

Актуальность проблемы кандидоза обусловлена прежде всего тем, что это – наиболее распространенная грибковая инфекция. На долю кандидоза приходится подавляющее большинство случаев грибковых поражений слизистых оболочек. Как возбудители глубоких микозов грибы рода *Candida* также оставляют далеко позади всех остальных грибов, взятых вместе. Вызывает кандидоз около 20 видов *Candida*. Главным возбудителем кандидоза и наиболее изученным видом является *Candida albicans*.

Кандидоз по праву называется оппортунистической инфекцией, поражая только иммунокомпromетированный макроорганизм. Среди множества состояний, предрасполагающих к кандидозу, расстройствам иммунной системы уделяют наибольшее внимание. В последние годы популярным среди микологов стало мнение о том, что расстройства клеточного иммунитета, в том числе наблюдаемые при ИЧ-инфекции и СПИД, предрасполагают почти исключительно к поверхностным формам кандидоза, а поражения внутренних органов невозможны без тяжелого расстройства фагоцитоза. Анализ клинических наблюдений дает право считать это мнение обоснованным.

Даже при наличии в арсенале врача современных противогрибковых средств, высокоактивных в отношении *Candida spp.*, лечение висцеральных форм кандидоза на фоне тяжелого иммунодефицита и нейтропении редко бывает успешным, а пациент, как правило, погибает. Вот почему мы, оставляя в стороне вопросы вариабельной чувствительности разных видов и отдельных штаммов одного вида *Candida* к антимикотикам, должны обратиться к проблеме иммунного ответа при

кандидозе, чтобы выявить те звенья иммунной защиты организма, на которые можно было бы воздействовать для спасения больного.

В настоящей статье мы попытались обобщить опыт исследований проблемы иммунитета при кандидной инфекции. Эти знания, накопленные за последние десятилетия, позволили зарубежным исследователям разработать эффективные средства иммунной реконституции при висцеральном кандидозе.

Неспецифические факторы

Защита макроорганизма от кандидной инфекции основывается на естественных факторах, которые присутствуют постоянно вне зависимости от инфекции и возбудителя, и специфических факторах иммунитета, которые направлены на элиминацию возбудителя и вырабатываются в ответ на его появление.

К естественным факторам можно отнести разницу в физиологических условиях и в целом неблагоприятную для грибов среду организма (рН и температура), конкуренцию с клетками микрофлоры и тканями макроорганизма, целостность барьера кожи и слизистых. Кроме того, макроорганизм располагает рядом циркулирующих в крови и секретируемых на поверхность кожи и слизистых противомикробных и противогрибковых факторов. К ним относят трансферрин и лактоферрин, лизоцим, церулоплазмин, белки острой фазы, маннозосвязывающий протеин и другие. Дефицит некоторых из этих факторов, особенно нарушение барьера наружных покровов, исчезновение конкурирующей микрофлоры и недостаточность трансферрина, сами по себе предрасполагают к развитию кандидоза. Однако действительно

эффективная защита организма обеспечивается только средствами иммунной системы.

Фагоцитоз

Макрофаги и нейтрофилы выполняют основную работу по избавлению макроорганизма от *Candida spp.* Это не означает, однако, что фагоциты играют только пассивную роль в иммунном ответе и неспособны к его регуляции.

Адгезия клеток гриба к фагоцитам может осуществляться непосредственно только у макрофагов за счет рецепторов на их поверхности, или опосредованно, как у нейтрофилов и других клеток, с участием опсонинов: антител или факторов комплемента⁶⁵. Непосредственное распознавание осуществляется, в основном, за счет маннозосвязывающего рецептора, расположенного на макрофагах^{61, 39}. Активация и передача сигнала с маннозосвязывающего рецептора идет при участии ионов Ca^{++40} . Опосредованное опсонинами связывание обеспечивается рецепторами к Fc – фрагментам антител и рецепторам комплемента CR 1 (многие виды *Candida*) и CR3 (у *C. albicans*, см. ниже). Экспрессия и тех, и других рецепторов повышается под действием IL-15⁵⁰ и IL-4⁶³ и снижается при выбросе активных веществ фагоцитами. Снижение экспрессии маннозосвязывающего рецептора и за счет этого – фагоцитоза под действием IFN γ ⁴¹ может обеспечивать защитный эффект, предотвращая поглощение гриба и разрушение тех клеток, которые неспособны к завершению фагоцитоза (например, клетки эндотелия)⁵¹. Циркулирующий маннозосвязывающий белок затрудняет адгезию грибов к фагоцитам³¹.

Захват клеток *Candida spp.* фагоцитами иногда сталкивается с трудностями, отчасти обусловленными размерами грибковой клетки – крупной псевдогифы или истинной гифы *C. albicans*. В некоторых случаях фагосома не образуется, а псевдоподии фагоцитов перекрещиваются друг с другом. Изредка в захвате грибковой клетки участвуют даже псевдоподии разных фагоцитов⁵⁴. Постепенное поглощение клетки гриба происходит при участии компонентов цитоскелета, в частности, микротрубочек и микрофиламентов из G-актина¹⁸.

Средства уничтожения фагоцитированных *Candida spp.* представлены системами кислородных радикалов, оксида азота и неокислительными механизмами.

Важная роль окислительного звена защиты доказывается усилением фунгицидной активности макрофагов под действием рекомбинантной

миелопероксидазы⁴². Дефицит миелопероксидазы приводит к незавершенности фагоцитоза и считается одним из наиболее важных среди факторов, предрасполагающих ко всем формам кандидоза^{48, 38}. Деятельность ферментов, обеспечивающих синтез реактивных производных кислорода, стимулируется ГМ-КСФ^{62, 53}, IL-15⁴⁶ и IFN γ ³.

Система оксида азота макрофагов в настоящее время рассматривается как один из основных фунгицидных механизмов. Клетки профессиональных макрофагов располагают высокоактивной “индуцибельной” синтазой оксида азота ·NO (iNOS). Индукция этого фермента происходит под влиянием IFN γ и TNF α , угнетение – под влиянием IL-4, IL-10, TGF β ⁶⁴. Деятельность оксида азота заключается в подавлении многих ферментных систем гриба и макроорганизма, нарушает гликолиз и дыхательные цепи, взаимодействует с протеинкиназами, расстраивает метаболизм фосфатов и транспортные системы. В итоге это ведет к цитостатическим и губительным для клеток эффектам.

Системы производных кислорода и азота работают во взаимодействии, причем их компоненты могут взаимно подавлять и потенцировать эффекты друг друга⁶⁸. Обе системы для наибольшей активности требуют наличия железа Fe^{++} ¹⁹. *Candida spp.* также нуждаются в железе для роста и, таким образом, помимо прямого фунгицидного действия окислительные системы оказывают фунгистатическое действие, опосредованное через дефицит железа. Кроме того, доступ железа в клетки снижается под действием IFN γ за счет снижения экспрессии рецептора к трансферрину.

К неокислительным фунгицидным механизмам относят различные протеолитические белки фагоцитов, дефензины, лизоцим⁵⁸ и низкую pH в фагосомах. Эти факторы препятствуют жизнедеятельности поглощенных *Candida spp.*, нейтрализуют их вирулентность, дестабилизируют мембраны. Важным фактором защиты является лактоферрин, выделяемый внутри фагоцитов или экскретируемый в кровь и другие биологические жидкости⁴⁷. Лактоферрин связывает железо, отнимая его у грибов. Отмечается существенное усиление функции фагоцитов при добавлении лактоферрина⁴⁹.

На разных фагоцитах при контакте с клетками *Candida spp.* значительно повышается экспрессия межклеточных рецепторов адгезии: E-селектина, ICAM-1, VCAM-1, что способствует миграции и взаимодействию клеток иммунной системы в месте инвазии¹⁷.

Только макрофаги обладают рецептором, осуществляющим прямую адгезию *Candida spp.* и индуцибельной синтазой оксида азота. Тканевые макрофаги являются более профессиональными фагоцитами, чем моноциты, клетки микроглии и эндотелия. Среди тканевых макрофагов наиболее активными считаются альвеолярные макрофаги, чем объясняют редкое поражение легких при глубоко кандидозе у взрослых⁷.

Активация иммунного ответа макрофагами осуществляется за счет ряда цитокинов: IL-1, IL-6, GM-CSF и TNF α , являющихся ростовыми факторами и активаторами для многих популяций клеток, в т. ч. самих макрофагов, и стимулирующих индукцию разных цитокинов и белков острой фазы. Особенно важными считаются два цитокина, IL-10 и IL-12. Доказана способность макрофагального IL-12 к активации Th1 звена клеточного иммунитета и NK-клеток⁷⁰, что за счет действия IFN γ усиливает фунгицидную активность фагоцитов. Влияние IL-10, для которого можно было бы ожидать обратные эффекты, пока не доказано. Несмотря на высокую активность, максимальную специализацию и незаурядные регуляторные способности макрофагов, эти клетки из всех фагоцитов являются наиболее зависимыми от T-клеточной регуляции и в большей степени чувствительны к ее расстройствам, например, при СПИД.

NK-клетки

Лимфоциты этой популяции способны к взаимодействию с клетками гриба и угнетению их роста и уничтожению инфицированных клеток, но эффективное фунгицидное действие LAK и NK-клеток пока не доказано^{74, 23, 72, 5}. Роль NK-клеток заключается также в регуляции клеточного иммунного ответа: за счет секреции IFN γ , TNF α и IL-2 влияют на развитие Th1 реакций, могут усиливать фагоцитоз^{59, 57}. Не принимая значительного участия в постоянной регуляции иммунного ответа, NK клетки могут направлять его в Th1 русло на ранних стадиях инфекции³⁶.

T-лимфоциты

Деятельность T-лимфоцитов разных популяций лежит в основе регуляции иммунного ответа при всех формах кандидоза. Помимо непрямого, опосредованного через фагоцитоз влияния, многие клоны T-клеток оказывают прямое фунгицидное действие. В изучении роли T-лимфоцитов при кандидозе важно знать, какая именно субпопуляция принимает участие в борьбе с инфекцией, ка-

кие медиаторы секретируются лимфоцитами, за счет чего именно обеспечивается угнетение жизнедеятельности гриба.

В начале 1990-х гг. группой итальянских исследователей (Bistoni et al.) в эксперименте было показано, что активность Th1 лимфоцитов ассоциируется с улучшением/излечением от кандидоза^{55, 9}. Повышенная активность Th2 преимущественно перед Th1 клетками, напротив, ассоциируется с ухудшением и смертью лабораторных животных⁶⁷. Деятельность Th2 клеток приводит к подавлению активности Th1 лимфоцитов, стимулирует антителообразование, в т. ч. продукцию IgA и IgE, угнетает фагоцитоз и фунгицидное действие макрофагов и нейтрофилов^{10, 56}. Главная роль Th1 клеток заключается в опосредованной IFN γ стимуляции ими фагоцитоза, предоставления антигена фагоцитами, кислородных и NO-зависимых фунгицидных механизмов², а также секреции опсонин³⁰. Отмечено, что преобладание Th1 или Th2 типов иммунного ответа зависит от длительности течения инфекции и массы инфицирующих клеток⁴⁴. Значение баланса двух подтипов T хелперов, возможно, заключается в том, что макроорганизм предпочитает относительно безопасный Th2 (антительный) ответ, а не сильный фунгицидный Th1 (клеточный) иммунный ответ с обширным разрушением тканей в тех случаях, когда он не справляется с массой возбудителей. Переключение на Th2 ответ может происходить и на промежуточных этапах, в целях контроля за избыточной деструктивной деятельностью фагоцитов. Кроме того, допускается модуляция иммунного ответа клетками *Candida spp.*⁴⁵.

Участие CD8⁺ лимфоцитов (“киллеров”/“супрессоров”) в противокандидном иммунном ответе также разнонаправленно. CD8⁺ лимфоциты способны уничтожать макрофагов с незавершенным процессом фагоцитоза и расположенными в цитоплазме клетками гриба. За счет продукции IFN γ и IL-2 CD8⁺ лимфоциты стимулируют Th1 и NK – клетки, повышают эффективность фагоцитоза, угнетают Th2 – ответ¹². Кроме того, CD8⁺ лимфоциты могут оказывать непосредственный фунгицидный эффект, взаимодействуя с клетками *C. albicans*^{37, 35, 6}.

T-лимфоциты, несущие $\gamma\delta$ рецепторы, во множестве присутствующие в коже и околослизистых тканях, включая влагалище и кишечную стенку¹⁶, также способны к продукции IFN γ , стимуляции фагоцитоза и реакций замедленной гиперчувствительности^{29, 11}. Активность $\gamma\delta$ T лимфоцитов ассоциируется с элиминацией возбудителя и излечени-

ем от инфекции⁴. Особенность $\gamma\delta$ Т клеток заключается в том, что они самостоятельно распознают белки теплового шока (в т. ч. и кандидные) и другие антигены, не нуждаясь в посредничестве антигенпредставляющих клеток.

Антитела

Как при глубоком, так и при поверхностном кандидозе вырабатываются антитела, представленные иммуноглобулинами всех классов. Защитная роль некоторых из этих антител доказана, для некоторых она оспаривается или отвергается.

целом следует признать, что специфический гуморальный иммунитет принимает деятельное участие в борьбе с кандидной инфекцией.

Повышение титров IgM при кандидозе отмечается наиболее часто^{33,32}. Титр специфических агглютининов класса IgM повышается на ранних стадиях инфекции, снижаясь со временем и особенно заметно – при успешной противогрибковой терапии⁷¹. Нарастающий или высокий титр IgM свидетельствует об активной инфекции¹. эксперименте доказана защитная роль антител класса IgM к маннановой фракции клеточной стенки *C. albicans*, выполняющей функцию адгезии²⁴.

Антитела класса IgA очень часто обнаруживают у больных всеми формами кандидоза. ысокий или нарастающий титр IgA отражает активную инфекцию и имеет наибольшее диагностическое и прогностическое значение при глубоком кандидозе³. Конкретная роль циркулирующих анти-кандидных IgA при кандидозе не известна, однако известна роль секреторных антител (sIgA). Было показано, что при инфекции нарастает титр секреторных IgA 1 типа, в то время как у здоровых преобладали антитела 2 типа²⁷. эксперименте доказано взаимодействие sIgA с протеиназами, маннанами клеточной стенки, белками теплового шока¹³ и дрожжевым киллерным токсином⁴³. Таким образом, секреторные иммуноглобулины могут оказывать прямое фунгицидное действие, препятствовать адгезии⁶⁹, лизису белков макроорганизма¹⁴, конкуренции грибов с нормальной микрофлорой слизистых. Интересной находкой оказалось обнаружение антител, напоминающих сам рецептор дрожжевого киллерного токсина, т. е. антиидиотипических антител с прямой фунгицидной активностью⁸. Протеиназы многих видов *Candida* способны, в свою очередь, расщеплять секреторные IgA⁵².

Специфические антитела класса IgG к маннанам находят у большинства больных кандидозом, а также у носителей *Candida spp*²². Специфические

антитела к некоторым белковым антигенам обнаруживались исключительно при инфекции⁵⁴. серологической диагностике использование антител класса IgG менее перспективно, чем для других классов иммуноглобулинов. Роль специфических IgG при кандидозе заключается в опсонизации грибковых клеток. Известно, что антитела класса IgG вырабатываются против белков теплового шока hsp70 (преимущественно IgG 1 подкласса)²⁸ и активных эпитопов hsp90. Установлена защитная роль опсонин – IgG подкласса 2a, продукция которых стимулируется Th-1 клетками⁵⁵. Антитела класса IgG к маннанам *C. albicans* активируют комплемент по классическому пути⁵⁶.

Антитела класса IgE к манновым и белковым антигенам *C. albicans* обнаруживают и при инфекции, и при носительстве⁶⁰, наиболее часто у лиц с atopической предрасположенностью. Поскольку усиленная продукция IgE отражает активность Th-2 клеток, угнетающую противогрибковый клеточный иммунитет и способствующую развитию инфекции, обнаружение растущего или высокого титра специфического IgE может служить диагностическим и прогностическим показателем⁶⁰. Мишенью для IgE часто служат гликолитические ферменты грибов.

Имеющиеся данные не позволяют отвергнуть роль антител при кандидозе, утверждая об абсолютном преимуществе фагоцитоза и клеточных реакций. Антитела – опсонины к разным компонентам кандидных клеток препятствуют адгезии, особенно адгезии к слизистым оболочкам при поверхностном и эндотелию при диссеминированном кандидозе. Несмотря на то, что антитела к *Candida spp.*, как правило, редко обеспечивают прямой и опосредованный комплементом лизис грибковых клеток, блокирование рецепторов и литических ферментов возбудителя имеет немалое значение в защите от инфекции.

Комплемент

Роль комплемента в защите макроорганизма при глубоком кандидозе представляется несомненной. Однако конкретные механизмы действия комплементарной системы и их взаимодействие между собой и другими факторами иммунитета остаются не уточненными.

ообще, роль комплемента заключается в связывании (прямо по альтернативному пути и опосредованном антителами по классическому пути) с опсонизацией или непосредственным уничтожением микробов, а также в образовании факторов, обеспечивающих хемотаксис фагоцитов.

Антитела класса IgG к манновым антигенам способны запускать активацию фактора C3 по классическому пути⁷³. Кроме того, сывороточный маннозсвязывающий белок (МВР) может способствовать активации классического пути, взаимодействуя с маннаном клеточной стенки. Несколькими исследованиями была доказана способность разных *Candida spp.* к активации альтернативного пути комплемента^{66,34}. При этом штаммы *C. albicans*, в отличие от остальных видов *Candida*, оказываются неспособными связывать C3b фактор, но связывают C3d и iC3b²⁵. Фактор C3b необходим для опсонизации и запуска терминального пути комплемента, приводящего к лизису микробов. Отсутствие связывания с C3b может означать неспособность комплемента к прямому лизису *C. albicans*.

Опсонизация клеток *C. albicans* с их последующим захватом может быть обеспечена только фактором iC3b, рецепторы к которому (CD11 или CR3) имеются у макрофагов, нейтрофилов и NK клеток. Однако собственный рецептор типа CR3

у *C. albicans* может занимать центр связывания iC3b и препятствовать опсонизации²¹. Связь кандидного рецептора с iC3b при температуре тела человека и гипертермии ослабляется¹⁵.

По-видимому, CR3 рецептор клеток человека не является необходимым для успешной элиминации опсонизированных клеток *C. albicans*. его отсутствие захват дрожжевых клеток обеспечивается другими рецепторами⁴¹.

Хемотактические факторы C3a и C5a сохраняют свое значение при кандидозе, играя ту же роль, что и при других инфекциях. Поскольку эффективность фагоцитоза – *conditio sine qua non* для победы макроорганизма над глубокой кандидной инфекцией, полноценный хемотаксис фагоцитов необходим. эксперименте доказано снижение сопротивляемости и частые летальные исходы при глубоком кандидозе у животных, лишенных фактора C5¹.

заимодействие разных компонентов иммунной системы показано на рис. 1.

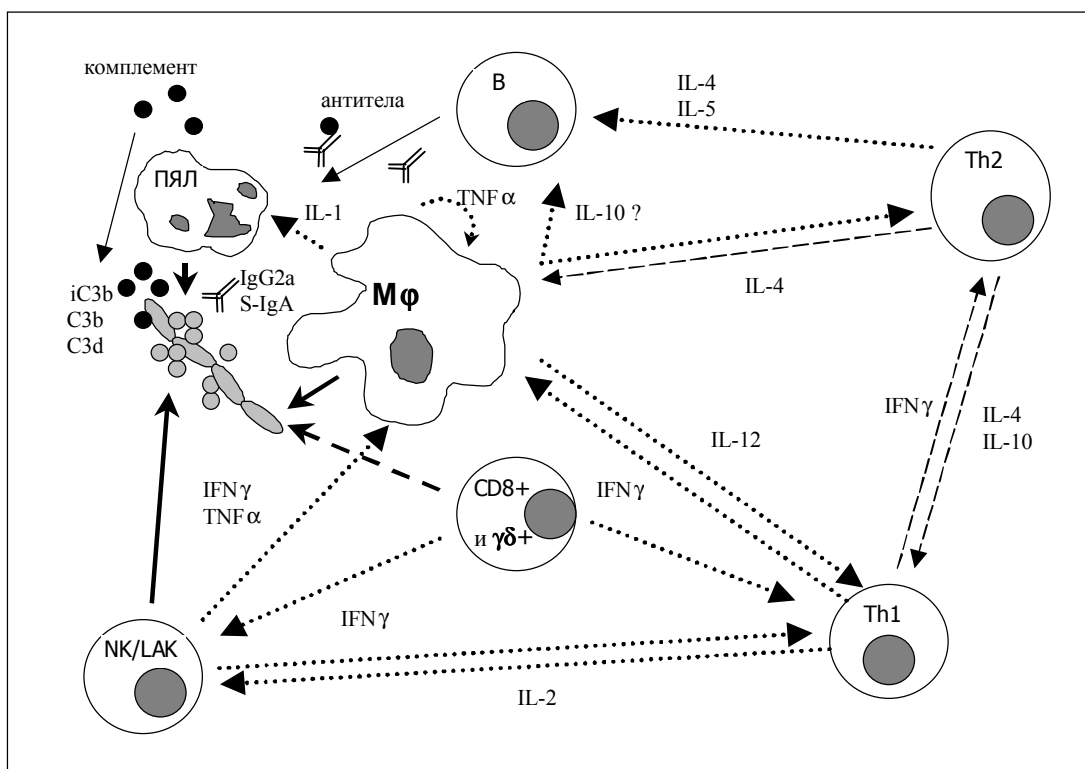


Рис. 1 Взаимодействие и регуляция иммунного ответа при кандидозе.

Примечание:
 ←..... Стимулирующее действие
 ←--- Подавляющее действие
 ←— Непосредственное фунгицидное действие

Mj: макрофаги, **ПЯЛ**: полиморфно-ядерные лейкоциты, **B**: В-лимфоциты, **NK/LAK**: естественные киллеры и лимфоцит-активированные киллеры; **γδ+**: Т лимфоциты, несущие γδ-рецепторы

Защита *Candida spp.* от воздействия макроорганизма

Несмотря на агрессивное влияние сложной многоуровневой системы защиты макроорганизма, грибам *Candida spp.* нередко удается противостоять этому влиянию и успешно вызывать инфекцию. Здесь больше всех преуспевает вид *C. albicans*, во многом благодаря своей изменчивости и широким адаптационным способностям. Смена фаз роста, существование при разных температуре и кислотности, переключение фенотипов позволяют *C. albicans* и некоторым другим видам *Candida* приспосабливаться к воздействию естественных защитных факторов.

Динамическая структура клеточной стенки и протеиназы позволяют грибам избегать множества секретируемых противомикробных веществ, а также противостоять конкуренции бактериальной микрофлоры. Протеиназы способны расщеплять секретируемые иммуноглобулины и факторы комплемента. Собственные рецепторы iC3b и C3d и отсутствие рецептора к C3b позволяют *C. albicans* обманывать систему комплемента, обесценивая ее действие. При поглощении *C. albicans* фагоцитами грибковые клетки противостоят неокислительным механизмам с помощью протеиназ. Кроме того, *C. albicans* имеет фермент каталазу, который предотвращает действие перекиси водорода. Грибы конкурируют с клетками макроорганизма за железо, необходимое для работы окислительных противомикробных систем фагоцитов.

последние годы изучается проблема модуля-

ции иммунного ответа, вызванной *C. albicans*. Были высказаны предположения о возможной индукции клеток-супрессоров с помощью антигенов *C. albicans*. качестве клеток-супрессоров предлагались CD8⁺ лимфоциты супрессоры или CD4⁺ Th2 клетки, подавляющие активность фагоцитоза с помощью IL-4 и IL-10^{20, 26}. Достоверных доказательств активной кандидной иммуносупрессии, т. е. направленного изменения иммунного ответа в пользу гриба за счет его антигенов в настоящее время нет. Недавние исследования показали, что в ходе регуляции иммунного ответа макрофаги выделяют IL-12 в течение определенного ограниченного периода времени. последующем активность IL-12 и опосредованных им IFN γ -зависимых реакций снижается, оставляя место IL-4 и IL-10, подавляющим клеточный иммунитет²⁸. Подобный механизм может обеспечивать защитное действие, ограничивая по времени (дозируя) выброс макрофагами токсичных и для гриба, и для макроорганизма производных кислорода и азота. С другой стороны, иммуномодуляция может обеспечивать выживание гриба при незавершенном фагоцитозе. Продолжающаяся после неэффективного выброса радикалов антигенная стимуляция ведет к преобладанию реакций Th2 типа, подавляющих дальнейшую фунгицидную активность. возможность участия специфических антигенов *C. albicans*, например фрагментов маннана или белков теплового шока в модуляции иммунного ответа, а также антигенная мимикрия *C. albicans* в настоящее время активно изучаются.

Литература

1. Ashman RB, Bolitho EM, Papadimitriou JM. Patterns of resistance to *Candida albicans* in inbred mouse strains. *Immunol Cell Biol* 1993 Jun 71 (Pt 3): 221-5
2. Ashman RB, Papadimitriou JM. Production and function of cytokines in natural and acquired immunity to *Candida albicans* infection. *Microbiol Rev* 1995 Dec 59:4 646-72
3. Aubert D, Puygauthier-Toubas D, Leon P, Pignon B, Foudrinier F, Marnef F, Boulant J, Pinon JM. Characterization of specific anti-*Candida* IgM, IgA and IgE: diagnostic value in deep-seated infections. *Mycoses* 1996 May-Jun 39:5-6 169-76
4. Balish E, Vazquez-Torres FA, Jones-Carson J, Wagner RD, Warner T. Importance of beta2-microglobulin in murine resistance to mucosal and systemic candidiasis. *Infect Immun* 1996 Dec 64:12 5092-7
5. Beno DW, Mathews HL. Growth inhibition of *Candida albicans* by interleukin-2-induced lymph node cells. *Cell Immunol* 1990 Jun 128:1 89-100
6. Beno DW, Stever AG, Mathews HL. Growth inhibition of *Candida albicans* hyphae by CD8⁺ lymphocytes. *J Immunol* 1995 May 15 154:10 5273-81
7. Cassone A. Cell-mediated immunity mechanisms in fungal infections. In: Jacobs P, Nall L, eds. *Fungal disease. Biology, immunology and diagnosis*. Marcell Dekker, NY, 1997, pp. 130-1.
8. Cassone, A., S. Conti, F. De Bernardis, and L. Polonelli. Antibodies, killer toxins and antifungal immunoprotection: a lesson from nature. *Immunol. Today* 1997. 18:164-169.
9. Cenci E, Mencacci A, Spaccapelo R, Tonnetti L, Mosci P, Enssle KH, Puccetti P, Romani L, Bistoni F. T helper cell type 1 (Th1)- and Th2-like responses are present in mice with gastric candidiasis but protective immunity is associated with Th1 development. *J Infect Dis* 1995 May 171:5 1279-88

10. Cenci E, Romani L, Mencacci A, Spaccapelo R, Schiaffella E, Puccetti P, Bistoni F. Interleukin-4 and interleukin-10 inhibit nitric oxide-dependent macrophage killing of *Candida albicans*. *Eur J Immunol* 1993 May 23:5 1034-8
11. Chakir J, Cote L, Coulombe C, Deslauriers N. Differential pattern of infection and immune response during experimental oral candidiasis in BALB/c and DBA/2 (H-2d) mice. *Oral Microbiol Immunol* 1994 Apr 9:2 88-94
12. Colon MD, Toledo N, Valiente CL, Rodriguez N, Yano N, Mathews H, Yamamura Y. Antifungal and cytokine producing activities of CD8 + T lymphocytes from HIV-1 infected individuals. *Bol Asoc Med P R* 1998 Jan-Mar 90:1-3 21-6
13. Conti S, Berlottoni D, Fisicaro P, Polonelli L. *Candida albicans* stress mannoproteins as specific target of secretory IgA in mucosal candidiasis. Abstracts of the 13th ISHAM Congress. Parma, Italy, 1997.
14. De Bernardis F, Boccanera M, Adriani D, Spreghini E, Santoni G, Cassone A. Protective role of antimannan and anti-aspartyl proteinase antibodies in an experimental model of *Candida albicans* vaginitis in rats. *Infect Immun* 1997 Aug 65:8 3399-405
15. Eigentler A, Schulz TF, Larcher C, Breitwieser EM, Myones BL, Petzer AL, Dierich MP. C3b-binding protein on *Candida albicans*: temperature-dependent expression and relationship to human complement receptor type 3. *Infect Immun* 1989 Feb 57:2 616-22
16. Fidel PL Jr, Wolf NA, KuKuruga MA. T lymphocytes in the murine vaginal mucosa are phenotypically distinct from those in the periphery. *Infect Immun* 1996 Sep 64:9 3793-9
17. Filler SG, Pfunder AS, Spellberg BJ, Spellberg JP, Edwards JE Jr. *Candida albicans* stimulates cytokine production and leukocyte adhesion molecule expression by endothelial cells. *Infect Immun* 1996 Jul 64:7 2609-17
18. Filler SG, Swerdloff JN, Hobbs C, Lockett PM. Penetration and damage of endothelial cells by *Candida albicans*. *Infect Immun* 1995 Mar 63:3 976-83
19. Fratti RA, Belanger PH, Ghannoum MA, Edwards JE Jr, Filler SG. Endothelial cell injury caused by *Candida albicans* is dependent on iron. *Infect Immun* 1998 Jan 66:1 191-6
20. Garner RE, Childress AM, Human G, Domer E. Characterization of *Candida albicans* mannan-induced, mannan-specific delayed hypersensitivity suppressor cells. *Infect. Immun.* 1990. 58:2613-2620
21. Gilmore, B. J., E. M. Retsinas, J. S. Lorenz, and M. K. Hostetter. An iC3b receptor on *Candida albicans*. *J. Infect. Dis.* 1988. 157:38-46. 188. Hazen, K. C., and P. M. Glee. 1994.
22. Gough PM, Warnock DW, Richardson MD, Mansell NJ, King JM. IgA and IgG antibodies to *Candida albicans* in the genital tract secretions of women with or without vaginal candidosis. *Sabouraudia* 1984 22:4 265-71
23. Gulay Z, Imir T. Anti-candidial activity of natural killer (NK) and lymphokine activated killer (LAK) lymphocytes in vitro. *Immunobiology* 1996 Jul 195:2 220-30
24. Han Y, Cutler JE. Antibody response that protects against disseminated candidiasis. *Infect Immun* 1995 Jul 63:7 2714-9
25. Heidenreich F, Dierich MP. *Candida albicans* and *Candida stellatoidea*, in contrast to other *Candida* species, bind iC3b and C3d but not C3b. *Infect Immun* 1985 Nov 50:2 598-600
26. Hisatsune T, Nishijima K, Minai Y, Kohyama M, Kaminogawa S. Autoreactive CD8+ T cell clones producing immune suppressive lymphokines IL-10 and interferon-. *Cell. Immunol.* 1994. 154:181-192
27. Jeganathan S, Ufomata D, Hobkirk JA, Ivanyi L. Immunoglobulin A1 and A2 subclass of salivary antibodies to *Candida albicans* in patients with oral candidosis. *Clin Exp Immunol* 1987 Nov 70:2 316-21
28. Jones P. 70 kDa heat shock protein of *Candida albicans*: high immunogenicity coupled with enhancement of infection. Abstracts of the 13th ISHAM Congress. Parma, Italy, 1997. P297, 152.
29. Jones-Carson J, Vazquez-Torres A, van der Heyde HC, Warner T, Wagner RD, Balish E. Gamma delta T cell-induced nitric oxide production enhances resistance to mucosal candidiasis. *Nat Med* 1995 Jun 1:6 552-7
30. Kauffmann SHE. Immunity to intracellular microbial pathogens. *Immunol Today* 1995, 16: 338-342.
31. Kitz DJ, Stahl PD, Little JR. The effect of a mannose binding protein on macrophage interactions with *Candida albicans*. *Cell Mol Biol* 1992 Jul 38:4 407-12
32. Klingspor L, Eberhard TH, Stintzing G, Tollemar J. Antibody response to *Candida* and its use in clinical practice. *Mycoses* 1994 Jun-Jul 37:5-6 199-204
33. Knoke M, Bernhardt H, Shultz K. Differentiation of immunoglobulin subclasses by a *Candida* – ELISA. Abstracts of the 13th ISHAM Congress. Parma, Italy, 1997. P293, 151.
34. Kozel TR. Activation of the complement system by pathogenic fungi. *Clin Microbiol Rev* 1996 Jan 9:1 34-46

35. Kretschmar M, Jung C, Fontagnier E, Quade B, Nichterlein T, Hof H. Activated CD8⁺ T cells are involved in elimination of *Candida albicans* from the livers of mice. *Mycoses* 1997 Jan-Feb 40:1-2 41-6
36. L Romani, A Mencacci, E Cenci, R Spaccapelo, E Schiaffella, L Tonnetti, P Puccetti and F Bistoni. Natural killer cells do not play a dominant role in CD4⁺ subset differentiation in *Candida albicans*-infected mice. *Infect. Immun.*1993, Vol 61, Sept 9: 3769-3774 L Romani, A Mencacci, E Cenci, R Spaccapelo, E Schiaffella, L Tonnetti, P Puccetti and F Bistoni
37. Li SP, Lee SI, Wang Y, Domer JE. *Candida albicans* mannan-specific, delayed hypersensitivity down-regulatory CD8⁺ cells are genetically restricted effectors and their production requires CD4 and I-A expression. *Int Arch Allergy Immunol* 1996 Apr 109:4 334-43
38. Ludviksson, B. R., O. Thorarensen, T. Gudnason, and S. Halldorsson. *Candida albicans* meningitis in a child with myeloperoxidase deficiency. *Pediatr. Infect. Dis.* 1993. J. 12:162-164
39. Marodi L, Johnston RB Jr. Enhancement of macrophage candidacidal activity by interferon-gamma. *Immunodeficiency* 1993 4:1-4 181-5
40. Marodi L, Korchak HM, Johnston RB Jr. Mechanisms of host defense against *Candida* species. I. Phagocytosis by monocytes and monocyte-derived macrophages. *J Immunol* 1991 Apr 15 146:8 2783-9
41. Marodi L, Schreiber S, Anderson DC, MacDermott RP, Korchak HM, Johnston RB Jr. Enhancement of macrophage candidacidal activity by interferon-gamma. Increased phagocytosis, killing, and calcium signal mediated by a decreased number of mannose receptors. *J Clin Invest* 1993 Jun 91:6 2596-601
42. Marodi L, Tournay C, Kaposzta R, Johnston RB Jr, Moguevsky N. Augmentation of human macrophage candidacidal capacity by recombinant human myeloperoxidase and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Infect Immun* 1998 Jun;66(6):2750-4
43. Martinez JP, Gil ML, Lopez-Ribot JL, Chaffin WL. Serologic response to cell wall mannoproteins and proteins of *Candida albicans*. *Clin Microbiol Rev* 1998 Jan 11:1 121-41
44. Mencacci A, Spaccapelo R, Del Sero G, Enssle KH, Cassone A, Bistoni F, Romani L. CD4⁺ T-helper-cell responses in mice with low-level *Candida albicans* infection. *Infect Immun* 1996 Dec 64:12 4907-14
45. Mencacci A, Torosantucci A, Spaccapelo R, Romani L, Bistoni F, Cassone A. A mannoprotein constituent of *Candida albicans* that elicits different levels of delayed-type hypersensitivity, cytokine production, and anticandidal protection in mice. *Infect Immun* 1994 Dec 62:12 5353-60
46. Nancy Vazquez, Thomas J. Walsh, Daphne Friedman, Stephen J. Chanock, and Caron A. Lyman. Interleukin-15 Augments Superoxide Production and Microbicidal Activity of Human Monocytes against *Candida albicans*. *Infect. Immun.* 1998 66: 145-150.
47. Nikawa H, Samaranayake LP, Tenovuo J, Pang KM, Hamada T. The fungicidal effect of human lactoferrin on *Candida albicans* and *Candida krusei*. *Arch Oral Biol* 1993 Dec 38:12 1057-63
48. Okuda, T., T. Yasuoka, and N. Oka. Myeloperoxidase deficiency as a predisposing factor for deep mucocutaneous candidiasis: a case report. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 1991. 49:183-186
49. Palma C, Cassone A, Serbousek D, Pearson CA, Djeu JY. Lactoferrin release and interleukin-1, interleukin-6, and tumor necrosis factor production by human polymorphonuclear cells stimulated by various lipopolysaccharides: relationship to growth inhibition of *Candida albicans*. *Infect Immun* 1992 Nov 60:11 4604-11
50. R, Ponzi AN, Badolato R Musso T, Calosso L, Zucca M, Millesimo M, Puliti M, Bulfone-Paus S, Merlino C, Savoia D, Cavallo. Interleukin-15 activates proinflammatory and antimicrobial functions in polymorphonuclear cells. *Infect Immun* 1998 Jun 66:6 2640-7
51. RA Fratti, MA Ghannoum, JE Edwards Jr and SG Filler. Gamma interferon protects endothelial cells from damage by *Candida albicans* by inhibiting endothelial cell phagocytosis. *Infect. Immun.*, 11 1996, 4714-4718, Vol 64, No. 11
52. Reinholdt J, Krogh P, Holmstrup P. Degradation of IgA1, IgA2, and S-IgA by *Candida* and *Torulopsis* species. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1987 Dec 95:6 265-74
53. Richardson MD, Brownlie CE, Shankland GS. Enhanced phagocytosis and intracellular killing of *Candida albicans* by GM-CSF-activated human neutrophils. *J Med Vet Mycol* 1992 30:6 433-41
54. Rittig MG, Schruppel K, Seack KH, Sander U, N'Diaye EN, Maridonneau-Parini I, Solbach W, Bogdan C. Coiling phagocytosis of trypanosomatids and fungal cells. *Infect Immun* 1998 Sep 66:9 4331-9
55. Romani L, Mocci S, Bietta C, Lanfaloni L, Puccetti P, Bistoni F. Th1 and Th2 cytokine secretion patterns in murine candidiasis: association of Th1 responses with acquired resistance. *Infect Immun* 1991 Dec 59:12 4647-54

56. Romani L, Puccetti P, Mencacci A, Cenci E, Spaccapelo R, Tonnetti L, Grohmann U, Bistoni F. Neutralization of IL-10 up-regulates nitric oxide production and protects susceptible mice from challenge with *Candida albicans*. *J Immunol* 1994 Apr 1 152:7 3514-21
57. Rosati E, Scaringi L, Cornacchione P, Fettucciari K, Sabatini R, Rossi R, Marconi P. Cytokine response to inactivated *Candida albicans* in mice. *Cell Immunol* 1995 May 162:2 256-64
58. Samaranayake YH, Samaranayake LP, Wu PC, So M. The antifungal effect of lactoferrin and lysozyme on *Candida krusei* and *Candida albicans*. *APMIS* 1997 Nov 105:11 875-83
59. Scaringi L, Rosati E, Cornacchione P, Fettucciari K, Sabatini R, Biondi R, Mezzasoma L, Valiani M, D'Errico P, Marconi P. Local and systemic immune response to inactivated *Candida albicans* in mice. *Nat Immun* 1995 Sep 14:5-6 234-49
60. Shen HD, Choo KB, Tang RB, Lee CF, Yeh JY, Han SH. Allergenic components of *Candida albicans* identified by immunoblot analysis. *Clin Exp Allergy* 1989 Mar 19:2 191-5
61. Shepherd VL, Lane KB, Abdolrasulnia R. Ingestion of *Candida albicans* down-regulates mannose receptor expression on rat macrophages. *Arch Biochem Biophys* 1997 Aug 15 344:2 350-6
62. Smith PD, Lamerson CL, Banks SM, Saini SS, Wahl LM, Calderone RA, Wahl SM. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor augments human monocyte fungicidal activity for *Candida albicans*. *J Infect Dis* 1990 May;161(5):999-1005
63. Stein M, Keshav S, Harris N, Gordon S. Interleukin 4 potently enhances murine macrophage mannose receptor activity: a marker of alternative immunologic macrophage activation. *J. Exp. Med.* 1992;176:287-292
64. Stuehr D, Marletta M: Induction of nitrite/nitrate synthesis in murine macrophages by BCG infection, lymphokines, or interferon-gamma. *J Immunol* 1987 139:518-525
65. Szabo I, Guan L, Rogers TJ. Modulation of macrophage phagocytic activity by cell wall components of *Candida albicans*. *Cell Immunol* 1995 Sep 164:2 182-8
66. Thong YH, Ferrante A. Alternative pathway of complement activation by *Candida albicans*. *Aust N Z J Med* 1978 Dec 8:6 620-2
67. Tonnetti L, Spaccapelo R, Cenci E, Mencacci A, Puccetti P, Coffman RL, Bistoni F, Romani L. Interleukin-4 and -10 exacerbate candidiasis in mice. *Eur J Immunol* 1995 Jun 25:6 1559-65
68. Vazquez-Torres FA, Balish E. Macrophages in resistance to candidiasis. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 1997, 61, 2:170-192.
69. Vudhichamnong K, Walker DM, Ryley HC. The effect of secretory immunoglobulin A on the in-vitro adherence of the yeast *Candida albicans* to human oral epithelial cells. *Arch Oral Biol* 1982 27:8 617-21
70. Wang Y, Li S, Moser A, Bost K, Domer J. Cytokine Involvement in Immunomodulatory Activity Affected by *Candida albicans* Mannan *Infect. Immun.* 1998 66: 1384-1391.
71. Werle E, Kappe R, Fiehn W, Sonntag HG. Detection of anti-*Candida* antibodies of the classes IgM, IgG and IgA using enzyme immunoassay in sequential serum samples of hospitalized patients. *Mycoses* 1994 37 Suppl 1: 71-8
72. Wojdani A, Ghoneum M. In vivo augmentation of natural killer cell activity by *Candida albicans*. *Int J Immunopharmacol* 1987 9:7 827-32
73. Zhang MX, Lupan DM, Kozel TR. Mannan-specific immunoglobulin G antibodies in normal human serum mediate classical pathway initiation of C3 binding to *Candida albicans*. *Infect Immun* 1997 Sep 65:9 3822-7