

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616-092

Тарасова М.В.¹, Елистратова И.В.^{1,2}, Иванченко О.Б.³, Волкова Е.Н.¹, Морозов С.Г.¹

Активность фагоцитоза у больных атопическим дерматитом с подтвержденной контаминацией кожи дрожжами рода *Candida spp.*

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, г. Москва, Россия, Балтийская ул., д. 8;

²ФГКУЗ Главный военный клинический госпиталь Войск Национальной Гвардии Российской Федерации, Московская область, г. Балашиха, Россия, микрорайон Никольско-Архангельский, Вишняковское шоссе, вл. 101;

³ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Высшая школа биотехнологии и пищевых производств, 195251, г. Санкт-Петербург, Россия, Политехническая ул., д. 29

Фагоцитоз является неотъемлемой частью защиты организма от патогенов: его нарушения обуславливают развитие сопутствующих заболеваний и осложнений у больных атопическим дерматитом (АтД). **Цель** работы – оценка активности фагоцитоза у больных АтД с подтвержденной контаминацией кожи грибами рода *Candida* и определение экспрессии рецепторов нейтрофилов, необходимых для осуществления завершеного фагоцитоза. **Методика.** В исследовании приняли участие 70 больных АтД и 22 донора, все подписывали форму информированного согласия. Работа с кровью людей проводилась по международным правилам. Наличие контаминации микроскопическими грибами верифицировали методом полимера-цеппной реакции в реальном времени (ПЦР). Нейтрофилы периферической крови выделяли на градиенте Перколл в интерфазе между 81% и 70%, отмывали, переводили в полную среду и анализировали *ex vivo* на активность фагоцитоза с дрожжами *Candida tropicalis*. Клетки обрабатывали антителами к рецепторам, а также пропиридиумом иодидом, и анализировали на проточном цитометре FACSCalibur. Статистическую обработку результатов проводили по программе ANOVA. **Результаты.** Было установлено нарушение фагоцитарной активности нейтрофилов у больных АтД с сопутствующим поражением кожи грибами, что коррелировало с тяжестью течения АтД и статистически значимо отличалось от показателей больных АтД, не контаминированных возбудителями микозов. Экспрессия рецепторов, ассоциированных с фагоцитозом, различалась у больных АтД в зависимости от наличия или отсутствия *Candida spp.* **Заключение.** Установлены нарушения фагоцитарной активности нейтрофилов у больных АтД с верифицированной контаминацией кожи *Candida spp.*, а также различия в экспрессии рецепторов фагоцитоза по сравнению с больными АтД без контаминации кожи дрожжами рода *Candida*.

Ключевые слова: атопический дерматит; *Candida spp.*; нейтрофилы; фагоцитоз.

Для цитирования: Тарасова М.В., Елистратова И.В., Иванченко О.Б., Волкова Е.Н., Морозов С.Г. Активность фагоцитоза у больных атопическим дерматитом с подтвержденной контаминацией кожи дрожжами рода *Candida spp.* *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2020; 64(1): 47-53.

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.01.47-53

Для корреспонденции: Морозов Сергей Георгиевич, e-mail: biopharm@list.ru.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 20.12.2019

Принята к печати 16.01.2020

Опубликована 25.02.2020

Tarasova M.V.¹, Elistratova I.V.^{1,2}, Ivanchenko O.B.³, Volkova E.N.¹, Morozov S.G.¹

Phagocytosis activity in patients with atopic dermatitis complicated by *Candida spp.* skin contamination

¹ Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation;

² Main Military Clinical Hospital of the National Guard Troops of the Russian Federation, Vishnyakovskoe Shosse 101, Nikol'sko-Archangelsky, Balashikha 143930;

³ Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, Graduate School of Biotechnology and Food Productions, Polytekhnikeskaya Str. 29, St. Petersburg 194021, Russian Federation

Phagocytosis is an integral part of the body defense against pathogens. Disturbance of phagocytosis results in development of concomitant diseases and complications in patients with atopic dermatitis (AD). The **aim** of this study was to measure the activity of phagocytosis in AD patients with fungal contamination of skin and to determine the expression of neutrophil receptors required

for completing phagocytosis. **Methods.** 70 patients with AD and 22 donors participated in this study and signed an informed consent form. All experiments were performed in compliance with international rules for work with human biological materials. The presence of fungi on the skin was verified using the polymerase chain reaction in real time (PCR). Peripheral blood neutrophils were isolated on the Percoll gradient in the interphase between 81% and 70%, washed, transferred to the complete medium, and analyzed *ex vivo* for phagocytosis activity using yeast *Candida tropicalis* as a model system. Neutrophils were stained with monoclonal antibodies to the phagocytosis receptor and propidium iodide for DNA visualization and analyzed on a FACSCalibur flow cytometer. Statistical analysis was performed using ANOVA. **Results.** Impaired neutrophil phagocytic activity was found in AD patients with concomitant fungal contamination of the skin, which correlated with severity of AD and statistically significantly differed from that in AD patients without contamination with *Candida spp.* pathogens. The expression of phagocytosis-associated receptors varied in AD patients depending on the presence or absence of *Candida spp.* contaminants. **Conclusion.** Disordered neutrophil phagocytic activity was found in AD patients with verified *Candida spp.* contamination; the expression of phagocytosis receptors was different from that in AD patients without *Candida* contamination of the skin.

Keywords: atopic dermatitis; *Candida spp.*; neutrophils; phagocytosis; receptors.

For citation: Tarasova M.V., Elistratova I.V., Ivanchenko O.B., Volkova E.N., Morozov S.G. Phagocytosis activity in patients with atopic dermatitis complicated by *Candida spp.* skin contamination. *Pathologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya* (*Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal*). 2020; 64(1): 47-53. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.01.47-53

For correspondence: *Sergey G. Morozov*, Doctor of Medical Sciences, Professor, e-mail: biopharm@list.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study has no sponsorships.

Information about authors:

Tarasova M.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3997-7025>

ID Scopus: 57189604819

Elistratova I.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0393-4947>

ID Scopus: 57204894505

Ivanchenko O.B., <http://orcid.org/0000-0002-1311-1258>

ID Scopus: 7003976407

Morozov S.G., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5822-5729>

ID Scopus: 7102189628

Received 20.12.2019

Accepted 16.01.2020

Published 25.02.2020

Введение

В патогенезе атопического дерматита (АтД) нейтрофилы играют значительную роль в связи с их участием в различных типах иммунного ответа и секрецией многочисленных биологически активных соединений [1, 2]. Фагоцитарная активность нейтрофилов определяет защиту кожи больных АтД от бактериальных и грибковых патогенов. Данные литературы указывают на неоднозначность результатов по изучению фагоцитоза у больных АтД – от резкого снижения активности до повышения фагоцитарной активности нейтрофилов. Однако отсутствует анализ активности фагоцитов у больных АтД с сопутствующей микозной патологией, особенно при контаминации кожи грибами рода *Candida*, которая оказывает влияние на локальный иммунный ответ и системные реакции организма [3, 4]. Известно, что при фагоцитозе дрожжей

Candida нейтрофилы используют 2 различных механизма: неопсонизированные дрожжи фагоцитируются благодаря сигналам от рецептора компонента комплемента CR3 и далее сигнального пути с участием фосфатидил-инозитол-3-киназы и белка CARD9 (caspase recruitment domain-containing protein 9). CARD9 - это адаптер, проводит сигналы активации NF- κ B, формирует комплекс с белком Bcl10 (B cell lymphoma), проводит сигналы C-типа рецепторов лектина (CLRs - C-type lectin receptors) при антимикозном иммунном ответе. Для второго механизма характерен киллинг опсонизированных дрожжей за счет активации Fc γ рецепторов и сигнального пути с участием протеин-киназы C (PKC). Для этого механизма необходимо участие реактивных метаболитов кислорода и NADPH оксидазы [5]. Также известно, что через 10

мин после контакта с *Candida albicans* активация нейтрофилов зависит от анафилотоксина C5a и C5A-зависимой экспрессии рецептора CD11b на поверхности нейтрофила. Однако через 60 мин после распознавания *Candida albicans* сигналы нейтрофила от C5a не зависят [6]. В активации нейтрофилов при фагоцитозе также играет роль белок RAS1 [7] и сигнальный путь рецептора CD23 с участием киназы JNK1 [8].

Цель работы – оценка активности фагоцитоза у больных АтД с подтвержденной контаминацией кожи грибами рода *Candida* и определение экспрессии рецепторов нейтрофилов, необходимых для осуществления завершеного фагоцитоза.

Методика

В работе использован биологический материал 92 мужчин (18–34 лет) пациентов Главного военного клинического госпиталя войск национальной гвардии Российской Федерации, из которых 70 больных АтД и 22 донора. Активность процесса при АтД оценивали по индексу SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis index), который составлял от 15 до 50 единиц. Все испытуемые добровольно подписывали форму информированного согласия на анонимное участие в исследовании. Критерии исключения: острые вирусные и бактериальные инфекции, системные, аллергические, воспалительные и онкологические заболевания. Протокол исследования был утвержден этическим комитетом НИИОПП. Работа выполнена по международным правилам работы с биоматериалом людей.

Для определения контаминации кожи микроскопическими грибами с предплечья брали соскоб кожи в местах без видимого воспаления согласно правилам МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории». Все образцы были заморожены и затем одновременно проанализированы методом ПЦР в реальном времени с парами праймеров, синтезированными на основании соответствующих олигонуклеотидов патогенов (база данных GenBank database, <http://www.ncbi.nih.gov/Genbank/>). Использовали методику для клинических исследований [9].

Кровь брали натошак из локтевой вены в вакутейнеры с ЭДТА, разводили в фосфатном буфере (PBS) и центрифугировали на градиенте Перколла (Percoll, Sigma-Aldrich, USA) для выделения нейтрофилов по методике, использованной нами ранее [10]. Нейтрофилы выделяли в интерфазе между слоями 81% и 70% Перколла, выход нейтрофилов из 1 мл крови составлял $1,9–5,1 \times 10^6$ клеток, степень их очистки составляла $94 \pm 3\%$. Жизнеспособность клеток (окраска трипа-

новым синим) была не менее 96%. Далее нейтрофилы отмывали и исследовали их фагоцитарную активность *ex vivo* в модельной системе с дрожжами *Candida tropicalis*. Выбор штамма обусловлен, в первую очередь, в связи с его широкой распространенностью как контаминанта крови [3], а также тем, что работа с ним разрешена в учебных лабораториях. Индивидуальные суспензии нейтрофилов в концентрации 1×10^6 клеток в 1 мл полной среды 199 с 10% эмбриональной телячьей сыворотки (Flow) были инкубированы с клетками дрожжей *Candida tropicalis* (5×10^6 клеток на суспензию) в термостате при 37 °C и 5% CO₂ в течение 30 мин. Далее суспензии центрифугировали 10 мин при 200g, отмывали и фиксировали в 4% параформальдегиде на PBS в течение 20 мин. Затем клетки отмывали и окрашивали пропидиумом иодидом (PI) в гипотоническом буфере, что позволяет окрасить всю ДНК клеток крови и патогенов. На **рис. 1 и 2** представлены результаты проточной цитометрии, полученные при использовании данной методики.

Фагоцитарное число (количество поглощенных дрожжей одной клеткой нейтрофила) определяли с помощью световой микроскопии.

Далее полученные суспензии нейтрофилов обрабатывали моноклональными антителами к рецепторам нейтрофилов (Abcam, UK). Флуоресценцию клеток анализировали на проточном цитометре FACSCalibur по программе CellQuest [10].

Результаты статистически обрабатывали по программе ANOVA, для анализа групп с малой выборкой использовали метод непараметрического анализа Ньюмена-Кейлса, при котором статистически значимые различия между группами даны как $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика больных. Все доноры крови на момент обследования были здоровы и не имели кожных патологий. Больные АтД были разделены на группы по тяжести заболевания согласно индексу SCORAD (<20 единиц – легкое течение ($n=23$), 30–40 единиц – течение средней тяжести ($n=26$), больные с тяжелым течением обострения (>40 единиц, $n=21$). В отдельную группу были выделены больные АтД, у которых методом ПЦР была верифицирована контаминация кожи дрожжами рода *Candida spp.* Больные АтД, у которых обнаружена контаминация другими грибами (не патогенными), составили еще одну группу наблюдения (**табл. 1**). Частота обнаружения *Candida spp.* составила 43% (у 31 пациента). Среди дрожжей рода *Candida* обнаружены *C.albicans* (52%), *C.tropicalis* (18%), *C.glabrata* (22%), *C.parapsosis* (8%). Следует отметить,

что грибковые контаминанты обнаружены у всех обследованных лиц, включая доноров. В 20% случаев (у 14 пациентов) диагностирован микст *Candida spp.* и *Malassezia spp.* Среди рода *Malassezia* были определены *M. sympodialis* (79%), *M. globosa* (17%), *M. restricta* (4%). Были также обнаружены *Trichophyton ribrum* (28%), *Trichophyton mentagrophytes* (13%), *Microsporum* (7%), *Rhodotorula (R. glutinis)* (20%). При индексе SCORAD >30 уровень

контаминации кожи микроскопическими грибами статистически значимо выше ($p < 0,05$) по сравнению с показателями для больных АтД с индексом SCORAD <20.

Измерение фагоцитарной активности нейтрофилов. Данные проточной цитометрии по фагоцитарной активности нейтрофилов крови больных АтД в зависимости от наличия контаминации кожи дрожжами рода *Candida* представлены в **табл. 1**.

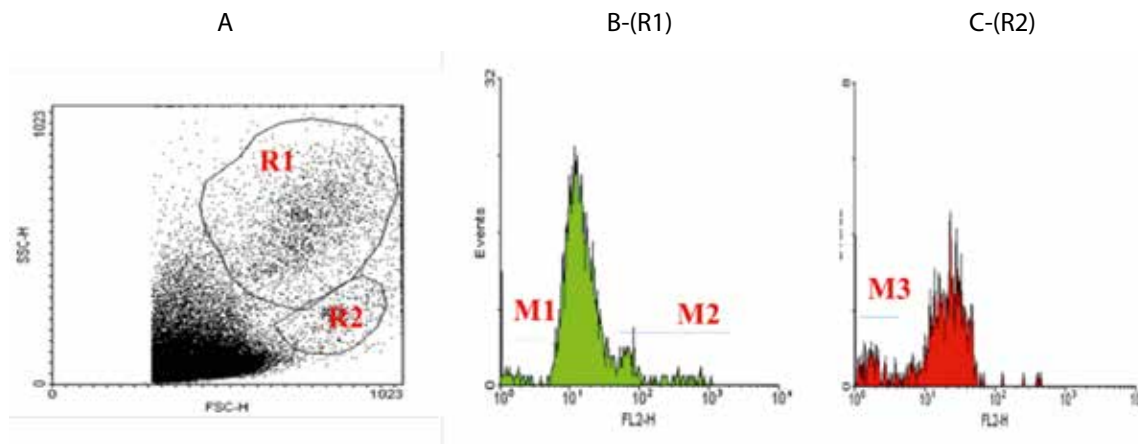


Рис. 1. Данные проточной цитометрии донора: **(А)** – распределение клеток нейтрофилов и дрожжей *Candida tropicalis* на каналах FSC/SSC, где гейт R1 соответствует нейтрофилам, гейт R2 – клеткам в начальной стадии апоптоза, дрожжи располагаются компактно в левом нижнем углу. **В-(R1)** - гистограмма, отражающая фагоцитарную активность нейтрофилов в гейте R1, где пик M1 соответствует ДНК дрожжей, средний высокий пик соответствует нейтрофилам, пик M2 соответствует проценту фагоцитировавших клеток. **С-(R2)** – гистограмма, отражающая процент клеток, погибающих после контакта с дрожжами, где пик M3 соответствует проценту апоптоза.

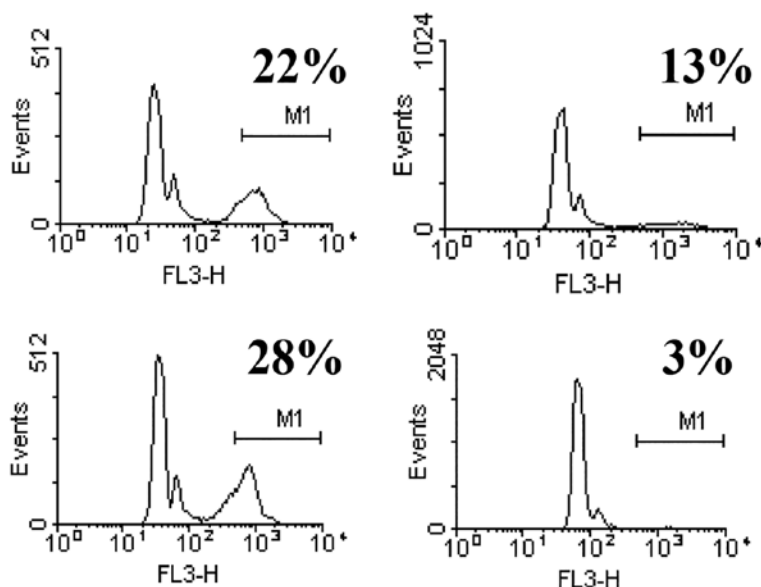


Рис. 2. Данные проточной цитометрии: примеры измерения процента фагоцитировавших клеток. Каждая из гистограмм соответствует нейтрофилам, фагоцитировавшим дрожжи *Candida tropicalis*, и окрашенных пропидиумом иодидом в гипотоническом буфере. Крайний левый пик каждой гистограммы соответствует диплоидным клеткам, курсором M1 обозначены клетки, фагоцитировавшие дрожжи.

По сравнению с донорами установлено статистически значимое изменение фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови больных АтД, которые усугубляются по мере усиления тяжести течения заболевания. При сравнении групп больных АтД с контаминацией кожи дрожжами рода *Candida spp.* и без та-

ковой установлено статистически значимое различие между этими двумя группами только для тяжелого течения АтД.

Экспрессия рецепторов нейтрофилов, ассоциированных с фагоцитозом. Поскольку фагоцитоз дрожжей и других микроскопических грибов является рецептор-

Таблица 1

Фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови больных атопическим дерматитом и здоровых доноров

Группы пациентов	Течение АтД по индексу SCORAD ¹	Фагоцитарная активность нейтрофилов	
		% фагоцитоза клеток <i>Candida tropicalis</i> .	фагоцитарное число
Атопический дерматит с контаминацией кожи дрожжами <i>Candida spp.</i>	I (n = 6),	28 ± 2 [#]	5,1 ± 0,3
	II (n = 11)	19 ± 3 [#]	4,5 ± 0,4 [#]
	III (n = 14)	10 ± 2* [#]	3,2 ± 0,2* [#]
Атопический дерматит без выявленной контаминации кожи <i>Candida spp.</i>	I (n = 17)	31 ± 3 [#]	5,4 ± 0,2 [#]
	II (n = 15)	23 ± 2 [#]	4,8 ± 0,3 [#]
	III (n = 7)	16 ± 3* [#]	3,9 ± 0,4* [#]
Доноры 1	n= 4	48 ± 4	5,8 ± 0,5
Доноры 2	n= 18	55 ± 6	6,3 ± 0,4

Примечание. * p<0,05 – статистически значимое различие между группами больных АтД с контаминацией кожи дрожжами рода *Candida spp.* и без кандидоза, # p<0,05 – статистически значимое различие между группами больных АтД и показателями здоровых доноров;

¹ – течение атопического дерматита по индексу SCORAD: (I) <20 единиц – легкое течение, (II) 30–40 единиц – средней тяжести, (III) >40 единиц – тяжелое течение.

Доноры 1 – здоровые доноры с установленной контаминацией кожи дрожжами *Candida spp.*

Доноры 2 – здоровые доноры, у которых не верифицировали поверхностного кандидоза.

Таблица 2

Экспрессия ассоциированных с фагоцитозом рецепторов на нейтрофилах периферической крови доноров и больных атопическим дерматитом в зависимости от контаминации кожи дрожжами рода *Candida spp.*

Рецепторы	Доноры	Больные атопическим дерматитом (классификация по индексу SCORAD)		
		легкое течение < 20	средней тяжести 30–40	тяжелое течение >40
Наличие контаминации кожи дрожжами рода <i>Candida spp.</i>				
	(n = 4)	(n = 6)	(n = 11)	(n = 14)
CARD9, у.е.	101 ± 7	98 ± 6	91 ± 4	78 ± 7* [#]
CARD9, %	56 ± 3	48 ± 4 [#]	39 ± 2* [#]	32 ± 3%* [#]
CD23, у.е.	51 ± 6	44 ± 4	36 ± 3* [#]	28 ± 5* [#]
CD23, %	41 ± 8	38 ± 4	32 ± 3	30 ± 5
Отсутствие контаминации кожи дрожжами рода <i>Candida spp.</i>				
	(n = 18)	(n = 17)	(n = 15)	(n = 13)
CARD9, у.е.	124 ± 8	116 ± 6	93 ± 5* [#]	88 ± 9* [#]
CARD9, %	61 ± 3	56 ± 4	44 ± 2* [#]	37 ± 3* [#]
CD23, у.е.	52 ± 3	49 ± 4	46 ± 3	39 ± 5* [#]
CD23, %	44 ± 2	39 ± 4	36 ± 5 [#]	34 ± 6 [#]

Примечание. SCORAD – индекс тяжести течения атопического дерматита у взрослых;

у.е – интенсивность флуоресценции клеток в условных единицах;

* p<0,05 – статистически значимые различия между группами больных АтД с контаминацией кожи дрожжами рода *Candida spp.* и без кандидоза, # p<0,05 – статистически значимые различия между группами больных АтД и показателями здоровых доноров.

зависимым процессом и определяется активностью сигнальных путей в клетке, далее определяли уровень экспрессии рецепторов нейтрофилов, ассоциированных с фагоцитозом.

Экспрессия белка CARD9 статистически значимо ниже при наличии контаминации кожи дрожжами рода *Candida spp.* для больных АтД средней степени тяжести и тяжелого течения по сравнению с донорами ($p < 0,05$).

Экспрессия рецептора CD23 также зависит от активности фагоцитоза и наличия контаминации дрожжами рода *Candida*. Показано статистически значимое снижение интенсивности флуоресценции белка CD23 (отражает его количество на поверхности клеток) и процента CD23+ клеток по сравнению с донорами ($p < 0,05$).

Обсуждение

В данной работе впервые проведена количественная оценка экспрессии белка CARD9 у больных АтД с контаминацией кожи возбудителями поверхностных микозов. Показано статистически значимое снижение экспрессии CARD9 у больных со сниженной фагоцитарной активностью нейтрофилов, т.е. белок CARD9 играет роль в изменении фагоцитарной активности нейтрофилов при АтД с сопутствующей контаминацией кожи грибами рода *Candida spp.* Одной из физиологических функций белка CARD9 является участие его аминокислотной последовательности в регуляции каспаз (2, -9 и других), принимающих участие в митохондриально-зависимом типе апоптоза. Это указывает на сопряжение процессов фагоцитоза и апоптоза.

Экспрессия низкоаффинного FcεRII рецептора CD23 (рецептора для IgE [11]) ранее изучалась при АтД и было показано снижение его экспрессии на эозинофилах [12]. В нашей работе показана взаимосвязь между активностью фагоцитоза и экспрессией рецептора CD23 при контаминации кожи дрожжами рода *Candida spp.* у больных АтД, а также показано снижение экспрессии рецептора CD23 на нейтрофилах.

На нейтрофилах присутствуют несколько рецепторов для IgE: высокоаффинный рецептор FcεRI, низкоаффинный рецептор FcεRII (CD23), IgE-связывающий белок εBP (Mac-2/IgE-binding protein), рецептор галектина-3 (Gal3) и другие [11]. Рецептор CD23 относится к суперсемейству рецепторов лектинов С-типа (CLR). На В-лимфоцитах рецепторы CD23 рассматриваются как регуляторы синтеза IgE за счет взаимодействия CD23, растворимого CD23, IgE, комплекса IgE-аллерген и рецептора комплемента CD21.

Специфические аллергены могут активировать нейтрофилы больных, при контакте с ними повышается выход эластазы из стимулированных нейтрофилов и этот механизм является IgE-зависимым. Поэтому изучение экспрессии рецептора CD23 у больных АтД патогенетически обосновано.

Как упоминалось выше, экспрессия рецептора CD23 контролируется сигнальным путем JNK1 киназы, который негативно влияет на противомикозную защиту организма [8]. Напротив, дефицит JNK1 киназы приводит к повышению противомикозного иммунитета, так как обуславливает повышение экспрессии рецептора CD23, который может напрямую связывать патоген *Candida albicans* как в форме дрожжей, так и в форме гифов. Так как клеточная стенка *Candida albicans* экспрессирует α-маннаны и β-глюканы, считается, что CLR связывают именно эти компоненты клеточной стенки. Таким образом, нами показано вовлечение нескольких аллерген-зависимых механизмов в активацию нейтрофилов при АтД.

Выводы

1. Активность фагоцитоза нейтрофилов снижается по мере усиления тяжести течения атопического дерматита.
2. Фагоцитарная активность нейтрофилов при верифицированной контаминации кожи больных АтД дрожжами рода *Candida spp.* статистически значимо ниже активности фагоцитов у больных АтД без контаминации кожи *Candida spp.*
3. Экспрессия рецепторов CARD9 и CD23, ассоциированных с фагоцитозом, статистически значимо снижена у больных АтД с сопутствующей контаминацией кожи дрожжами рода *Candida spp.*

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – Морозов С.Г., Волкова Е.Н.

Сбор и обработка материала – Тарасова М.В., Иванченко О.Б.

Статистическая обработка – Тарасова М.В.

Написание текста – Тарасова М.В., Волкова Е.Н.

Литература

1. Елистратова Е.В., Иванченко О.Б., Гречко А.В., Морозов С.Г. Анализ экспрессии шаперонов DNAJB6/MR1 семейства HSP40 в клетках крови больных атопическим дерматитом при разных стадиях заболевания. *Патол. физиол. экспер. тер.* 2016; 60(3): 23-30.
2. Favier B. Regulation of neutrophil functions through inhibitory receptors: an emerging paradigm in health and disease. *Immunol. Rev.* 2016; 273(1): 140-55.

3. Sriphannam C., Nuanmuang N., Saengsawang K., Amornthipaya-wong D., Kummassok A. Anti-fungal susceptibility and virulence factor of *Candida spp.* iso;ated from blood cultures. *J. Mycol. Med.* 2019; 29(4): 325-30.
4. Hernández-Chávez M., Clavijo-Giraldo D., Novák Á., Lozoya-Pérez N., Martínez-Álvarez J., Salinas-Marín R. et al. Role of protein mannosylation in the *Candida tropicalis* – host Interaction. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 2743.
5. Gazendam R., van Hamme J., Tool A., van Houdt M., Verkuijlen P., Herbst M. et al. Two independent killing mechanisms of *Candida albicans* by human neutrophils: evidence from innate immunity defects. *Blood.* 2014; 124(4): 590-7.
6. Hünninger K., Bieber K., Martin R., Lehnert T., Figge M., Löffler J. et al. A second stimulus required for enhanced antifungal activity of human neutrophils in blood is provided by anaphylatoxin C5a. *J. Immunol.* 2015; 194(3): 1199-210.
7. Salvatori O., Pathirana R., Kay J., Edgerton M. *Candida albicans* Ras1 inactivation increases resistance to phagosomal killing by human neutrophils. *Infect. Immun.* 2018; 86(12). DOI: 10.1128/IAI.00685-18.
8. Zhao X., Guo Y., Jiang C., Chang Q., Zhang S., Luo T. et al. JNK1 negatively controls antifungal innate immunity by suppressing CD23 expression. *Nat. Med.* 2017; 23(3): 337-46.
9. Buitrago M., Aguado J., Ballen A., Bernal-Martinez L., Prieto M., Garcia-Reyne A. et al. Efficacy of DNA amplification in tissue biopsy samples to improve the detection of invasive fungal disease. *Clin. Microbiol. Infect.* 2013; 19(6): E271-277.
10. Елистратова И.В., Тарасова М.В., Морозов С.Г. Динамика генерации супероксидного аниона нейтрофилами крови больных atopическим дерматитом в молодом возрасте. *Патогенез.* 2015; 13(4): 41-6.
11. Balbino B., Conde E., Marichal T., Starkl P., Reber L. Approaches to target IgE antibodies in allergic diseases. *Pharmacol. Ther.* 2018; 191: 50-64.
12. de Oliveira Titz T., Orfali R., de Lollo C., Dos Santos V., da Silva Duarte A., Sato M., Aoki V. Impaired CD23 and CD62L expression and tissue inhibitors of metalloproteinases secretion by eosinophils in adults with atopic dermatitis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016; 30(12): 2072-6.
- in different phases. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya.* 2016; 60(3): 23-30. (In Russian)
2. Favier B. Regulation of neutrophil functions through inhibitory receptors: an emerging paradigm in health and disease. *Immunol. Rev.* 2016; 273(1): 140-55.
3. Sriphannam C., Nuanmuang N., Saengsawang K., Amornthipaya-wong D., Kummassok A. Anti-fungal susceptibility and virulence factor of *Candida spp.* iso;ated from blood cultures. *J. Mycol. Med.* 2019; 29(4): 325-30.
4. Hernández-Chávez M., Clavijo-Giraldo D., Novák Á., Lozoya-Pérez N., Martínez-Álvarez J., Salinas-Marín R. et al. Role of protein mannosylation in the *Candida tropicalis* – host Interaction. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 2743.
5. Gazendam R., van Hamme J., Tool A., van Houdt M., Verkuijlen P., Herbst M. et al. Two independent killing mechanisms of *Candida albicans* by human neutrophils: evidence from innate immunity defects. *Blood.* 2014; 124(4): 590-7.
6. Hünninger K., Bieber K., Martin R., Lehnert T., Figge M., Löffler J. et al. A second stimulus required for enhanced antifungal activity of human neutrophils in blood is provided by anaphylatoxin C5a. *J. Immunol.* 2015; 194(3): 1199-210.
7. Salvatori O., Pathirana R., Kay J., Edgerton M. *Candida albicans* Ras1 inactivation increases resistance to phagosomal killing by human neutrophils. *Infect. Immun.* 2018; 86(12). DOI: 10.1128/IAI.00685-18.
8. Zhao X., Guo Y., Jiang C., Chang Q., Zhang S., Luo T. et al. JNK1 negatively controls antifungal innate immunity by suppressing CD23 expression. *Nat. Med.* 2017; 23(3): 337-46.
9. Buitrago M., Aguado J., Ballen A., Bernal-Martinez L., Prieto M., Garcia-Reyne A. et al. Efficacy of DNA amplification in tissue biopsy samples to improve the detection of invasive fungal disease. *Clin. Microbiol. Infect.* 2013; 19(6): E271-277.
10. Elistratova I.V., Tarasova M.V., Morozov S.G. Superoxide anion releasing by neutrophils from young adult atopic dermatitis patients. *Pathogenesis.* 2015; 13(4): 41-6. (In Russian)
11. Balbino B., Conde E., Marichal T., Starkl P., Reber L. Approaches to target IgE antibodies in allergic diseases. *Pharmacol. Ther.* 2018; 191: 50-64.
12. de Oliveira Titz T., Orfali R., de Lollo C., Dos Santos V., da Silva Duarte A., Sato M., Aoki V. Impaired CD23 and CD62L expression and tissue inhibitors of metalloproteinases secretion by eosinophils in adults with atopic dermatitis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016; 30(12): 2072-6.

References

1. Elistratova I.V., Ivanchenko O.B., Grechko A.V., Morozov S.G. Heat shock protein HSP40 family chaperone DNAJB6/MRJ expression analysis in blood cells obtained from patients with atopic dermatitis

Сведения об авторах:

Тарасова Маргарита Валерьевна, науч. сотр. ФГБНУ НИИОПП;

Елистратова Ирина Владимировна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБНУ НИИОПП, врач ФГКУЗ «ГВКГ Войск Национальной Гвардии»;

Иванченко Ольга Борисовна, канд. биол. наук, доцент Высшей школы биотехнологии и пищевых производств ФГАОУ ВО СПбПу;

Волкова Елена Николаевна, доктор мед. наук, проф., вед. науч. сотр. ФГБНУ НИИОПП; **Морозов Сергей Георгиевич**, доктор мед. наук, проф., член-корр. РАН, директор ФГБНУ НИИОПП.