel in vivo imaging technique. *Vaccine.* 2010; 28: 1717 – 1725.
14. Wang S.J. Candida vaccines development from point view of US patent application. *Hum. Vaccin.* 2011; 7 (11): 1165 – 1171.
15. Pfarrer M.A., Diekema D.J. Epidemiology of invasive mycoses in North America. *Crit. Rev. Microbiol.* 2010; 36:1 – 53.
16. Baddley J.W., Winthrop K.L., Patkar N.M., Delzell E., Beukelman T., Xie F. et al. Geographic distribution of endemic fungal infections among older persons, United States. *Emerg. Infect. Dis.* 2011; 17: 1664 – 1669.
17. Datta K., Pirofski L.A. Towards a vaccine for *Cryptococcus neoformans*: principles and caveats. *FEMS Yeast Res.* 2006; 6: 525 – 536.
18. Capilla J., Clemons K.V., Liu M., Levine H.B., Stevens D.A. *Saccharomyces cerevisiae* as a vaccine against coccidioidomycosis. *Vaccine.* 2009; 27: 3662 – 3668.
19. Ampel N.M. New perspectives on coccidioidomycosis. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2010; 7: 181 – 185.
20. Liu M., Capilla J., Johansen M.E., Alvarado D., Martinez M., Chen V. et al. *Saccharomyces* as a vaccine against systemic aspergillosis: 'the friend of man' a friend again? *J. Med. Microbiol.* 2011; 60: 1423 – 32.
21. Stevens D.A., Clemons K.V., Liu M. Developing a vaccine against aspergillosis. *Med. Mycol.* 2010; 49 (Suppl 1): S170 – S176.
22. Wuthrich M., Krajaeun T., Shearn-Bochsler V., Bass C., Filutowicz H.I., Legendre A.M. et al. Tolerability, and immunogenicity of a recombinant, genetically engineered, live-attenuated vaccine against canine blastomycosis. *Clin. Vaccine Immunol.* May 2011; 18 (5): 783 – 789.
23. Wuthrich M., Gern B., Hung C.Y., Erslund K., Rocco N., Pick-Jacobs J. et al. Vaccine-induced protection against 3 systemic mycoses endemic to North America requires Th17 in mice. *J. Clin. Invest.* 2011; 121: 554 – 568.
24. Cole G.T., Hurtgen B.J., Hung C.-Y. Progress toward a human vaccine against coccidioidomycosis. *Curr. Fungal Infect. Rep.* 2012; 6 (4): 235 – 244.
25. Hurtgen B.J., Hung C.-Y., Ostroff G.R., Levitz S.M., Cole G.T. Construction and evaluation of a novel recombinant T cell epitope-based vaccine against coccidioidomycosis. *Infect. Immun.* 2012; 80 (11): 3960 – 3974.
26. Liu M., Clemons K.V., Johansen M.E., Martinez M., Chen V., Stevens D.A. *Saccharomyces* as a vaccine against systemic candidiasis. *Immunol. Invest.* 2012; 41 (8): 847 – 855.
27. Bromuro C., Romano M., Chiani P., Berti F., Tontini M., Proietti D. et al. Beta-glucan-CRM197 conjugates as candidates antifungal vaccines. *Vaccine.* 2010; 28: 2615 – 2623.
28. Seubert A., Calabro S., Santini L., Galli B., Genovese A., Valentini S. et al. Adjuvanticity of the oil-in-water emulsion MF59 is independent of Nlrp3 inflammatory but requires the adaptor protein MyD88. *Proc. Nat. Acad. Sci. US.* 2011; 108: 11169 – 11174.
29. Torosantucci A., Chiani P., Bromuro C., De Bernardis F., Palma A.S., Liu Y. et al. Protection by anti-beta-glucan antibodies is associated with restricted beta-1,3 glucan binding specificity and inhibition of fungal growth and adherence. *PLoS One.* 2009; 4 (4): e5392.

30. Xin H., Cutler J.E. Vaccine and monoclonal antibody that enhance mouse resistance to candidiasis. Clin. Vaccine Immunol. 2011; 18: 1656 – 1667.
31. Huang H., Ostroff G.R., Lee C.K., Specht C.A., Levitz S.M. Robust stimulation of humoral and cellular immune responses following vaccination with antigen-loaded b-glucan particles. MBio. 2010; 1: e00164-0.
32. Stuehler C., Khanna N., Bozza S., Zelante T., Moretti S., Kruhm M. et al. Cross-protective TH1 immunity against *Aspergillus fumigatus* and *Candida albicans*. Blood. 2011; 117: 5881 – 5891.
33. Crum-Cianflone N.F. Coccidioidomycosis in the U.S. military. Ann N Y Acad. Sci. 2007; 1111: 112 – 121.
34. Baptista Rosas R.C., Riquelme M. The epidemiology of coccidioidomycosis in Mexico. Rev. Iberoam. Micol. 2007; 24: 100 – 105.
35. Sifuentes-Osorio J., Corzo-Leon D.E., Ponce-de-Leon L.A. Epidemiology of invasive fungal infections in Latin America. Curr. Fungal Infect. Rep. 2012; 6: 23 – 34.
36. Spinello I.M., Munoz A., Johnson R.H. Pulmonary coccidioidomycosis. Semin. Respir. Crit. Care Med. 2008; 29: 166 – 173.
37. Johnson S.M., Kerekes K.M., Lunetta J.M., Pappagianis D. Characteristics of the protective subcellular coccidioidal T27K vaccine. Ann N Y Acad. Sci. 2007; 1111: 275 – 289.
38. Liu M., Clemons K.V., Bigos M., Medovarska I., Brummer E., Stevens D.A. Immune responses induced by heat killed *Saccharomyces cerevisiae*: a vaccine against fungal infection. Vaccine. 2011; 29: 1745 – 1753.
39. Wuthrich M., Deepe G.S., Klein B. Adaptive immunity to fungi. Annu Rev. Immunol. 2012; 30: 115 – 148.
40. Hung C.-Y., Gonzalez A., Wuthrich M., Klein B.S., Cole G.T. Vaccine immunity to coccidioidomycosis occurs by early activation of three signal pathways of T helper cell response (Th1, Th2, and Th17) Infect Immun. 2011; 79: 4511 – 4522.
41. Hung C.-Y., Hurtgen B.J., Bellecourt M., Sanderson S.D., Morgan E.L., Cole G.T. An agonist of human complement fragment C5a enhances vaccine immunity against *Coccidioides* infection. Vaccine. 2012; 30: 4681 – 4690.
42. Hurtgen B.J., Hung C.-Y., Cole G.T. A human T-cell epitope-driven vaccine against San Joaquin Valley Fever [abstract]. 111th General Meeting, American Society for Microbiology; New Orleans, LA. 21 – 24 May 2011.
43. Tarcha E.J., Basrur V., Hung C.-Y., Gardner M.J., Cole G.T. Multivalent recombinant protein vaccine against coccidioidomycosis. Infect. Immun. 2006; 74: 5802 – 5813.
44. Hanagata N. Structure-dependent immunostimulatory effect of CpG oligodeoxynucleotides and their delivery system. Int. J. Nanomed. 2012; 7: 2181 – 2195.
45. Nanjappa S.G., Heninger E., Wuthrich M., Sullivan T., Klein B. Protective antifungal memory CD8+ T cells are maintained in the absence of CD4+ T cell help and cognate antigen in mice. J. Clin. Invest. 2012; 122: 987 – 999.
46. Koneti A., Linke M.J., Brummer E., Stevens D. A. Evasion of innate immune responses: evidence for mannose binding lectin inhibition of tumor necrosis factor alpha production by macrophages in response to *Blastomyces dermatitidis*. Infect. Immun. 2008; 76 (3): 994 – 1002.
47. Deepe G.S. Tumor necrosis factor-alpha and host resistance to the pathogenic fungus, *Histoplasma capsulatum*. J. Invest. Dermatol. Symp. Proc. 2007; 12 (1): 34 – 37.
48. Nishikaku A.S., Molina R.F., Albe B.P., Cunha Cda. S., Scavone R., Pizzo C.R. et al. Immunolocalization of IFN-gamma in the lesions of resistant and susceptible mice to *Paracoccidioides brasiliensis* infection. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2011; 63: 281 – 288.
49. Braga C.J., Rittner G.M., Munoz Henao J.E., Teixeira A.F., Massis L.M., Sbragio-Almeida M.E. et al. *Paracoccidioides brasiliensis* vaccine formulations based on the gp43-derived P10 sequence and the Salmonella enterica FliC flagellin. Infect. Immun. 2009; 77: 1700 – 1707.
50. Casadevall A., Pirofski L.A. Immunoglobulins in defense, pathogenesis, and therapy of fungal diseases. Cell Host Microbe. 2012; 11: 447 – 456.
51. Diaz-Arevalo D., Bagramyan K., Hong T.B., Ito J.I., Kalkum M. CD4+ T cells mediate the protective effect of the recombinant Asp f3-based anti-aspergillosis vaccine. Infect. Immun. 2011; 79: 266.
52. Fenoglio D., Poggi A., Catellani S., Battaglia F., Ferrera A., Seti M. et al. Vdelta1 T lymphocytes producing IFN-gamma and IL-17 are expanded in HIV-infected and respond to *Candida albicans*. Blood. 2009; 113: 6611 – 6618.
53. Castellino F., Germain R.N. Cooperation between CD4+ and CD8+ T cells: when, where, and how. Annu Rev. Immunol. 2006; 24: 519 – 540.
54. Williams M.A., Tyznik A.J., Bevan M.J. Interleukin-2 signals during priming are required for secondary expansion of CD8+ memory T cells. Nature. 2006; 441(7095): 890 – 893.
55. Fierer J., Waters C., Walls L. Both CD4+ and CD8+ T cells can mediate vaccine-induced protection against *Coccidioides immitis* infection in mice. J. Infect. Dis. 2006; 193: 1323 – 1331.
56. Bourgeois C., Majer O., Frohner I.E., Tierney L., Kuchler K. Fungal attacks on mammalian hosts: pathogen elimination requires sensing and tasting. Curr. Opin. Microbiol. 2010; 13 (4): 401 – 408.

## АНОНС КНИГИ



К 100-летию доктора биологических наук, профессора, заслуженного деятеля науки Валента Викториновича Кучерука Федеральным научно-исследовательским центром эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи под редакцией академика РАН А.Л. Гинцбурга, академика РАЕН Э.И. Коренберга выпущена книга, которая несомненно вызовет большой интерес в силу незаурядности выдающегося ученого, труды которого, как сказано в издании «представляют собой своеобразные «центры кристаллизации» и отправные точки современного развития крупных научных направлений».

В.В. Кучерук был крупным организатором отечественной медико-биологической науки, воспитавшим плеяду многочисленных учеников и последователей.

К книге отражены основные вехи жизни Валента Викториновича Кучерука, его научное наследие, воспоминания коллег и учеников.