

НЕЙТРОФИЛЫ ПРОТИВ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ: «ТРАДИЦИОННЫЕ» И «НЕТРАДИЦИОННЫЕ» СРЕДСТВА БОРЬБЫ

Мезенцева Е.А., Долгушин И.И.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Резюме. Цель обзора — анализ стратегий поведения и механизмов антимикотической активности нейтрофилов в отношении грибов *Candida* и *Aspergillus* на основании данных, опубликованных в открытых научных источниках. Инвазивные микозы — системные заболевания, вызываемые микроскопическими грибами, характеризующиеся высокой заболеваемостью и смертностью у иммунокомпрометированных лиц, особенно с нейтропенией. Нейтрофилы обладают значимой антимикотической активностью в отношении *Candida* spp. и *Aspergillus* spp. *C. albicans*, наиболее распространенный возбудитель инвазивного кандидоза, обладает выраженной морфологической пластичностью. Нейтрофилы при невозможности фагоцитировать гифы гриба выбирают другой механизм защиты, формируя нейтрофильные внеклеточные ловушки (НВЛ) в результате нетоза. Биопленочные формы *C. albicans* вызывают активную миграцию и адгезию нейтрофилов, но, в отличие от планктонных форм, подавляют высвобождение НВЛ, что способствует большей выживаемости возбудителя. Кластеры дрожжевых клеток *C. albicans* и конидий *A. fumigatus* вызывают роение нейтрофилов — ЛТВ₄-опосредованный координированный и строго контролируемый процесс, характеризующийся накоплением нейтрофилов в месте инфекции и направленный на его изоляцию от здоровых тканей. При кандидемии происходит внутрисосудистое роение нейтрофилов в легких, являющееся специфической защитной реакцией на грибковые патогены. При системном кандидозе часть нейтрофилов трансформируется в PMN-DC, демонстрирующие эффективный киллинг и индуцирующие антигенспецифический иммунный ответ в отношении грибковых патогенов. Конидии *A. fumigatus* побуждают человеческие нейтрофилы к высвобождению внеклеточных везикул с потенциальным фунгицидным действием. Споры быстро прорастающих штаммов *A. fumigatus* стимулируют приток нейтрофилов, способствующих быстрому клиренсу грибкового патогена; конидии медленно прорастающих штаммов способны к длительной персистенции вследствие меньшего привлечения нейтрофилов и выживания внутри макрофагов. Взаимодействие нейтрофилов с растущими гифами *A. fumigatus* приводит к развитию роения, нетоза, генерации ROS; степень ветвления гиф влияет на их восприимчивость к нейтрофил-опосредованному киллингу: наиболее разветвленные гифы более уязвимы и погибают первыми. Гифы *A. fumigatus* вызывают в нейтрофилах активацию NADPH-оксидазы и миелопероксидазы с генерацией ROS, ока-

Адрес для переписки:

Мезенцева Елена Анатольевна
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ
454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
Тел.: 8 (902) 892-28-43.
E-mail: alena_mez_75@mail.ru

Address for correspondence:

Elena A. Mezentseva
South Ural State Medical University
64 Vorovsky St
Chelyabinsk
454092 Russian Federation
Phone: +7 (902) 892-28-43.
E-mail: alena_mez_75@mail.ru

Образец цитирования:

Е.А. Мезенцева, И.И. Долгушин «Нейтрофилы против возбудителей инвазивных микозов: «традиционные» и «нетрадиционные» средства борьбы» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 3. С. 501-518.
doi: 10.15789/1563-0625-NAP-3135

© Мезенцева Е.А., Долгушин И.И., 2025
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

E.A. Mezentseva, I.I. Dolgushin "Neutrophils against pathogens of invasive mycoses: Conventional and non-traditional fighting tools", *Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya*, 2025, Vol. 27, no. 3, pp. 501-518.
doi: 10.15789/1563-0625-NAP-3135

© Mezentseva E.A., Dolgushin I.I., 2025
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-NAP-3135

зываются цитотоксическое действие, и индуцируют формирование НВЛ, обладающих преимущественно фунгистатическим эффектом. Таким образом, имеющиеся данные и дальнейшее исследование механизмов антимикотической активности нейтрофилов могут стать основой для формирования новых патогенетических концепций, профилактических, терапевтических и диагностических подходов в отношении возбудителей инвазивных микозов.

Ключевые слова: инвазивные микозы, инвазивные грибковые инфекции, нейтрофилы, *A. fumigatus*, *C. albicans*, роение нейтрофилов, нейтрофильные внеклеточные ловушки, внеклеточные везикулы, фагоцитоз, PMN-DC

NEUTROPHILS AGAINST PATHOGENS OF INVASIVE MYCOSES: CONVENTIONAL AND NON-TRADITIONAL FIGHTING TOOLS

Mezentseva E.A., Dolgushin I.I.

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract. The aim of the present review is to analyze the behavioral strategies and mechanisms of antifungal activity of neutrophils against *Candida* and *Aspergillus* based on data published in open scientific sources. Invasive mycoses are systemic diseases caused by microscopic fungi, characterized by high morbidity and mortality in immunocompromised individuals, especially those with neutropenia. Neutrophils have significant antifungal activity against *Candida* spp. and *Aspergillus* spp. *C. albicans*, the most common causative agent of invasive candidiasis, exhibits a pronounced morphological plasticity. When neutrophils are unable to phagocytize fungal hyphae, they choose another defense mechanism, forming NETs as a result of NETosis. The *C. albicans* biofilms cause active migration and adhesion of neutrophils, but, unlike planktonic forms, they suppress the release of NETs thus promoting survival of the pathogen. Clusters of *C. albicans* yeasts and *A. fumigatus* conidia induce neutrophil swarming, an LTB₄-mediated, coordinated, and tightly controlled process characterized by accumulation of neutrophils at the site of infection and aimed at its isolation from healthy tissues. Intravascular neutrophil swarming occurs in the lungs during candidemia, which is a specific defense response to fungal pathogens. In systemic candidiasis, a subpopulation of neutrophils is transformed to PMN-DCs, which demonstrate effective killing and induce an antigen-specific immune response against fungal pathogens. *A. fumigatus* conidia induce human neutrophils to release extracellular vesicles with potential fungicidal activity. Spores of fast-growing *A. fumigatus* strains stimulate an influx of neutrophils, facilitating rapid clearance of the fungal pathogen; conidia of slower-growing strains are capable of long-term persistence due to lower neutrophil attraction and survival inside macrophages. Interaction of neutrophils with growing *A. fumigatus* hyphae results in swarming, NETosis, and ROS generation; the degree of hyphal branching affects their susceptibility to neutrophil-mediated killing: the most branched hyphae are more vulnerable and die first. *A. fumigatus* hyphae cause activation of NADPH-oxidase and myeloperoxidase in neutrophils with ROS generation which exert a cytotoxic effect and induce the formation of NETs with a predominantly fungistatic effect. Thus, the available data and further study of the mechanisms of neutrophil antifungal activity may provide the basis for development of new pathogenetic concepts, preventive, therapeutic and diagnostic approaches to the causative agents of invasive mycoses.

Keywords: invasive mycoses, invasive fungal diseases, neutrophils, *A. fumigatus*, *C. albicans*, neutrophil swarming, neutrophil extracellular traps, extracellular vesicles, phagocytosis, PMN-DC

Введение

Инвазивные микозы (ИМ) (инвазивные грибковые инфекции, ИГИ) — это системные заболевания, вызываемые дрожжевыми или плесневыми микроскопическими грибами, характеризующиеся высокой заболеваемостью и смертностью особенно у иммунокомпрометированных лиц, включая пациентов с первичными

иммунодефицитами (врожденными дефектами иммунитета), ВИЧ-инфекцией, сахарным диабетом, ожогами, пациентов гематологического профиля и реципиентов трансплантатов гемопоэтических стволовых клеток, пациентов со злокачественными новообразованиями и реципиентов трансплантатов солидных органов, пациентов, длительно получающих иммуносупрессивную терапию и др. [1, 12, 34, 38]. Около 70% ИГИ в мире

приходится на инвазивный кандидоз, 20% составляет криптококкоз и 10% – аспергиллез [38]. Одним из ключевых факторов, предрасполагающих к развитию ИГИ, является нейтропения [17, 31, 34], что косвенно указывает на важность роли нейтрофильных гранулоцитов в защите от грибковых патогенов. При этом антимикотическая активность нейтрофилов наиболее значима при инфекциях, вызываемых *Candida* spp. и *Aspergillus* spp., в то время как при эндемичных микозах и микозах, вызванных *Cryptococcus neoformans* и *Pneumocystis jirovecii*, большую роль в противогрибковом иммунном ответе играют кооперативные взаимодействия макрофагов и CD4⁺T-клеток [25, 33]. Основными эффекторными антимикробными инструментами нейтрофилов являются фагоцитоз с внутриклеточным киллингом микроорганизма посредством окислительных и неокислительных цитотоксических механизмов; внеклеточный цитолиз посредством дегрануляции с высвобождением противомикробных веществ в окружающие ткани и за счет образования нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ); кроме того, нейтрофилы обладают иммунорегуляторным действием, вырабатывая провоспалительные и противовоспалительные цитокины, хемокины и другие медиаторы [2, 10, 33, 41]. Учитывая глобальный рост резистентности грибковых патогенов к антимикотическим лекарственным средствам, в том числе появление и распространение возбудителей ИГИ с множественной устойчивостью ко всем четырем имеющимся в современном арсенале классов противогрибковых препаратов для системного использования (эхинокандины, азолы, полиены, пиримидины), лечение ИМ является большой клинической проблемой [38]. При этом все большее внимание привлекают иммунотерапевтические стратегии, направленные на восстановление или коррекцию противогрибкового иммунитета у пациентов из группы риска или с уже развившейся ИГИ [24, 47, 83]. В этой связи детальное представление о взаимоотношениях нейтрофильных гранулоцитов и возбудителей ИМ необходимо не только для полноценного представления о патогенезе ИГИ, но и для дальнейшей разработки новых подходов к их диагностике и лечению.

Цель данного обзора – анализ стратегий поведения и механизмов антимикотической активности нейтрофилов в отношении грибов *Candida* и *Aspergillus* на основании данных, опубликованных в открытых научных источниках.

Нейтрофилы и возбудители инвазивного кандидоза

Инвазивный кандидоз (ИК) включает в себя кандидемию, острый диссеминированный кандидоз (ОДК), перитонит и другие инфекции

брюшной полости, менингит и инфекционный эндокардит, хронический гепатолиенальный кандидоз (преимущественно у гематологических больных) [14]. Кандидемия (циркуляция *Candida* spp. в кровеносном русле) и ОДК (кандидемия в сочетании с очагом/очагами диссеминации или множественные очаги диссеминации) составляют до 90% всех случаев ИК [13]. Глобальная ежегодная заболеваемость ИК, по оценкам международных экспертов, составляет около 750 000 случаев в год [14, 48]. Сепсис, причиной которого является грибковая инфекция, характеризуется высокой частотой неблагоприятных исходов [13]. Кандидозная септицемия, вызванная *C. albicans*, приводит к смерти более половины заболевших пациентов [59]. В России в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) у взрослых больных основными возбудителями ИК являются *C. albicans* (42-48%), *C. glabrata* (*Nakaseomyces glabratus*) (14-24%), *C. parapsilosis* (2-17%), *C. tropicalis* (5-15%) и *C. krusei* (*Pichia kudriavzevii*) (5-16%), реже (1-3%) выявляют *C. lusitaniae* (*Clavispora lusitaniae*), *C. kefyr* (*Kluyveromyces marxianus*) и пр. [13].

C. albicans, самый распространенный возбудитель ИК, характеризуется выраженной морфологической пластичностью, т. е. способностью менять свою морфологию в зависимости от условий окружающей среды. Описано не менее девяти различных морфотипов *C. albicans*, включая классические округло-овальные дрожжевые клетки («белые клетки»), гифы, псевдогифы, хламидоспоры, дрожжеподобные клетки нескольких разновидностей: «непрозрачные клетки» (opaque cells), «серые клетки» (gray cells) и «кишечные клетки» (GUT cells) [30, 68]. Наиболее изученным морфологическим переключением *C. albicans* является переход из дрожжевой формы в гифальную. Гифы представляют собой клетки трубчатой формы диаметром около 2,5-3,5 мкм, с длиной, которая может превышать 100 мкм, соединенные друг с другом перегородкой и формирующие мицелий. Дрожжевая и гифальная формы отличаются не только морфологически. В гифах происходит изменение транскрипции ряда генов, кодирующих такие факторы вирулентности *C. albicans* как секреторные аспартил-протеиназы (SAP), супероксиддисмутаза (SOD), адгезины, кандидализины; гифы непосредственно способствуют пенетрации эпителия/эндотелия, инвазии и проникновению в кровоток с развитием кандидемии, дрожжевые формы участвуют в адгезии и диссеминации [3, 63]. Кроме того, формирование гиф – это способ в определенной степени избежать действия клеток иммунной системы: с одной стороны, гифы слишком велики, чтобы быть фагоцитированными [21]. С другой стороны,

трансформация фагоцитированных дрожжевых форм в гифы внутри фагоцита может привести к механическому повреждению последнего, а также запустить киллинг фагоцита путем каспаза-1-зависимого пироптоза [30, 87] и вызвать цитоллиз за счет продукции гифами пептидного токсина кандидализина [55].

Нейтрофилы способны избирательно адаптировать свои антимикробные реакции исходя из размера патогена: когда они встречаются с микробом, который слишком велик для фагоцитоза, в частности с гифами *C. albicans*, происходит запуск процесса нетоза с формированием НВЛ [21]. Нетоз начинается с окислительного взрыва и генерации активных форм кислорода (reactive oxygen species, ROS), способствующих дезинтеграции мембран ядра и гранул, выходу нейтрофильной эластазы (NE) в цитозоль и последующему ее контакту с ядерными белками-гистонами, приводящему к их расщеплению. Параллельно происходит активация фермента пептидил аргининдеиминазы 4 (PAD4), которая катализирует цитруллинирование остатков аргинина в гистонах, изменяя их заряд. В результате происходит диссоциация гистонов и ДНК, деконденсация хроматина, объединение фибрилл ДНК с NE и другими ферментами и противомикробными пептидами гранул, разрыв клеточной мембраны и выход НВЛ с параллельной гибелью нейтрофила [28, 71, 89].

Интересно, что *C. auris*, относительно новый, но склонный к быстрому глобальному распространению грибковый патоген с критически высоким уровнем приоритета [88], не способен к гифообразованию в организме человека [8, 35], не вызывает формирования НВЛ и, в отличие от *C. albicans*, демонстрирует высокую устойчивость к уничтожению нейтрофилами, что, возможно, способствует утяжелению течения и исхода ИК, вызываемого *C. auris* [53].

Одним из ключевых факторов патогенности *C. albicans* является способность к образованию биопленки — постоянно обновляющегося сообщества микробов на биогенном или абиогенном субстрате, окруженных внеклеточным полимерным матриксом из экзополисахаридов, внеклеточной ДНК, белков, РНК и липидов, предохраняющего их от вредных воздействий, химиотерапевтических препаратов и влияний организма-хозяина, представляющего собой один из факторов межмикробного взаимодействия и коммуникации [4, 43]. Было установлено, что биопленочные формы *C. albicans* вызывают активную миграцию и адгезию нейтрофилов, но, в отличие от планктонных форм, подавляют высвобождение НВЛ преимущественно за счет ингибирования у нейтрофилов NADPH-оксидазы

и генерации ROS компонентами внеклеточного биопленочного матрикса, что способствует большей выживаемости возбудителя [52, 56].

Для реализации своего защитного потенциала в организме нейтрофилы путем начального хемотаксиса мигрируют к инфицированному или поврежденному локусу и выходят из сосудистого русла в ткань. После экстравазации отдельных нейтрофилов развивается синхронизированная крупномасштабная направленная миграция других нейтрофилов из отдаленных локусов с формированием кластеров, напоминающих рой насекомых, в связи с чем подобную форму поведения нейтрофилов назвали роение нейтрофилов (neutrophil swarming) [51, 58]. Формирующийся в результате «рой» нейтрофилов как бы запечатывает и изолирует место инфекции, предохраняя таким образом здоровые ткани от заражения [72].

Впервые концепция роения нейтрофилов была предложена в 2008 году в работе американских ученых, изучавших динамику миграции нейтрофилов в лимфоузлы при токсоплазменной инфекции в модели на мышах [22, 27]. Для слежения за поведением нейтрофилов авторы использовали прижизненную двухфотонную сканирующую лазерную микроскопию [27]. Ими было установлено, что при скоординированной миграции нейтрофилов в лимфоузлы, дренирующие место инфицирования, образуются скопления клеток — «рои» — двух видов: 1) «транзиторные рои» (transient swarms) — быстро образуются, увеличиваются и затем рассеиваются вследствие миграции нейтрофилов из них в другие близлежащие «рои» в течение 10-40 минут (в среднем 20 минут); имеют в среднем относительно небольшой размер ($< 4 \times 10^4$ мк³) и состоят из около 150 нейтрофилов; 2) «устойчивые рои» (persistent swarms) — формируются и растут в течение всего времени наблюдения (до 38 минут), достигая размера $> 6 \times 10^5$ мк³, как за счет постоянной миграции нейтрофилов, так и за счет слияния с более мелкими «роями». Выявленная авторами связь между размером и устойчивостью «роев» согласуется с представлением о том, что нейтрофилы сами генерируют сигналы, которые вызывают роение, и что, как только «рои» достигают определенного размера, они формируют большой сигнальный центр, который может подавить конкурирующие близлежащие сигналы [27]. Таким образом, хотя в настоящее время не существует единого определения роения нейтрофилов [22], учитывая его ключевые характеристики, можно сказать, что это комплексный координированный и строго контролируемый в первую очередь самими нейтрофилами процесс, который характеризуется ранним, постепенно ускоряющимся, экспоненциальным накоплением нейтрофилов

в местах инфекции или травмы и быстро осеивается, как только это место изолируется от окружающих здоровых тканей [72, 81].

Ключевым фактором, увеличивающим радиус рекрутирования нейтрофилов при роении, является лейкотриен В₄ (LTB₄). Лейкотриены, относящиеся вместе с простагландинами и тромбоксанами к эйкозаноидам, являются липидными медиаторами и одними из основных регуляторов воспаления [9]. LTB₄ синтезируется из арахидоновой кислоты путем последовательного действия цитозольной фосфолипазы А₂ (сPLA₂), 5-липоксигеназы (5-LOX), которая обильно экспрессируется в нейтрофилах, и лейкотриен А₄ гидролазы (LTA₄H) [39, 82]. При этом нейтрофилы имеют высокоаффинные BLT1-рецепторы (LTB₄-рецепторы), в результате чего LTB₄ нейтрофильного происхождения оказывает аутокринное и паракринное влияние [82]. В процессе роения LTB₄ быстро (в течение нескольких минут) синтезируется и секретируется «первой порцией» мигрировавших нейтрофилов («нейтрофилы-пионеры») и выступает в роли межклеточного коммуникатора и молекулы-ретранслятора сигнала, усиливающего целенаправленное движение нейтрофильной клеточной популяции [58, 66]. Важнейшим стоп-сигналом для процесса роения является гомологичная десенсибилизация определенного типа рецепторов, сопряженных с G-белком (G-protein coupled receptors, GPCR), соответствующим лигандом: накопление нейтрофилов в виде «роя» приводит к генерации поля с постоянно увеличивающимся количеством LTB₄ и хемокина CXCL2, в результате чего их рецепторы LTB₄R1 (для LTB₄) и CXCR2 (для CXCL2) перестают отвечать на гомологичные сигналы [66]. Кроме того, нейтрофилы генерируют липоксин А₄ (LXA₄) и резольвин Е₃ (RvE₃), которые также вносят свой вклад в остановку роения и разрешение воспаления [72].

Важно отметить, что роение является селективным кооперативным поведением нейтрофилов, запускаемым определенными мишенями, размер которых превышает пороговое значение, и отличается от фагоцитоза [50, 72]. Изучение роения человеческих нейтрофилов *ex vivo* с использованием частиц зимозана (препарат клеточной стенки дрожжей) показало, что «рой» нейтрофилов формируется только вокруг частиц с размером > 17,5 мкм² (что соответствует кластеру из более 3 частиц зимозана) и расположенных на расстоянии > 20 мкм друг от друга; более мелкие кластеры (из 1-2 частиц зимозана) фагоцитируются отдельными нейтрофилами без образования «роя» [72].

Микроанализ с использованием живых клеток *C. albicans*, *C. auris*, *C. glabrata* (*Nakaseomyces*

glabratus), а также конидий *Aspergillus fumigatus*, сгруппированных в кластеры диаметром 100 мкм, показал, что через 30 минут после добавления к грибам нейтрофилы человека формируют мощное, синхронизированное, устойчивое роение в отношении кластеров с количеством клеток 100+, особенно *C. albicans* [50]. В отношении кластеров из 20-100 дрожжевых клеток нейтрофилы могут вести себя по-разному: формировать «рой» через более длительный промежуток времени или образовывать «транзитный рой» (transient swarm), который саморазрешается со временем, или «динамический рой» (dynamic swarm), меняющий размер в течение периода наблюдения, но сохраняющийся до его окончания. Дрожжевые клетки в количестве менее 20 не вызывают роения нейтрофилов, что еще раз демонстрирует разницу между ситуациями, когда целесообразно роение, а когда — фагоцитоз. На основании полученных данных авторы исследования сделали следующие выводы: кластеры живых клеток *C. albicans* могут вызывать роение нейтрофилов — более сильную и сложную реакцию, чем простое скопление нейтрофилов, вызванное одиночными грибковыми клетками; динамика этой реакции зависит как от свойств микробной мишени, так и от самих нейтрофилов; данный процесс способен ограничивать рост грибков [50]. Эффективность роения в сдерживании грибкового роста зависит от количества нейтрофилов, доступных для роения в одном месте. При этом по отношению к *C. albicans* сдерживание роста роением нейтрофилов проявляется, во-первых, в виде значительной задержки прорастания дрожжевых форм в гифы; во-вторых, рост формирующихся из «выживших» дрожжевых клеток гиф сдерживается роением нейтрофилов более 10 часов, и, лишь спустя в среднем около 11 часов, гифам в конечном итоге удается пенетрировать окружающий их «рой» и избежать ограничений, в результате чего через 10 часов колонии *C. albicans*, атакованных «роями» нейтрофилами, имеют размер в 3 раза меньше, чем колонии грибов, не контактировавших с нейтрофилами. Аналогичные результаты были получены и в отношении ограничения роста *C. glabrata*, *C. auris*, *A. fumigatus*. Однако «рой» нейтрофилов, сформировавшиеся против *C. auris* и *C. glabrata*, оказались меньше, чем против *C. albicans*, несмотря на то, что начальные кластеры дрожжевых клеток были одинакового размера. Авторы установили, что возможной причиной, приводящей к формированию более крупных «роев» нейтрофилов вокруг *C. albicans*, является способность последней к трансформации из дрожжевой формы в гифальную, в то время как *C. auris* и *C. glabrata* не способны к гифообразованию [50].

В более позднем исследовании этой же группы ученых было особо отмечено значение ЛТВ₄ в процессе роения нейтрофилов и ограничении грибкового роста *C. albicans* и подробно изучены механизмы его биосинтеза в нейтрофилах [49]. Авторы проводили исследования нейтрофилов костного мозга мышей, нокаутных (knockout) по генам, кодирующим синтез двух основных ферментов, задействованных в биосинтезе ЛТВ₄: *alox5^{-/-}* мыши лишены гена фермента 5-LOX; *Ita4h^{-/-}* мыши – гена фермента ЛТА₄Н. Учитывая, что ЛТВ₄ является стимулятором фагоцитоза и продукции ROS, у нейтрофилов этих двух групп мышей наблюдалось ожидаемое снижение фагоцитарных показателей в отношении дрожжевых форм *C. albicans* по сравнению с мышами дикого типа (wild-type), но эти различия корректировались путем добавления экзогенного ЛТВ₄. Также обе группы нокаутных животных демонстрировали выраженные нарушения в роении нейтрофилов по отношению к кластерам живых клеток *C. albicans* диаметром 100 мкм и в ограничении их роста. Однако эти функции не восстанавливались при добавлении экзогенного ЛТВ₄. Кроме того, добавление экзогенного ЛТВ₄ к нейтрофилам мышей дикого типа нарушало их способность к роению и ограничению грибкового роста *C. albicans*. Из чего авторами был сделан вывод, что ключевое значение для роения нейтрофилов имеет не наличие ЛТВ₄, а его сигналинг с участием рецепторов VLT1, что было подтверждено экспериментально. Также авторы получили еще один очень интересный результат: при смешивании 1:1 нейтрофилов мышей *alox5^{-/-}* и мышей *Ita4h^{-/-}* происходило значительное (но не полное) восстановление их способности к роению, и ограничение ими грибкового роста было сопоставимо с показателями нейтрофилов мышей дикого типа; полное восстановление наблюдалось при смешивании 1:1 нейтрофилов нокаутных мышей с клетками животных дикого типа. Полученные результаты позволили предположить, что клетки с дефектами на разных этапах образования ЛТВ₄ могут сотрудничать и компенсировать свои нарушения, чтобы восстановить способность к роению и ограничению роста грибов, путем трансклеточного биосинтеза ЛТВ₄: нейтрофилы *Ita4h^{-/-}* синтезируют лейкотриен А₄ (ЛТА₄), который является предшественником ЛТВ₄, и делятся им с клетками *alox5^{-/-}*, завершающими синтез ЛТВ₄ и секретирующими его во внеклеточное пространство. Таким образом, для процесса роения ключевым моментом является координированное клеточное высвобождение ЛТВ₄, что отличает его от таких «традиционных» функций нейтрофилов как фагоцитоз и продукция ROS, для выполнения которых достаточно внесения

ЛТВ₄ из экзогенного источника, и обязательное участие рецепторов VLT1. Роение является уникальной функцией «более высокого порядка», основанной на согласованном взаимодействии нейтрофилов, и представляет собой нечто большее, чем просто сумма активностей, проявляемых отдельными нейтрофилами [49].

Значимость влияния гифальной формы *C. albicans* на продукцию нейтрофилами ключевого фактора роения, ЛТВ₄, подтверждена в работе группы ученых из Германии [39]. Авторы в исследованиях *in vitro* показали, что именно гифы, но не дрожжевые формы *C. albicans*, вызывают в нейтрофилах человека Ca²⁺-зависимую активацию 5-LOX и биосинтез ЛТВ₄ уже через 30 минут совместной инкубации. При этом было установлено, что данный эффект реализуется при воздействии на нейтрофилы только жизнеспособных гиф, но не гиф, инактивированных нагреванием или УФО. В попытке идентифицировать молекулярные грибковые паттерны, индуцирующие образование ЛТВ₄, и соответствующие им распознающие рецепторы на нейтрофилах авторы протестировали такие вещества как β-глюкан, маннан, хитин. Ни один из перечисленных лигандов в одиночку не вызывал нейтрофильной продукции ЛТВ₄. Однако зимозан, содержащий различные белково-углеводные комплексы и стимулирующий нейтрофильные рецепторы TLR2 и дектин-1, а также комбинация β-глюкана, действующего через рецептор дектин-1, и P3Cys, агониста TLR2, индуцировали образование ЛТВ₄. В связи с этим авторами был сделан вывод, что запуск синтеза ЛТВ₄ в нейтрофилах связан с комплексным воздействием нескольких гифаспецифических молекулярных паттернов на нейтрофильные рецепторы TLR2 и дектин-1 с последующим сигналингом, опосредованным тирозинкиназой SYK (spleen tyrosine kinase) и цитозольным адаптерным белком MYD88 (myeloid differentiation primary response 88) [39].

Еще одним важным результатом исследования роения нейтрофилов в отношении живых клеток грибов явилось обнаружение НВЛ, высвобождаемых более чем через 4 часа от начала эксперимента нейтрофилами 100% «роев», сформировавшихся вокруг кластеров живых *C. albicans* [50]. Именно НВЛ, как установили исследователи, играли ключевую роль в ограничении роста *C. albicans* «роями». При этом уровень высвобождения НВЛ против *C. albicans*, прорастающих в гифы, был выше по сравнению с выраженностью нетоза по отношению к мутантному штамму *C. albicans*, характеризующемуся только дрожжевой формой (yeast-locked strain), что опять-таки указывает на значимость роли гиф как для процесса роения, так и для ловушкообразования [50].

При изучении роения нейтрофилов, полученных от пациентов с хронической гранулематозной болезнью (ХГБ), имеющих генетически обусловленные дефекты белков NADPH-оксидазного комплекса и, как следствие, нарушение продукции фагоцитами ROS, авторами было выявлено, что без образования ROS роение нейтрофилов в отношении *C. albicans* усиливается и «рои» достигают более крупных размеров, что согласуется с наличием выраженных воспалительных и гранулематозных проявлений у пациентов с ХГБ. Однако, несмотря на большие размеры «роев» нейтрофилов, при ХГБ значительно снижается их способность к уничтожению и ограничению грибкового роста и высвобождению НВЛ, что, с одной стороны, отражает значимость участия в этих процессах ROS [50]; с другой стороны, может являться одной из причин рецидивирующих тяжело протекающих грибковых инфекций у пациентов с ХГБ.

Одним из возможных объяснений усиления роения нейтрофилов в отношении грибов у пациентов с ХГБ может быть повышенная нейтрофильная продукция ЛТВ₄ в ответ на грибковые компоненты, как было показано в работе группы американских исследователей на мышинной модели ХГБ [82]. Авторы установили, что через 30 минут после стимуляции *in vitro* частицами зимозана продукция ЛТВ₄ нейтрофилами мышей с ХГБ в 10 раз выше, чем у нейтрофилов дикого вида, что, в отсутствие активности NADPH-оксидазного комплекса, связано с мощным притоком внутриклеточного кальция, приводящего к последовательной активации цитозольной фосфолипазы А2 и 5-LOX и синтезу ЛТВ₄, который, в свою очередь, аутокринно влияя на нейтрофилы через рецепторы VLT1, усиливает приток кальция и синтез самого себя, формируя патологическую петлю положительной обратной связи [82].

Группой ученых из Канады был изучен ответ нейтрофилов при кандидемии в мышинной модели с использованием сканирующей конфокальной интравитальной микроскопии, визуализирующей легочную циркуляцию *in vivo* [59]. Легкое — это орган, «населенный» нейтрофилами даже в отсутствие воспаления (в стационарном состоянии), и большинство легочных нейтрофилов входят в клеточный состав сосудистого компартмента, т. е. располагаются преимущественно внутрисосудисто [5]. Авторами было показано, что после внутривенного введения мышам *C. albicans*, моделирующего фунгемию, именно нейтрофилы сосудов легких обеспечивают немедленную защиту от грибкового патогена. При этом 70% визуализированных *C. albicans* секвестрировались в легочной циркуляции без последующего перемещения, а 30% временно

взаимодействовали со стенкой сосудов легких, затем возвращаясь в общий кровоток. Через 10-20 минут каждая секвестрированная в легочной микроциркуляции дрожжевая клетка *C. albicans* была окружена 2-3 нейтрофилами и затем фагоцитирована. При этом нейтрофилы после захвата *C. albicans* оставались на месте в просвете сосуда и формировали кластеры, к которым с дальних расстояний «подтягивались» другие нейтрофилы, в результате чего кластеры увеличивались в размерах, что напоминало процесс роения. Аналогичные результаты были продемонстрированы и после введения биочастиц зимозана (из *Saccharomyces cerevisiae*). Однако введение микросфер из искусственного материала, клеток грамотрицательных (*Escherichia coli*) и грамположительных (*Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*) бактерий не вызывало подобного феномена в сосудах легких, хотя и сопровождалось фагоцитозом объектов. Авторы сделали вывод, что легочная внутрисосудистая кластеризация/роение нейтрофилов — это уникальная реакция именно на компоненты клеточной стенки грибковых патогенов, в которой, также как и в хемотаксисе и фагоцитозе, важную иницирующую роль играют компоненты комплемента С3а и С5а, при участии которых происходит индукция синтеза нейтрофильного ЛТВ₄, необходимого для роения. Дальнейшие наблюдения показали, что образующиеся в сосудах легких *C. albicans*-ассоциированные кластеры нейтрофилов вызывают развитие капиллярита, выявляемого при гистологическом исследовании через 4 часа после заражения животных, с нарастающей гипоксемией и альвеолярным кровотечением [59].

Для изучения взаимоотношений нейтрофилов человека с *C. albicans* при кандидемии авторами была разработана модель, имитирующая микроциркуляторное русло человеческих легких [59]. В специальную проточную камеру засекали первичные эндотелиальные клетки микрососудов легких человека, затем к ним добавляли дрожжевые формы *C. albicans* и человеческие нейтрофилы, полученные из периферической крови. В условиях потока клетки *C. albicans* быстро адгезировались к эндотелиоцитам и в течение 10 секунд привлекали нейтрофилы, которые осуществляли фагоцитоз и начинали формировать кластеры примерно через 1 минуту. Через 30 минут эти нейтрофильные кластеры нарушали кровоток, имитируемый в проточной камере и микрофлюидном устройстве с диаметром канала 100 мкм, моделирующем венулы человека. Так же как у животных, в кластеризации человеческих нейтрофилов ключевую роль играл ЛТВ₄. Таким образом, авторами продемонстрировали, что лег-

кие играют важную роль в немедленном ответе на кандидемии через процесс, опосредованный нейтрофилами, которые осуществляют фагоцитоз дрожжевых форм *S. albicans*, предотвращая таким образом их последующий переход в инвазивные гифальные формы. Кроме того, ими впервые было показано, что при кандидемии развивается быстрое LTB₄-опосредованное внутрисосудистое роение нейтрофилов, являющееся, с одной стороны, специфической защитной реакцией на грибковые патогены, но, с другой стороны, приводящее в итоге к патологическим последствиям, наблюдаемым у пациентов с кандидозным сепсисом [59].

На сегодняшний день не вызывает сомнений, что нейтрофильные гранулоциты являются гетерогенной популяцией клеток, характеризующейся как фенотипической и морфологической, так и функциональной пластичностью и разнообразием [5, 6, 7, 41, 65], проявляющимися при различных заболеваниях, включая грибковые инфекции [76]. В 2013 году группой ученых из США и Японии было установлено, при определенных условиях мышинные нейтрофилы могут дифференцироваться в гибридную популяцию, демонстрирующую свойства и нейтрофилов, и дендритных клеток, — PMN-DC (polymorphonuclear leukocytes (PMN) — полиморфноядерные лейкоциты; dendritic cells (DC) — дендритные клетки) [62]. Мышинные PMN-DC имеют морфологию дендритных клеток и экспрессируют такие их маркеры, как MHC II класса, CD11c, CD80, CD86, CD40, с сохранением при этом экспрессии и маркеров нейтрофилов: Lyb6G, Lyb6C, CD11b и CXCR2. PMN-DC способны, подобно нейтрофилам, осуществлять антимикробную активность путем фагоцитоза и образования НВЛ, и в то же время демонстрируют, подобно DC, свойства антигенпрезентирующих клеток [62].

В 2018 году группой американских исследователей были опубликованы данные по изучению роли PMN-DC при системном кандидозе, легочном бластомикозе и аспергиллезе в модели на животных [40]. PMN-DC, полученные авторами из клеток-предшественников нейтрофилов в условиях *ex vivo*, демонстрировали более выраженное прямое киллинговое действие в отношении дрожжевых форм *S. albicans*, чем классические нейтрофилы, уничтожая 70% грибковых клеток после 4-часовой совместной инкубации. Было установлено, что PMN-DC используют такие защитные механизмы, как фагоцитоз, генерируя при этом NO и ROS, и образование НВЛ. Сканирующая электронная микроскопия показала, что НВЛ, высвобождаемые PMN-DC, толще и связаны с большим количеством белковоподобного материала, чем НВЛ, высвобождаемые классиче-

скими нейтрофилами, на основании чего ученые сделали предположение о возможной большей «нагруженности» этих НВЛ антимикробными веществами и, как следствие, о более выраженном их киллинговом потенциале по отношению к грибковым патогенам [40].

Также авторы установили, что при грибковой инфекции (легочной бластомикоз) у мышей происходит дифференцировка небольшой части (около 1%) нейтрофилов в PMN-DC, однако на долю этой малой по численности популяции приходится 15% уничтоженных дрожжевых клеток, что отражает выраженную способность PMN-DC распознавать и быстро убивать грибковых патогенов [40]. Аналогичные результаты были получены при интратрахеальном заражении мышей спорами *A. fumigatus*: через 48 часов после заражения 0,7% нейтрофилов дифференцировалось в PMN-DC; при этом споры *A. fumigatus*, как и при бластомикозе, чаще ассоциировались с PMN-DC и уничтожались ими с большей скоростью, чем классическими нейтрофилами. Одной из возможных причин подобных различий, как предположили авторы, может быть более выраженная экспрессия паттерн-распознающих рецепторов (pattern recognition receptors, PRR) на мембране PMN-DC [40].

При системном кандидозе (СК), смоделированном путем внутривенного введения мышам дрожжевых форм *S. albicans*, дифференцировка нейтрофилов в PMN-DC была неполной и небольшое количество CD11c⁺MHC-II⁺ нейтрофилов идентифицировалось преимущественно в тканях почки — первом органе-мишени при СК у животных. Учитывая, что PMN-DC продемонстрировали выраженный эффективный киллинг по отношению к *S. albicans in vitro*, авторы предположили, что ограниченное количество дифференцированных PMN-DC может способствовать более тяжелому течению и возможному летальному исходу при СК. Косвенно потенциальная эффекторная роль PMN-DC при ИМ была подтверждена авторами путем адоптивного переноса мышам дикого типа с СК высокообогащенной (> 90%) популяции PMN-DC, полученной из клеток-предшественников нейтрофилов в условиях *ex vivo*, в результате которого через 24 часа происходило значительное снижение грибковой нагрузки в почках животных, в отличие от мышей, которым вводились классические нейтрофилы [40].

Изучение ключевой отличительной способности PMN-DC к процессингу и презентации антигена в сравнении с классическими нейтрофилами показало, что подкожное введение «нагруженных» грибковым антигеном кальнексином PMN-DC мышам, которым пред-

варительно были трансплантированы наивные трансгенные CD4⁺T-лимфоциты (Tg1807) с T-клеточным рецептором, распознающим грибковый кальнексин, вызывает через 7 суток более чем 15-кратное увеличение числа Tg1807 и более чем 100-кратное увеличение числа активированных (CD44⁺CD62L⁻) Tg1807 в дренирующих кожу лимфатических узлах по сравнению с животными-реципиентами контрольных PMN-DC (без кальнексина) и индуцирует антигенспецифический иммунный ответ Th17, продуцирующих IL-17, и Th1, вырабатывающих IFN γ . На основании комплекса полученных данных и учитывая нарастающую резистентность возбудителей ИГИ к антимикотическим препаратам, ученые сделали вывод о потенциальной возможности использования PMN-DC в качестве средства клеточной терапии тяжелых ИМ [40].

Нейтрофилы и возбудители инвазивного аспергиллеза

Сапрофитные мицелиальные грибы рода *Aspergillus* spp. широко распространены в окружающей среде, часто выделяются из почвы и разлагающейся растительности [16, 36]. Вследствие этого человек в среднем ежедневно вдыхает до 500–5000 спор этого грибка, которые в большинстве случаев удаляются преимущественно за счет мукоцилиарного клиренса и фагоцитоза, не вызывая развития заболевания [36]. Иммунокомпрометированные пациенты, особенно с нейтропенией, а также с качественными дефектами фагоцитов, например, с ХГБ, являются группой риска для развития инвазивного аспергиллеза (ИА), вызываемого грибами *Aspergillus* spp. [89]. ИА является грибковой инфекцией, лидирующей по уровню смертности [26, 32], который превышает 40% [40] и может достигать до 90% [42].

Основным возбудителем ИА является *A. fumigatus* [46], отнесенный ВОЗ к группе патогенных грибов с критически высоким уровнем приоритета [88]. При ИА заражение человека происходит через ингаляцию конидий гриба, которые претерпевают ряд морфологических изменений и прорастают в гифы; гифы инвазируют легочную ткань, затем могут распространяться на окружающие ткани и диссеминировать через кровотоки с возможным развитием сино-назального, церебрального аспергиллеза, остеомиелита, в том числе и вертебрального, эндокардита, артрита, эндофтальмита, поражать кожу, селезенку, почки, желудочно-кишечный тракт и другие органы [16, 36, 46]. В уничтожении конидий *A. fumigatus* принимают участие и альвеолярные макрофаги, и нейтрофилы [54]. Однако при интратрахеальном введении конидий *A. fumigatus* мышам было показано, что деплеция альвеолярных макрофагов не влияет на способность

животных ограничивать прорастание конидий в легочной ткани за счет притока нейтрофилов [67]. Истощение же нейтрофилов за 24 часа до заражения мышей спорами *A. fumigatus* или в течение первых 3 часов после заражения делало животных высоковосприимчивыми к *A. fumigatus* с уровнем летальности 72%, в то время как среди мышей с деплецией нейтрофилов в более поздние сроки (> 6 часов) после инфицирования смертей от аспергиллеза не наблюдалось. Полученные данные позволили авторам сделать вывод, что именно нейтрофилы играют ключевую антиконидиальную роль в легких на ранних этапах развития инфекции, предотвращая, таким образом, их последующее прорастание в гифы и развитие инвазивного процесса [67].

В другой работе ученые из США изучали аспергиллезную инфекцию, вызванную разными штаммами *A. fumigatus*, на модели личинок рыб данио-рерио [75]. Важно отметить, что врожденный иммунный ответ данио-рерио на грибы рода *Aspergillus* имеет много общего с таковым у млекопитающих, включая клиренс грибка макрофагами и нейтрофилами, с уникальным преимуществом визуализации процессов в реальном времени в течение всего периода моделируемой инфекции [57, 74, 77, 78]. Авторами было показано, что быстро прорастающий штамм СЕА10 *A. fumigatus* (б. п. ш. СЕА10) лучше уничтожается и быстрее элиминируется из инфицированного организма личинок данио-рерио по сравнению с медленно прорастающим штаммом Аф293 *A. fumigatus* (м. п. ш. Аф293) [75]. При этом было установлено, что спустя 1 сутки после инфицирования *A. fumigatus* вокруг спор гриба начинают формироваться плотные скопления макрофагов, постепенно увеличивающиеся в размерах к 5-м суткам, причем вокруг спор б. п. ш. СЕА10 образуются более крупные сообщества, чем вокруг спор м. п. ш. Аф293. Однако дальнейшие исследования показали, что не макрофаги, а нейтрофилы осуществляют высокоэффективный киллинг *A. fumigatus*, который зависит от прорастания спор в гифы, поэтому б. п. ш. СЕА10 в течение короткого времени стимулирует приток нейтрофилов и подвергается уничтожению ими, что способствует быстрому клиренсу грибкового патогена; м. п. ш. Аф293 демонстрирует способность к более длительной персистенции вследствие меньшего привлечения нейтрофилов. Макрофаги же, формируя фагоцитарные кластеры и захватывая споры гриба на ранних стадиях инфекционного процесса, препятствуют их прорастанию и образуют для них своего рода «защитное убежище» относительно нейтрофил-опосредованного киллинга. На основании полученных результатов авторы сделали важный вывод о двух разных механизмах

вирулентности *A. fumigatus*: штаммы, подобные СЕА10, могут быстро прорасти *in vivo* и, следовательно, в условиях дефицита нейтрофилов (нейтропении) способны вызывать заболевание и диссеминировать по организму; штаммы же, подобные Af293, с одной стороны, не прорастают быстро, но, с другой стороны, могут сохраняться в организме хозяина в значительной степени «незамеченными». Эти различия отражают противоречие, лежащее в основе патогенеза аспергиллезной инфекции: в то время как прорастание спор в гифы необходимо для реализации патогенности, оно одновременно активирует иммунную систему и защитные, в первую очередь нейтрофил-опосредованные, механизмы, которые могут уничтожить грибок и предотвратить развитие заболевания [75].

В 2016 году группой европейских ученых были подробно изучены механизмы, используемые нейтрофилами человека для уничтожения конидий и гиф *A. fumigatus* [42]. Авторы установили, что распознавание конидий *A. fumigatus* человеческими нейтрофилами происходит с помощью интегрина CR3 (CD11b/CD18) и последующего PI3K-сигналинга, приводящего к запуску неокислительного (кислороднезависимого) механизма киллинга, включающего связывание ионов железа лактоферрином, высвобождаемым из специфических гранул нейтрофилов. Распознавание же гиф требует опсонизации IgG и, соответственно, участия FcγR на поверхности нейтрофилов с дальнейшей передачей сигнала по пути Syk-PI3K-PKC-α/β, активацией NADPH-оксидазного комплекса и миелопероксидазы (MPO) нейтрофилов и генерацией ROS (H₂O₂, HOCl), оказывающих внеклеточный цитотоксический эффект по отношению к гифам *A. fumigatus*. Значимость роли ROS иллюстрируется высокой частотой и летальностью ИА, вызванного *A. fumigatus*, у пациентов с ХГБ. Следует отметить еще как минимум три важных результата, полученных данной группой исследователей. Во-первых, было установлено, что гифы *A. fumigatus* индуцируют высвобождение НВЛ, которые, однако, не ингибируют прорастания конидий и не оказывают киллингового действия в отношении гиф *A. fumigatus*. Во-вторых, авторы определили, что формирование НВЛ в ответ на гифы *A. fumigatus* не требует участия кислородзависимых механизмов для своего формирования, что подтверждается на примере нейтрофилов от пациентов с ХГБ, демонстрирующих способность к ловушкообразованию в отношении гиф *A. fumigatus*, хотя и сниженную по сравнению с нейтрофилами здоровых доноров. В-третьих, было определено, что в цитотоксическом ответе нейтрофилов на *A. fumigatus* не задействованы

рецептор дектин-1 и сигнальный белок CARD9, в то время как они играют важную роль в нейтрофильных реакциях на *C. albicans*, что демонстрирует различие в нейтрофил-опосредованных механизмах уничтожения этих двух видов грибов [42].

Что касается механизмов ловушкообразования нейтрофилами, следует отметить, что, действительно, кроме описанного выше классического кислородзависимого нетоза, на сегодняшний день известны еще как минимум два механизма формирования НВЛ: 1) кислородзависимое высвобождение митохондриальной ДНК; 2) кислороднезависимое высвобождение ядерной ДНК через везикулы с образованием безъядерных нейтрофилов [23, 61, 69, 71, 79, 86, 89]. Так как в этих двух случаях нейтрофил остается жизнеспособным, то не все ученые считают корректным называть эти процессы нетозом; в качестве альтернативы предлагается использовать термин «витальный нетоз» [71].

Полученные группой Gazendam R.P. результаты [42] соотносятся с данными других исследований, в которых было показано, что конидии и гифы *A. fumigatus* способны индуцировать процесс ловушкообразования нейтрофилами человека, однако поглощение конидий нейтрофилами происходит раньше, чем образование НВЛ, поэтому фагоцитоз, а не нетоз является ключевым процессом, подавляющим прорастание спор *A. fumigatus*; в отношении гиф у НВЛ отсутствует способность к киллингу, однако они оказывают рост-ингибирующее действие на гифы за счет хелатирования ионов Zn²⁺ кальпротектином, входящим в их состав [64].

В то же время результаты исследования Gazendam R.P. и соавт. [42] несколько противоречат данным более ранней работы группы ученых из Швейцарии и Германии, посвященной изучению формирования и роли НВЛ при аспергиллезе у пациента с ХГБ после проведенной генотерапии [18]. Ими было показано, что нейтрофилы 8,5-летнего мальчика с X-сцепленной gp91^{phox}-дефицитной формой ХГБ и рефрактерным к терапии легочным аспергиллезом, вызванным *A. nidulans*, исходно были не способны формировать НВЛ. После генотерапии с использованием гамма-ретровирусного SF71 gp91^{phox}-вектора *A. nidulans*-инфекция полностью элиминировалась через 6 недель, что коррелировало с ростом числа нейтрофилов с восстановленной NADPH-оксидазной активностью и было обусловлено, по мнению авторов, именно влиянием НВЛ, ROS-зависимое образование которых также было реставрировано после генотерапии. Также авторами было высказано предположение, что гибель конидий происходит преимущественно за счет

внеклеточных механизмов, а не в результате фагоцитоза; и конидии, и гифы аспергиллов попадают в ловушки нейтрофилов и, вероятно, погибают внутри НВЛ под действием содержащихся в них в высокой концентрации антимикробных агентов [18]. Последнее предположение получило уточнение в следующей работе этой же группы исследователей [19]. Авторы установили, что основным антифунгальным компонентом НВЛ по отношению к *A. nidulans* является кальпротектиновый белковый комплекс, образованный субъединицами S100A8 и S100A9, хелатирующий ионы Zn^{2+} (что соотносится с результатами работы McCormick A. и соавт. [64]). При этом действие кальпротектина является дозозависимым: в низких концентрациях он проявляет фунгистатический эффект – ингибирует прорастание конидий и рост гиф *A. nidulans*; а в высоких концентрациях, которые могут иметь место в составе НВЛ *in vivo*, демонстрирует фунгицидное действие, вызывая повреждение клеточной стенки и внутренней структуры гриба. Обязательным условием для формирования НВЛ требуется прямой контакт гиф *A. nidulans* с нейтрофильными гранулоцитами и активация в них NADPH-оксидазного комплекса, что вызывает секрецию кальпротектина во внеклеточное пространство, как в свободном виде, так и в составе НВЛ, где он реализует антимикотическое действие по отношению к «захваченным» ловушками грибковым структурам [19].

Отчасти выявленные несоответствия результатов групп Gazendam R.P. [42] и Bianchi M. [18, 19], вероятно, могут быть связаны с изучением взаимоотношений нейтрофилов с разными видами грибов рода *Aspergillus* – *A. fumigatus* и *A. nidulans*. Так, в 2015 году международной группой исследователей из Канады, США и Франции был проведен сравнительный анализ *A. fumigatus* и *A. nidulans* в отношении их вирулентности и восприимчивости к нейтрофил-опосредованным механизмам уничтожения, учитывая, что *A. fumigatus* является доминирующим видом, вызывающим ИА, в отличие от более редко встречающегося вида *A. nidulans* [60]. Как известно, важным фактором вирулентности *A. fumigatus* является галактозаминогалактан (GAG) – экзополисахарид клеточной стенки, представляющий собой линейный гетерогликан, состоящий из варибельной комбинации галактозы и N-ацетилгалактозамина (GalNAc). GAG, в частности, опосредует адгезию к различным субстратам, включая клетки хозяина, и необходим для нормального формирования биопленки [45], а мутанты *A. fumigatus* с дефицитом GAG демонстрируют ослабленную вирулентность в мышинной модели ИА [44]. Авторами было установлено, что в клеточной стенке гиф *A. fumigatus* содержится боль-

шее количество GAG по сравнению с *A. nidulans*, и при этом он богаче GalNAc [60]. Более высокий уровень GalNAc-обогащенного GAG в клеточной стенке обуславливает не только большую способность к биопленкообразованию и повышенную инвазивность гифаспергиллов в тканях *in vivo*, но и влияет на их взаимоотношения с нейтрофилами. Более детальное изучение показало, что ассоциированный с клеточной стенкой GAG опосредует устойчивость к нейтрофильному NADPH-оксидаза-зависимому киллингу, но не за счет повышения резистентности к прямому токсическому действию ROS, а за счет увеличения устойчивости к компонентам образующихся в процессе нетоза НВЛ. Такое защитное действие GAG отчасти, вероятно, может быть связано с формированием своего рода капсулоподобной гифальной оболочки. Таким образом, *A. fumigatus*, продуцируя большее количество GAG, связанного с клеточной стенкой, более устойчив, чем *A. nidulans*, к уничтожению НВЛ, формирующимися при участии NADPH-оксидазы. Увеличение уровня ассоциированного с клеточной стенкой GAG у штаммов *A. nidulans* повышает устойчивость к НВЛ и увеличивает их вирулентность до того же уровня, что и у *A. fumigatus* [60].

В 2018 году в исследованиях группы ученых из США, посвященных изучению механизмов формирования НВЛ в отношении *A. fumigatus*, было показано, что в ответ на гифы *A. fumigatus* и человеческие, и мышинные нейтрофилы через стимуляцию рецепторов CR3 генерируют НВЛ в процессе «классического» нетоза – с участием NADPH-оксидаза-продуцируемых ROS и PAD4 [28], что не совпадает с результатами Gazendam R.P. и соавт. [42]. С другой стороны, американские исследователи установили, что формирующиеся НВЛ не участвуют в уничтожении грибковых гиф ни *in vitro*, ни *in vivo* в модели грибкового кератита у мышей, что соотносится с результатами группы Gazendam R.P. При этом нейтрофилы оказывают выраженный ростингибирующий эффект по отношению к гифам *A. fumigatus* за счет CR3-опосредованной нетоз-независимой секреции кальпротектина [28].

Необходимо отметить, что при развитии ИА происходит не только прорастание конидий гриба в гифы, но и их последующее дихотомическое ветвление, усиливающее инвазию. Для детального изучения взаимодействия нейтрофилов и гиф *A. fumigatus* на разных стадиях ветвления группой ученых из США в 2017 году было разработано устройство для микрофлюидного анализа «инфекция на чипе» (infection-on-a-chip), обладающее высоким пространственным и временным разрешением [37]. В центре устройства расположен внутренний порт для загрузки конидий с от-

ходящими от него узкими параллельными каналами, в которых происходит рост отдельных гиф (от центра к периферии); по наружному контуру устройства проходит круглый внешний порт, в который загружают нейтрофилы, и они мигрируют по каналам в направлении растущих гиф (от периферии к центру). Авторы установили, что в отсутствие нейтрофилов рост гиф *A. fumigatus* является линейным и редко (< 5%) сопровождается спонтанным ветвлением. Когда же гифа в узком канале «упирается» своей верхушкой в нейтрофил, она демонстрирует быстрое апикальное ветвление проксимальнее места контакта с нейтрофилом с формированием новых гифальных кончиков, количество которых пропорционально числу взаимодействующих нейтрофилов. Такую реакцию гиф авторы назвали «уклоняющееся ветвление» (evasive branching). В свою очередь нейтрофилы «не сдаются», прикрепляются к верхушкам новых ветвей и подавляют их рост, вызывая при этом временное снижение скорости роста главной гифы вследствие, вероятно, хелатирования железа с помощью лактоферрина. Однако по крайней мере одной гифальной ветви все-таки удается выйти из-под «нейтрофильного давления» и продолжить пенетрирующий рост. Взаимодействие нейтрофилов с растущими гифами приводит к развитию таких противогрибковых реакций, как роение, нетоз и генерация ROS. При этом степень ветвления гиф влияет на их восприимчивость к опосредованному нейтрофилами киллингу: наиболее разветвленные гифы вследствие своей меньшей толщины более уязвимы и погибают первыми. Таким образом, авторы сделали вывод, что индукция ветвления гиф *A. fumigatus* может подавлять развитие грибковой инфекции путем замедления пенетрации и повышения чувствительности гиф к повреждающему действию антимикробных нейтрофильных механизмов; однако при иммуносупрессии, когда количество нейтрофилов недостаточно или их активность подавлена, гифальное ветвление срабатывает как «маневр уклонения», с помощью которого гифы могут избежать взаимодействия с нейтрофилами и продолжить свой инвазивный рост. Учитывая высокую восприимчивость к ИА пациентов с нейтропенией, эти наблюдения показывают, что взаимодействие гиф *A. fumigatus* с малым числом нейтрофилов может фактически сделать инфекцию более агрессивной за счет увеличения числа кончиков гиф, проникающих в ткани [37].

Другая группа исследователей из США в 2021 году опубликовала результаты своей работы по изучению взаимодействия нейтрофилов и *A. fumigatus*, в ходе которой авторы, используя подход «инфекция на чипе», в условиях *in vitro*

смоделировали характерные для аспергиллезной инфекции условия микросреды и основных ее участников, включая грибок *A. fumigatus*, клетки врожденного иммунитета (нейтрофилы и моноциты), модель кровеносного сосуда с эндотелием и внеклеточный матрикс [46]. Ученые определили, что прорастание спор *A. fumigatus*, находящихся за пределами сосуда, и дальнейший рост гиф происходит значительно быстрее и с большей динамикой при наличии сосудистого эндотелия, который, вероятно, сам подает сигнал, увеличивающий скорость роста грибкового патогена и способность его гиф «прорываться» в просвет сосуда. Исследование реакции нейтрофилов на *A. fumigatus* показало, что их миграция из просвета сосуда через эндотелий увеличивается по мере прорастания конидий гриба и формирования гиф за пределами сосуда с наиболее выраженным подъемом миграции через 6–8 часов от начала гифообразования. При этом миграционная активность нейтрофилов в направлении гиф *A. fumigatus* возрастала в присутствии моноцитов, что продемонстрировало важность паракринного сигналинга для данного процесса. Учитывая, что, с одной стороны, в присутствии *A. fumigatus* у моноцитов активируются гены, кодирующие синтез MIP-1 α (CCL3) и MIP-1 β (CCL4) [29]; с другой стороны, эти цитокины стимулируют хемокinez и генерацию ROS нейтрофилами, авторы предположили, что именно они могут играть ключевую роль в регуляции миграционной активности нейтрофилов со стороны моноцитов при аспергиллезе. Дальнейший анализ показал, что при выходе из просвета сосуда к гифам *A. fumigatus* нейтрофилы покрывают их поверхность и формируют вокруг них «рои» при ключевом регулирующем влиянии LT β ₄ [46].

Важным открытием для расширения представления о взаимоотношениях нейтрофилов и возбудителей ИА явились результаты работы группы ученых из Германии и Венгрии, опубликованные в 2020 году [80]. Авторы впервые установили, что конидии *A. fumigatus* побуждают человеческие нейтрофилы к высвобождению определенного набора внеклеточных везикул (extracellular vesicles, EVs) с противогрибковыми свойствами (afEVs). Внеклеточные везикулы представляют собой отделяющиеся от клеток микрочастицы, размером от 50 нм до 1 мкм, заключенные в липидный бислой, выполняющие роль межклеточного коммуникативного средства и в том числе оказывающие плеiotропные иммуномодулирующие и антимикробные эффекты [20, 80, 85]. Интересно, что продукция нейтрофилами EVs в ответ на конидии мутантного штамма *A. fumigatus* с дефицитом пигмента 1,8-дигидроксинафталин-меланина была в 2 раза больше по

сравнению с образованием EVs на конидии дикого типа, что соотносится с данными других исследований, свидетельствующих об иммуноингибирующей активности меланина конидиальной оболочки *A. fumigatus* [15, 73, 84]. При этом спонтанно высвобождаемые EVs и EVs, высвобождаемые нейтрофилами в ответ на мутантный штамм, не обладали противогрибковым действием против *A. fumigatus* дикого типа, что, по-видимому, свидетельствует об адаптации противогрибкового эффекта нейтрофильных внеклеточных везикул к патогену [70]. Протеомный анализ показал, что afEVs обогащены содержанием таких антимикробных белков, как NE, MPO, катепсин G, азуроцидин, дефензин-1, и особенно кальпротектиновым комплексом (S100-A8, S100-A9). Нейтрофильные afEVs способны ограничивать рост *A. fumigatus*, влияя не столько на прорастание конидий, сколько подавляя удлинение и экспансию гиф. При этом afEVs обладают потенциальной фунгицидной активностью, реализующейся посредством способности связываться с клеточной стенкой гиф и вызывать ее прямое повреждение, проникать в цитоплазму и запускать механизмы клеточной смерти, доставляя в клетку «противогрибковый груз». Одним из механизмов уклонения гиф от влияния afEVs может быть их гиперветвление, которое наблюдали исследователи [80], что отчасти согласуется с результатами Ellett F. и соавт. [37]. В итоге авторы отметили, что, хотя еще многое предстоит изучить для полного представления роли внеклеточных везикул нейтрофилов в контроле аспергиллезной инфекции, исследование EVs в жидкости бронхоальвеолярного лаважа может стать потенциально полезным инструментом для диагностических и/или прогностических целей при ИА [80].

Заключение

Значимость роли нейтрофилов («микрофагов») в борьбе с инфекцией известна со времен Ильи Ильича Мечникова, подробно описавшего механизмы фагоцитоза в своей монографии «Невосприимчивость в инфекционных болезнях»,

впервые опубликованной в 1901 году [11]. С тех пор наши представления о противомикробных стратегиях нейтрофильных гранулоцитов не просто расширились, а, можно сказать, перешли на новый уровень как в понимании сложности и разнообразия механизмов их реализации, так и в возможностях по их изучению и моделированию в условиях *in vivo* и *ex vivo*. Взаимоотношения нейтрофилов с грибковыми патогенами, такими как *Candida* spp. и *Aspergillus* spp., осложняются тем, что эти эукариотические микроорганизмы обладают морфологической и транскрипционной пластичностью, способствующей их адаптации к условиям среды и реализации патогенности и одновременно влияющей на экспрессию молекулярных паттернов, необходимых для их распознавания и взаимодействия с факторами иммунной системы хозяина. Нейтрофилы демонстрируют «персонифицированный подход» как в рецепции и сигналинге, так и в выборе последующих эффекторных реакций на грибковый патоген: фагоцитоз или нетоз, кислородзависимый или кислороднезависимый киллинг, дегрануляция или формирование внеклеточных везикул. При этом нейтрофилы являются не только исполнителями «чужой воли» (эндотелиоцитов, моноцитов, макрофагов), отвечая на запрос хемотаксисом и последующим фагоцитозом объекта, но и демонстрируют способность к координированному саморегулируемому поведению – роению, способствующему сдерживанию грибкового роста как в тканях, так и, возможно, в сосудистом русле. В контексте ИГИ часть нейтрофилов способна к трансформации в популяцию PMN-DC, вероятно, как для повышения эффективности киллинга возбудителя, так и для дополнительного подключения адаптивного иммунного ответа. Таким образом, имеющиеся данные и дальнейшее исследование механизмов антимикотической активности нейтрофильных гранулоцитов может стать основой для формирования новых патогенетических концепций, а также профилактических, терапевтических и диагностических подходов в отношении возбудителей ИМ.

Список литературы / References

1. Багирова Н.С. Инвазивные грибковые инфекции: пересмотр определений, новое в диагностике по данным EORTC/MSGERC // Злокачественные опухоли, 2020. Т. 10, № 3s1. С. 39-48. [Bagirowa N.S. Invasive fungal infections: revision of definitions, new in diagnostics according to EORTC/MSGERC data. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumours*, 2020, Vol. 10, no. 3s1, pp. 39-48. (In Russ.)]
2. Воробьева Н.В. Нейтрофилы – атипичные антигенпрезентирующие клетки // Вестник Московского университета. Серия 16: Биология, 2023. Т. 78, № 2. С. 55-63. [Vorobjeva N.V. Neutrophils are atypical antigen-presenting cells. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16: Biologiya = Moscow University Biological Sciences Bulletin. Series 16. Biology*, 2023, Vol. 78, no. 2, pp. 55-63. (In Russ.)]
3. Гаффарова А.С., Хайтович А.Б. Факторы патогенности *Candida albicans* и их ПЦР-идентификация // Успехи медицинской микологии, 2017. Т. 17. С. 130–133. [Gaffarova A.S., Khaitovich A.B. Pathogenicity factors

of *Candida albicans* and their PCR identification. *Uspekhi meditsinskoy mikologii = Advances in Medical Mycology*, 2017, Vol. 17, pp. 130-133. (In Russ.)]

4. Долгушин И.И., Мезенцева Е.А. Нейтрофильные внеклеточные ловушки в борьбе с биопленкообразующими микроорганизмами: охотники или добыча? // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2020. Т. 97, № 5. С. 468-481. [Dolgushin I.I., Mezentseva E.A. Neutrophil extracellular traps in the fight against biofilm-forming microorganisms: hunters or prey? *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2020, Vol. 97, no. 5, pp. 468-481. (In Russ.)]

5. Долгушин И.И., Мезенцева Е.А. Нейтрофильные гранулоциты: участие в гомеостатических и репаративных процессах. Часть I // Инфекция и иммунитет, 2020. Т. 10, № 4. С. 609-624. [Dolgushin I.I., Mezentseva E.A. Neutrophil granulocytes: participation in homeostatic and reparative processes. Part I. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2020, Vol. 10, no. 4, pp. 609-624. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-NGP-1257.

6. Долгушин И.И., Мезенцева Е.А. Нейтрофильные гранулоциты: участие в гомеостатических и репаративных процессах. Часть II // Инфекция и иммунитет, 2021. Т. 11, № 1. С. 25-41. [Dolgushin I.I., Mezentseva E.A. Neutrophil granulocytes: participation in homeostatic and reparative processes. Part II. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2021, Vol. 11, no. 1, pp. 25-41. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-NGP-1258.

7. Долгушин И.И., Мезенцева Е.А., Савочкина А.Ю., Кузнецова Е.К. Нейтрофил как «многофункциональное устройство» иммунной системы // Инфекция и иммунитет, 2019. Т. 9, № 1. С. 9-38. [Dolgushin I.I., Mezentseva E.A., Savochkina A.Y., Kuznetsova E.K. Neutrophil as a multifunctional relay in immune system. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2019, Vol. 9, no. 1, pp. 9-38. (In Russ.)] doi:10.15789/2220-7619-2019-1-9-38.

8. Иванов А.А., Куличенко Т.В. *Candida auris*: проблемы диагностики и лечения // Вопросы современной педиатрии, 2020. Т. 19, № 1. С. 20-25. [Ivanov A.A., Kulichenko T.V. *Candida auris*: Problems in Diagnostics and Management. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*, 2020, Vol. 19, no. 1, pp. 20-25. (In Russ.)]

9. Караман Ю.К., Лобанова Е.Г. Эндоканнабиноиды и эйкозаноиды: биосинтез, механизмы их взаимосвязи, роль в иммунных процессах // Медицинская иммунология, 2013. Т. 15, № 2. С. 119-130. [Karaman Yu.K., Lobanova E.G. Endocannabinoids and eicosamoids: biosynthesis and interactions with immune response. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2013, Vol. 15, no. 2, pp. 119-130. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2013-2-119-130.

10. Матосова Е.В., Андрюков Б.Г. Антимикробные механизмы нейтрофилов как перспективные мишени для фармакологической модуляции неспецифической защиты организма // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2018. Т. 95, № 3. С. 96-105. [Matosova E.V., Andryukov B.G. Antimicrobial mechanisms of neutrophils as perspective targets for pharmacological modulation of non-specific protection of the organism. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2018, Vol. 95, no. 3, pp. 96-105. (In Russ.)]

11. Мечников И.И. Невосприимчивость в инфекционных болезнях. 3-е изд. М.: URSS, 2011. 708 с. [Mechnikov I.I. Immunity in infectious diseases. 3rd ed]. Moscow: URSS, 2011. 708 p.

12. Попова М.О. Диагностика и лечение инвазивных микозов в гематологии и трансплантации костного мозга [Электронный ресурс]. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова. 43 с. Режим доступа: <https://fdbmtspb.com/wp-content/uploads/2024/07/Kniga-diagnostika-i-lechenie-im-v-gematologii-i-tgsk-2024.pdf>. (Дата обращения: 07.11.2024). [Popova M.O. Diagnostics and treatment of invasive mycoses in hematology and bone marrow transplantation [Electronic resource]. First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University. 43 p. Available at: <https://fdbmtspb.com/wp-content/uploads/2024/07/Kniga-diagnostika-i-lechenie-im-v-gematologii-i-tgsk-2024.pdf>. (Date of access: November 7, 2024).

13. Сепсис (у взрослых): клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. М., 2024. 160 с. [Sepsis (in adults): Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation]. Moscow, 2024. 160 p.

14. Хостелиди С.Н., Козлова О.П., Шадринова О.В., Шагдилеева Е.В., Борзова Ю.В., Смирнов С.А., Сатурнов А.В., Успенская О.С., Рысев А.В., Пичугина Г.А., Гусев Д.А., Завражнов А.А., Колбин А.С., Руслякова И.А., Рубинчик В.Е., Соболев М.М., Танилова Л.И., Журавель С.В., Авдеенко Ю.Л., Шурпицкая О.А., Гордеева С.А., Богомолова Т.С., Оганесян Э.Г., Игнатьева С.М., Тараскина Е.А., Васильева Н.В. Инвазивные микозы в отделениях реанимации и интенсивной терапии (анализ данных регистров и обзор литературы) // Проблемы медицинской микологии, 2024. Т. 26, № 1. С. 3-21. [Khostelidi S.N., Kozlova O.P., Shadrivova O.V., Shagdileeva E.V., Borzova Yu.V., Smirnov S.A., Saturnov A.V., Uspenskaya O.S., Rysev A.V., Pichugina G.A., Gusev D.A., Zavrzhnov A.A., Kolbin A.S., Ruslyakova I.A., Rubinchik V.E., Sobol M.M., Tanilova L.I., Zhuravel S.V., Avdeenko Yu.L., Shurpitskaya O.A., Gordeeva S.A., Bogomolova T.S., Oganesyanyan E.G., Ignatieva S.M., Taraskina E.A., Vasilyeva N.V. Invasive mycoses in intensive care units (analysis of registry data and literature review). *Problemy meditsinskoy mikologii = Problems in Medical Mycology*, 2024, Vol. 26, no. 1, pp. 3-21. (In Russ.)]

15. Akoumianaki T., Kyrmizi I., Valsecchi I., Gresnigt M.S., Samonis G., Drakos E., Boumpas D., Muszkieta L., Prevost M.-C., Kontoyiannis D.P., Chavakis T., Netea M.G., van de Veerdonk F.L., Brakhage A.A., El-Benna J., Beauvais A., Latge J.-P., Chamilos G. Aspergillus cell wall melanin blocks LC3-associated phagocytosis to promote pathogenicity. *Cell Host Microbe*, 2016, Vol. 19, no. 1, pp. 79-90.

16. Arastehfar A., Carvalho A., Houbraken J., Lombardi L., Garcia-Rubio R., Jenks J.D., Rivero-Menendez O., Aljohani R., Jacobsen I.D., Berman J., Oshero N., Hedayati M.T., Ilkit M., Armstrong-James D., Gabaldón T., Meletiadis J., Kostorzewa M., Pan W., Lass-Flörl C., Perlin D.S., Hoenigl M. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis: From basics to clinics. *Stud. Mycol.*, 2021, Vol. 100, no. 1, 100115. doi: 10.1016/j.simyco.2021.100115.
17. Ascioğlu S., Rex J.H., de Pauw B., Bennett J.E., Bille J., Crokaert F., Denning D.W., Donnelly J.P., Edwards J.E., Erjavec Z., Fiere D., Lortholary O., Maertens J., Meis J.F., Patterson T.F., Ritter J., Selleslag D., Shah P.M., Stevens D.A., Walsh T.J. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin. Infect. Dis.*, 2002, Vol. 34, no. 1, pp. 7-14.
18. Bianchi M., Hakkim A., Brinkmann V., Siler U., Seger R.A., Zychlinsky A., Reichenbach J. Restoration of NET formation by gene therapy in CGD controls aspergillosis. *Blood*, 2009, Vol. 114, no. 13, pp. 2619-2622.
19. Bianchi M., Niemiec M.J., Siler U., Urban C.F., Reichenbach J. Restoration of anti-*Aspergillus* defense by neutrophil extracellular traps in human chronic granulomatous disease after gene therapy is calprotectin-dependent. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011, Vol. 127, no. 5, pp. 1243-1252.e7.
20. Brakhage A.A., Zimmermann A-K., Riveccio F., Corissa Visser C., Blango M.G. Host-derived extracellular vesicles for antimicrobial defense. *MicroLife*, 2021, Vol. 2, uqab003. doi: 10.1093/femsml/uqab003.
21. Branzk N., Lubojemska A., Hardison S.E., Wang Q., Gutierrez M.G., Brown G.D., Papayannopoulos V. Neutrophils sense microbe size and selectively release neutrophil extracellular traps in response to large pathogens. *Nat. Immunol.*, 2014, Vol. 15, no. 11, pp. 1017-1025.
22. Brown L., Yipp B.G. Neutrophil swarming: Is a good offense the best defense? *iScience*, 2023, Vol. 26, no. 9, 107655. doi: 10.1016/j.isci.2023.107655.
23. Burgener S.S., Schroder K. Neutrophil extracellular traps in host defense. *Cold Spring Harb Perspect Biol.*, 2019, Vol. 12, no. 7, a037028. doi: 10.1101/cshperspect.a037028.
24. Carvalho A., Cunha C., Bistoni F., Romani L. Immunotherapy of aspergillosis. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2012, Vol. 18, no. 2, pp. 120-125.
25. Casadevall A. Immunity to invasive fungal diseases. *Annu. Rev. Immunol.*, 2022, Vol. 40, pp. 121-141.
26. Casalini G., Giacomelli A., Antinori S. The WHO fungal priority pathogens list: a crucial reappraisal to review the prioritization. *Lancet Microbe*, 2024, Vol. 5, no. 7, pp. 717-724.
27. Chtanova T., Schaeffer M., Han S.J., van Dooren G.G., Nollmann M., Herzmark P., Chan S.W., Satija H., Camfield K., Aaron H., Striepen B., Robey E.A. Dynamics of neutrophil migration in lymph nodes during infection. *Immunity*, 2008, Vol. 29, no. 3, pp. 487-496.
28. Clark H.L., Abbondante S., Minns M.S., Greenberg E.N., Sun Y., Pearlman E. Protein deiminase 4 and CR3 regulate *Aspergillus fumigatus* and β -glucan-induced neutrophil extracellular trap formation, but hyphal killing is dependent only on CR3. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 1182. doi: 10.3389/fimmu.2018.01182.
29. Cortez K.J., Lyman C.A., Kottlil S., Kim H.S., Roilides E., Yang J., Fullmer B., Lempicki R., Walsh T.J. Functional genomics of innate host defense molecules in normal human monocytes in response to *Aspergillus fumigatus*. *Infect. Immun.*, 2006, Vol. 74, no. 4, pp. 2353-2365.
30. Cottier F., Hall R.A. Face/Off: The Interchangeable Side of *Candida albicans*. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2020, Vol. 9, 471. doi: 10.3389/fcimb.2019.00471.
31. De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P., Stevens D.A., Edwards J.E., Calandra T., Pappas P.G., Maertens J., Lortholary O., Kauffman C.A., Denning D.W., Patterson T.F., Maschmeyer G., Bille J., Dismukes W.E., Herbrecht R., Hope W.W., Kibbler C.C., Kullberg B.J., Marr K.A., Muñoz P., Odds F.C., Perfect J.R., Restrepo A., Ruhnke M., Segal B.H., Sobel J.D., Sorrell T.C., Viscoli C., Wingard J.R., Zaoutis T., Bennett J.E. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin. Infect. Dis.*, 2008, Vol. 46, no. 12, pp. 1813-1821.
32. Denning D.W. Global incidence and mortality of severe fungal disease. *Lancet Infect. Dis.*, 2024, Vol. 24, no. 7, pp. E428-E438.
33. Desai J.V., Lionakis M.S. The role of neutrophils in host defense against invasive fungal infections. *Curr. Clin. Microbiol. Rep.*, 2018, Vol. 5, no. 3, pp. 181-189.
34. Donnelly J.P., Chen S.C., Kauffman C.A., Steinbach W.J., Baddley J.W., Verweij P.E., Clancy C.J., Wingard J.R., Lockhart S.R., Groll A.H., Sorrell T.C., Bassetti M., Akan H., Alexander B.D., Andes D., Azoulay E., Bialek R., Bradsher R.W., Bretagne S., Calandra T., Caliendo A.M., Castagnola E., Cruciani M., Cuenca-Estrella M., Decker C.F., Desai S.R., Fisher B., Harrison T., Heussel C.P., Jensen H.E., Kibbler C.C., Kontoyiannis D.P., Kullberg B.-J., Lagrou K., Lamoth F., Lehrnbecher T., Loeffler J., Lortholary O., Maertens J., Marchetti O., Marr K.A., Masur H., Meis J.F., Morrissey C.O., Nucci M., Ostrosky-Zeichner L., Pagano L., Patterson T.F., Perfect J.R., Racil Z., Roilides E., Ruhnke M., Prokop C.S., Shoham S., Slavin M.A., Stevens D.A., Thompson G.R., Vazquez J.A., Viscoli C., Walsh T.J., Warris A., Wheat L.J., White P.L., Zaoutis T.E., Pappas P.G. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer and the mycoses study group education and research consortium. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, Vol. 71, no. 6, pp. 1367-1376.
35. Du H., Bing J., Hu T., Ennis C.L., Nobile C.J., Huang G. *Candida auris*: Epidemiology, biology, antifungal resistance, and virulence. *PLoS Pathog.*, 2020, Vol. 16, no. 10, e1008921. doi: 10.1371/journal.ppat.1008921.
36. Earle K., Valero C., Conn D.P., Vere G., Cook P.C., Bromley M.J., Bowyer P., Gago S. Pathogenicity and virulence of *Aspergillus fumigatus*. *Virulence*, 2023, Vol. 14, no. 1, 2172264. doi: 10.1080/21505594.2023.2172264.

37. Ellett F., Jorgensen J., Frydman G.H., Jones C.N., Irimia D. Neutrophil interactions stimulate evasive hyphal branching by *Aspergillus fumigatus*. *PLoS Pathogens*, 2017, Vol. 13, no. 1, e1006154. doi: 10.1371/journal.ppat.1006154.
38. Fang W., Junqi W., Mingrong C., Zhu X., Du M., Chen C., Liao W., Zhi K., Pan W. Diagnosis of invasive fungal infections: challenges and recent developments. *J. Biomed. Sci.*, 2023, Vol. 30, no. 1, 42. doi: 10.1186/s12929-023-00926-2.
39. Fischer J., Gresnigt M.S., Werz O., Hube B., Garscha U. *Candida albicans*-induced leukotriene biosynthesis in neutrophils is restricted to the hyphal morphology. *FASEB J.*, 2021, Vol. 35, no. 10, e21820. doi: org/10.1096/fj.202100516rr.
40. Fites J.S., Gui M., Kernien J.F., Negoro P., Dagher Z., Sykes D.B., Nett J.E., Mansour M.K., Klein B.S. An unappreciated role for neutrophil-DC hybrids in immunity to invasive fungal infections. *PLoS Pathog.*, 2018, Vol. 14, no. 5, e1007073. doi: 10.1371/journal.ppat.1007073.
41. Ganesh K., Joshi M.B. Neutrophil sub-types in maintaining immune homeostasis during steady state, infections and sterile inflammation. *Inflamm. Res.*, 2023, Vol. 72, pp. 1175-1192.
42. Gazendam R.P., van Hamme J.L., Tool A.T.J., Hoogenboezem M., van den Berg J.M., Prins J.M., Vitkov L., van de Veerdonk F.L., van den Berg T.K., Roos D., Kuijpers T.W. Human neutrophils use different mechanisms to kill *Aspergillus fumigatus* conidia and hyphae: evidence from phagocyte defects. *J. Immunol.*, 2016, Vol. 196, no. 3, pp. 1272-1283.
43. Gómez-Gaviria M., Martínez-Álvarez J.A., Chávez-Santiago J.O., Mora-Montes H.M. *Candida haemulonii* Complex and *Candida auris*: Biology, Virulence Factors, Immune Response, and Multidrug Resistance. *Infect. Drug Resist.*, 2023, Vol. 16, pp. 1455-1470.
44. Gravelat F.N., Beauvais A., Liu H., Lee M.J., Snarr B.D., Chen D., Xu W., Kravtsov I., Hoareau C.M.Q., Vanier G., Urb M., Campoli P., Al Abdallah Q., Lehoux M., Chabot J.C., Ouimet M-C., Baptista S.D., Fritz J.H., Nierman W.C., Latgé J.P., Mitchell A.P., Filler S.G., Fontaine T., Sheppard D.C. *Aspergillus galactosaminogalactan* mediates adherence to host constituents and conceals hyphal β -glucan from the immune system. *PLoS Pathog.*, 2013, Vol. 9, no. 8, e1003575. doi: 10.1371/journal.ppat.1003575.
45. Gravelat F.N., Ejzykowicz D.E., Chiang L.Y., Chabot J.C., Urb M., Macdonald K.D., Al-Bader N., Filler S.G., Sheppard D.C. *Aspergillus fumigatus* MedA governs adherence, host cell interactions and virulence. *Cell. Microbiol.*, 2010, Vol. 12, no. 4, pp. 473-488.
46. Hind L.E., Giese M.A., Schoen T.J., Beebe D.J., Keller N., Huttenlocher A. Immune Cell Paracrine Signaling Drives the Neutrophil Response to *A. fumigatus* in an Infection-on-a-Chip Model. *Cell. Mol. Bioeng.*, 2021, Vol. 14, pp. 133-145.
47. Hoenigl M., Arastehfar A., Arendrup M.C., Brüggemann R., Carvalho A., Chiller T., Chen S., Egger M., Feys S., Gangneux J-P., Gold J.A.W., Groll A.H., Heylen J., Jenks J.D., Krause R., Lagrou K., Lamothe F., Prattes J., Sedik S., Wauters J., Wiederhold N.P., Thompson G.R. Novel antifungals and treatment approaches to tackle resistance and improve outcomes of invasive fungal disease. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2024, Vol. 37, no. 2, e0007423. doi: 10.1128/cmr.00074-23.
48. Hoenigl M., Salmanton-García J., Egger M., Gangneux J-P, Bicanic T., Arikan-Akdagli S., Alastruey-Izquierdo A., Klimko N., Barac A., Özenci V., Meijer E.F.J., Khanna N., Bassetti M., Rautemaa-Richardson R., Lagrou K., Adam K-M., Akalin E.H., Akova M., Arsenijevic V.A., Aujayeb A., Blennow O., Bretagne S., Danion F., Denis B., de Jonge N.A., Desoubeaux G., Drgona L., Erben N., Gori A., Rodríguez J.G., Garcia-Vidal C., Giacobbe D.R., Goodman A.L., Hamal P., Hammarström H., Toscano C., Lanternier F., Lass-Flörl C., Lockhart D.E.A., Longval T., Loughlin L., Matos T., Mikulska M., Narayanan M., Martín-Pérez S., Prattes J., Rogers B., Rahimli L., Ruiz M., Roilides E., Samarkos M., Scharmann U., Sili U., Sipahi O.R., Sivakova A., Steinmann J., Trauth J., Turhan O., Praet J.V., Vena A., White L., Willinger B., Tortorano A.M., Arendrup M.C., Koehler P., Cornely O.A. Guideline adherence and survival of patients with candidaemia in Europe: results from the ECMM Candida III multinational European observational cohort study. *Lancet Infect. Dis.*, 2023, Vol. 23, no. 6, pp. 751-761.
49. Hopke A., Lin T., Scherer A.K., Shay A.E., Timmer K.D., Wilson-Mifsud B., Mansour M.K., Serhan C.N., Irimia D., Hurley B.P. Transcellular biosynthesis of leukotriene B4 orchestrates neutrophil swarming to fungi. *iScience*, 2022, Vol. 25, no. 10, 105226. doi: 10.1016/j.isci.2022.105226.
50. Hopke A., Scherer A., Kreuzburg S., Abers M.S., Zerbe C.S., Dinuer M.C., Mansour M.K., Irimia D. Neutrophil swarming delays the growth of clusters of pathogenic fungi. *Nat. Commun.*, 2020, Vol. 11, no. 1, 2031. doi: 10.1038/s41467-020-15834-4.
51. Isles H.M., Loynes C.A., Alasmari S., Kon F.C., Henry K.M., Kadochnikova A., Hales J., Muir C.F., Keightley M-C., Kadirkamanathan V., Hamilton N., Lieschke G.J., Renshaw S.A., Elks P.M. Pioneer neutrophils release chromatin within *in vivo* swarms. *eLife*, 2021, Vol. 10, e68755. doi: 10.7554/eLife.68755.
52. Johnson C.J., Cabezas-Olcoz J., Kernien J.F., Wang S.X., Beebe D.J., Huttenlocher A., Ansari H., Nett J.E. The extracellular matrix of *Candida albicans* biofilms impairs formation of neutrophil extracellular traps. *PLoS Pathog.*, 2016, Vol. 12, no. 9, e1005884. doi: 10.1371/journal.ppat.1005884.
53. Johnson C.J., Davis J.M., Huttenlocher A., Kernien J.F., Nett J.E. Emerging fungal pathogen *Candida auris* evades neutrophil attack. *mBio*, 2018, Vol. 9, e01403-18. doi: 10.1128/mbio.01403-18.

54. Jones C.N., Ellett F., Robertson A.L., Forrest K.M., Judice K., Balkovec J.M., Springer M., Markmann J.F., Vyas J.M., Warren H.S., Irimia D. Bifunctional Small Molecules Enhance Neutrophil Activities Against *Aspergillus fumigatus* in vivo and in vitro. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 644. doi: 10.3389/fimmu.2019.00644.
55. Kasper L., Konig A., Koenig P.A., Gresnigt M.S., Westman J., Drummond R.A., Lionakis M.S., Groß O., Ruland J., Naglik J.R., Hube B. The fungal peptide toxin Candidalysin activates the NLRP3 inflammasome and causes cytolysis in mononuclear phagocytes. *Nat. Commun.*, 2018, Vol. 9, no. 1, 4260. doi: 10.1038/s41467-018-06607-1.
56. Kernien J.F., Johnson C.J., Nett J.E. Conserved inhibition of neutrophil extracellular trap release by clinical *Candida albicans* biofilms. *J. Fungi (Basel)*, 2017, Vol. 3, no. 3, 49. doi: 10.3390/jof3030049.
57. Koch B.E.V., Hajdamowicz N.H., Lagendijk E., Ram A.F.J., Meijer A.H. *Aspergillus fumigatus* establishes infection in zebrafish by germination of phagocytized conidia, while *Aspergillus niger* relies on extracellular germination. *Sci. Rep.*, 2019, Vol. 9, no. 1, 12791. doi: 10.1038/s41598-019-49284-w.
58. Lämmermann T., Afonso P., Angermann B., Wang J.M., Kastenmüller W., Parent C.A., Germain R.N. Neutrophil swarms require LTB4 and integrins at sites of cell death in vivo. *Nature*, 2013, Vol. 498, no. 7454, pp. 371-375.
59. Lee E.K.S., Gillrie M.R., Li L., Arnason J.W., Kim J.H., Babes L., Lou Y., Sanati-Nezhad A., Kyei S.K., Kelly M.M., Mody C.H., Ho M., Yipp B.G. Leukotriene B4-mediated neutrophil recruitment causes pulmonary capillaritis during lethal fungal sepsis. *Cell Host Microbe*, 2018, Vol. 23, no. 1, pp. 121-133.
60. Lee M.J., Liu H., Barker B.M., Snarr B.D., Gravelat F.N., Al Abdallah Q., Gavino C., Baistrocchi S.R., Ostapska H., Xiao T., Ralph B., Solis N.V., Lehoux M., Baptista S.D., Thammahong A., Cerone R.P., Kaminsky S.G.W., Guiot M.-C., Latgé J.-P., Fontaine T., Vinh D.C., Filler S.G., Sheppard D.C. The Fungal Exopolysaccharide galactosaminogalactan mediates virulence by enhancing resistance to neutrophil extracellular traps. *PLoS Pathog.*, 2015, Vol. 11, no. 10, e1005187. doi: 10.1371/journal.ppat.1005187.
61. Li Z., Yuan T. Neutrophil extracellular traps in adult diseases and neonatal bacterial infectious diseases: A review. *Heliyon*, 2024, Vol. 10, no. 1, e23559. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e23559.
62. Matsushima H., Geng S., Lu R., Okamoto T., Yao Y., Mayuzumi N., Kotol P.F., Chojnacki B.J., Miyazaki T., Gallo R.L., Takashima A. Neutrophil differentiation into a unique hybrid population exhibiting dual phenotype and functionality of neutrophils and dendritic cells. *Blood*, 2013, Vol. 121, no. 10, pp. 1677-1689.
63. Mba I.E., Nweze E.I. Mechanism of *Candida* pathogenesis: revisiting the vital drivers. *European Journal of Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2020, Vol. 39, pp. 1797-1819.
64. McCormick A., Heesemann L., Wagener J., Marcos V., Hartl D., Loeffler J., Heesemann J., Ebel F. NETs formed by human neutrophils inhibit growth of the pathogenic mold *Aspergillus fumigatus*. *Microbes Infect.*, 2010, Vol. 12, pp. 928-936. doi: 10.1016/j.micinf.2010.06.009.
65. McKenna E., Mhaonaigh A.U., Wubben R., Dwivedi A., Hurley T., Kelly L.A., Stevenson N.J., Little M.A., Molloy E.J. Neutrophils: Need for Standardized Nomenclature. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 602963. doi: 10.3389/fimmu.2021.602963.
66. Mihlan M., Glaser K.M., Epple M.W., Lämmermann T. Neutrophils: amoeboid migration and swarming dynamics in tissues. *Front. Cell. Dev. Biol.*, 2022, Vol. 10, 871789. doi: 10.3389/fcell.2022.871789.
67. Mircescu M.M., Lipuma L., van Rooijen N., Pamer E.G., Hohl T.M. Essential role for neutrophils but not alveolar macrophages at early time points following *Aspergillus fumigatus* infection. *J. Infect. Dis.*, 2009, Vol. 200, no. 4, pp. 647-656.
68. Noble S.M., Gianetti B.A., Witchley J.N. *Candida albicans* cell-type switching and functional plasticity in the mammalian host. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2017, Vol. 15, no. 2, pp. 96-108.
69. Pfister H. Neutrophil Extracellular Traps and Neutrophil-Derived Extracellular Vesicles: Common Players in Neutrophil Effector Functions. *Diagnostics*, 2022, Vol. 12, no. 7, 1715. doi: 10.3390/diagnostics12071715.
70. Rafiq M., Riviuccio F., Zimmermann A., Visser C., Bruch A., Krüger T., Rojas K.G., Kniemeyer O., Blango M.G., Brakhage A.A. PLB-985 neutrophil-like cells as a model to study *Aspergillus fumigatus* pathogenesis. *mSphere*, 2022, Vol. 7, no. 1, e00940-21. doi: 10.1128/msphere.00940-21.
71. Ravindran M., Khan M.A., Palaniyar N. Neutrophil extracellular trap formation: physiology, pathology, and pharmacology. *Biomolecules*, 2019, Vol. 9, no. 8, 365. doi: 10.3390/biom9080365.
72. Reátegui E., Jalali F., Khankhel A.H., Wong E., Cho H., Lee J., Serhan C.N., Dalli J., Elliott H., Irimia D. Microscale arrays for the profiling of start and stop signals coordinating human-neutrophil swarming. *Nat. Biomed. Eng.*, 2017, Vol. 1, 0094. doi: 10.1038/s41551-017-0094.
73. Reedy J.L., Jensen K.N., Crossen A.J., Basham K.J., Ward R.A., Reardon C.M., Harding H.B., Hepworth O.W., Simaku P., Kwaku G.N., Tone K., Willment J.A., Reid D.M., Stappers M.H.T., Brown G.D., Rajagopal J., Vyas J.M. Fungal melanin suppresses airway epithelial chemokine secretion through blockade of calcium fluxing. *Nat. Commun.*, 2024, Vol. 15, no. 1, 5817. doi: 10.1038/s41467-024-50100-x.
74. Rosowski E.E., Knox B.P., Archambault L.S., Huttenlocher A., Keller N.P., Wheeler R.T., Davis J.M. The Zebrafish as a model host for invasive fungal infections. *J. Fungi (Basel)*, 2018, Vol. 4, no. 4, 136. doi: 10.3390/jof4040136.
75. Rosowski E.E., Raffa N., Knox B.P., Golenberg N., Keller N.P., Huttenlocher A. Macrophages inhibit *Aspergillus fumigatus* germination and neutrophil-mediated fungal killing. *PLoS Pathog.*, 2018, Vol. 14, no. 8, e1007229. doi: 10.1371/journal.ppat.1007229.

76. Scherer A.K., Hopke A., Sykes D.B., Irimia D., Mansour M.K. Host defense against fungal pathogens: Adaptable neutrophil responses and the promise of therapeutic opportunities? *PLoS Pathog.*, 2021, Vol. 17, no. 7, e1009691. doi: 10.1371/journal.ppat.1009691.
77. Schoen T.J., Calise D.G., Bok J.W., Giese M.A., Nwagwu C.D., Zarnowski R., Andes D., Huttenlocher A., Keller N.P. *Aspergillus fumigatus* transcription factor ZfpA regulates hyphal development and alters susceptibility to antifungals and neutrophil killing during infection. *PLoS Pathog.*, 2023, Vol. 19, no. 5, e1011152. doi: 10.1371/journal.ppat.1011152.
78. Schoen T.J., Rosowski E.E., Knox B.P., Bennin D., Keller N.P., Huttenlocher A. Neutrophil phagocyte oxidase activity controls invasive fungal growth and inflammation in zebrafish. *J. Cell Sci.*, 2019, Vol. 133, no. 5, jcs236539. doi: 10.1242/jcs.236539.
79. Schultz B.M., Acevedo O.A., Kalergis A.M., Bueno S.M. Role of extracellular trap release during bacterial and viral infection. *Front. Microbiol.*, 2022, Vol. 13, 798853. doi: 10.3389/fmicb.2022.798853.
80. Shopova I.A., Belyaev I., Dasari P., Jahreis S., Stroe M.C., Cseresnyés Z., Zimmermann A.-K., Medyukhina A., Svensson C.-M., Krüger T., Szeifert V., Nietzsche S., Conrad T., Blango M.G., Kniemeyer O., von Lilienfeld-Toal M., Zipfel P.F., Ligeti E., Figge M.T., Brakhage A.A. Human neutrophils produce antifungal extracellular vesicles against *Aspergillus fumigatus*. *mBio*, 2020, Vol. 11, no. 2, e00596-20. doi: 10.1128/mbio.00596-20.
81. Song Z., Bhattacharya S., Clemens R.A., Dinauer M.C. Molecular regulation of neutrophil swarming in health and disease: Lessons from the phagocyte oxidase. *iScience*, 2023, Vol. 26, no. 10, 108034. doi: 10.1016/j.isci.2023.108034.
82. Song Z., Huang G., Chiquetto Paracatu L., Grimes D., Gu J., Luke C.J., Clemens R.A., Dinauer M.C. NADPH oxidase controls pulmonary neutrophil infiltration in the response to fungal cell walls by limiting LTB4. *Blood*, 2020, Vol. 135, no. 12, pp. 891-903.
83. Sykes D.B., Martinelli M.M., Negoro P., Xu S., Maxcy K., Timmer K., Viens A.L., Alexander N.J., Atallah J., Snarr B.D., Baistrocchi S.R., Atallah N.J., Hopke A., Scherer A., Rosales I., Irimia D., Sheppard D.C., Mansour M.K. Transfusable neutrophil progenitors as cellular therapy for the prevention of invasive fungal infections. *J. LeukoC. Biol.*, 2022, Vol. 111, no. 6, pp. 1133-1145.
84. Thywißen A., Heinekamp T., Dahse H.-M., Schmalzer-Ripcke J., Nietzsche S., Zipfel P.F., Brakhage A.A. Conidial dihydroxynaphthalene melanin of the human pathogenic fungus *Aspergillus fumigatus* interferes with the host endocytosis pathway. *Front. Microbiol.*, 2011, Vol. 2, 96. doi: 10.3389/fmicb.2011.00096.
85. Timar C.I., Lorincz A.M., Csepanyi-Komi R., Valyi-Nagy A., Nagy G., Buzas E.I., Iványi Z., Kittel A., Powell D.W., McLeish K.R., Ligeti E. Antibacterial effect of microvesicles released from human neutrophilic granulocytes. *Blood*, 2013, Vol. 121, no. 3, pp. 510-518.
86. Urban C.F., Nett J.E. Neutrophil extracellular traps in fungal infection. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 2019, Vol. 89, pp. 47-57.
87. Uwamahoro N., Verma-Gaur J., Shen H., Qu Y., Lewis R., Lu J., et al. The pathogen *Candida albicans* hijacks pyroptosis for escape from macrophages. *mBio*, 2014, Vol. 5, no. 2, e00003-14. doi: 10.1128/mbio.00003-14.
88. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. Geneva: World Health Organization, 2022. 48 p.
89. Zhong H., Lu R.-Y., Wang Y. Neutrophil extracellular traps in fungal infections: A seesaw battle in hosts. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 977493. doi: 10.3389/fimmu.2022.977493.

Авторы:

Мезенцева Е.А. — к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Долгушин И.И. — д.м.н., академик Российской академии наук, заслуженный деятель науки РФ, кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Authors:

Mezentseva E.A., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Dolgushin I.I., PhD, MD (Medicine), Full Member, Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Department of Microbiology, Virology and Immunology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Поступила 07.11.2024
Принята к печати 22.03.2025

Received 07.11.2024
Accepted 22.03.2025