

Исследование фунгицидного действия химерной формы интерферона альфа-2б в отношении грибов-патогенов растений и животных

В.С. Масленникова^{1,2}, С.М. Мирошниченко¹, Е.В. Шелихова^{1,2}, К.А. Табанюхов^{1,2}, И.Ю. Деулин¹, М.Б. Пыхтина¹

¹ ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины

630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² Новосибирский государственный аграрный университет

630039, г. Новосибирск, ул. Добролюбова, 160

Резюме

Цель настоящего исследования – оценить фунгицидное действие химерной формы рекомбинантного интерферона альфа-2б, слитого с аполипопротеином А-I человека, полученного биосинтезом в дрожжах *Pichia pastoris*, в отношении значимых грибных патогенов – возбудителей заболеваний человека и растений. **Материал и методы.** Оценка фунгицидной активности химерного цитокина проводили с использованием метода агаровых блоков против грибных патогенов: *Alternaria alternata*, *Fusarium oxysporum*, *Aspergillus* spp. и *Penicillium* spp. Фунгицидное действие оценивали визуально и микроскопированием участка тела гриба, окрашенного метиленовым синим, всхожесть спор грибов – методом пересева, цитотоксичность препаратов интерферонов – на культуре клеток Vero. **Результаты и их обсуждение.** Исследуемые рекомбинантные интерфероны подавляют рост и размножение грибов-патогенов. Наибольшим эффектом обладает химерный интерферон в отношении патогенных грибов *A. alternata*, *Penicillium* в концентрации 15 нг/мл, ингибирование спорообразования грибов *F. oxysporum* и *Aspergillus* до 87 % достигается при концентрации 150 нг/мл. Цитотоксичность химерного цитокина составляет 5,8 мкг/мл, что значительно больше токсичных концентраций для грибов. **Заключение.** Новый химерный интерферон альфа-2б может быть использован в качестве иммунотерапевтического средства, обладающего фунгицидной активностью.

Ключевые слова: рекомбинантный интерферон, аполипопротеин А-I, патогенные грибы, фунгицидное действие, цитотоксичность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Пыхтина М.Б., e-mail: pykhtina_maria@mail.ru

Для цитирования: Масленникова В.С., Мирошниченко С.М., Шелихова Е.В., Табанюхов К.А., Деулин И.Ю., Пыхтина М.Б. Исследование фунгицидного действия химерной формы интерферона альфа-2б в отношении грибов-патогенов растений и животных. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(6):130–137. doi: 10.18699/SSMJ20230616

Study of the fungicidal effect of the chimeric form of interferon alpha-2b in relation to fungi-pathogens of plants and animals

V.S. Maslennikova^{1,2}, S.M. Miroshnichenko¹, E.V. Shelikhova^{1,2}, K.A. Tabanyukhov^{1,2}, I.Yu. Deulin¹, M.B. Pykhtina¹

¹ Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine

630117, Novosibirsk, Timakova st., 2

² Novosibirsk State Agrarian University

630039, Novosibirsk, Dobrolyubova st., 160

Abstract

The purpose of this study is to evaluate the fungicidal effect of a chimeric form of recombinant interferon alpha-2b, fused with human apolipoprotein A-I, obtained by biosynthesis in the yeast *Pichia pastoris*, against significant fungal

pathogens – pathogens of human and plant diseases. **Material and methods.** The fungicidal activity of the chimeric cytokine was assessed using the agar block method against fungal pathogens: *Alternaria alternata*, *Fusarium oxysporum*, *Aspergillus* spp. and *Penicillium* spp. The fungicidal effect was assessed visually and by microscopy of a section of the fungal body stained with methylene blue, the germination of fungal spores – by subculture, the cytotoxicity of interferon preparations – on Vero cell culture. **Results and discussion.** The studied recombinant interferons suppress the growth and reproduction of pathogenic fungi. Chimeric IFN has the greatest effect against pathogenic fungi *A. alternate*, *Penicillium* at a concentration of 15 ng/ml; inhibition of sporulation of fungi *F. oxysporum* and *Aspergillus* up to 87 % is achieved at a concentration of 150 ng/ml. The cytotoxicity of the new chimeric cytokine is 5,8 µg/ml, which is significantly more than toxic concentrations for fungi. **Conclusions.** The chimeric form of interferon alpha-2b can be used as an immunotherapeutic agent with fungicidal activity.

Key words: recombinant interferon, apolipoprotein A-I, pathogenic fungi, fungicidal effect, cytotoxicity.

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

Correspondence author: Pykhtina M.B., e-mail: pykhtina_maria@mail.ru

Citation: Maslennikova V.S., Miroshnichenko C.M., Shelikhova E.V., Tabanyukhov K.A., Deulin I.Yu., Pykhtina M.B. Study of the fungicidal effect of the chimeric form of interferon alpha-2b in relation to fungi-pathogens of plants and animals. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(6):130–137. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230616

Введение

Системные грибковые инфекции представляют серьезную угрозу для человека, особенно для лиц с ослабленным иммунитетом, и по некоторым оценкам ежегодно являются причиной смерти 1,6 млн человек [1]. За последние десятилетия распространенность грибковых инфекций возросла с связи с увеличением использования иммунодепрессантов в онкологии или трансплантации, а также у пациентов с различными иммунодефицитами.

Грибковые патогены у людей вызывают широкий спектр инфекций, а воздействие грибковых компонентов, включая споры, в помещениях является фактором развития респираторной аллергии (аллергического ринита и бронхиальной астмы), а также атопического дерматита [2]. Высокой сенсибилизирующей способностью обладают грибки рода *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum*, *Penicillium notatum* [3]. К примеру, *Asp. fumigatus* за последнее десятилетие стал одним из наиболее клинически значимых грибковых патогенов. Попадая через носовые пазухи в легкие, данный возбудитель может стать причиной развития серьезных легочных заболеваний, особенно у пациентов с иммунодефицитом [4]. Повышенная чувствительность к *A. alternata* зачастую приводит к развитию аллергической астмы и атопического дерматита [5]. Виды рода *Fusarium* являются значимыми патогенами растений, но также вызывают широкий спектр поверхностных (кератит, онихомироз) или дессиминированных инфекций, причем последние встречаются ис-

ключительно у пациентов с тяжелым иммунодефицитом [6].

На фармацевтическом рынке доминируют четыре основных класса противогрибковых средств: азолы, ингибирующие синтез эргостерина; полиены, взаимодействующие со стеролами мембран грибов; эхинокандины, ингибирующие синтез глюканов; и фторированные пиримидины, нарушающие метаболизм пиримидинов, что приводит к ингибированию биосинтеза ДНК и РНК [7]. Однако высокая смертность от грибковых инвазий, длительный курс лечения, узкий спектр активности и высокая токсичность противогрибковых агентов определяют необходимость разработки новых терапевтических стратегий борьбы с грибковыми инфекциями. Иммуномодулирующая терапия в сочетании с существующей противогрибковой терапией является все более признанной стратегией в их лечении. Существующие методы иммунотерапии, включающие применение рекомбинантного интерферона-γ и GM-CSF, широко используются для лечения микозов у пациентов с ослабленным иммунитетом [8, 9].

Интерфероны I типа играют решающую роль в противовирусной защите хозяина, и противовирусные препараты на их основе широко представлены на фармацевтическом рынке. Однако в последнее время появляется все больше доказательств важной роли интерферонов I типа в защите от инфекций, вызванных грибковыми патогенами [10, 11]. Целью настоящей работы являлось изучение возможности использования пролонгированной формы ИФН альфа-2б, слитого с аполипопротеином А-I человека, в качестве противогрибкового агента в отношении ряда возбудителей заболеваний у растений и человека.

Материал и методы

Выделение патогенных грибов

Фунгицидное действие препаратов интерферона исследовали в отношении патогенных грибов *Alternaria alternata*, *Fusarium oxysporum*, *Aspergillus* spp., *Penicillium* spp. Грибы *A. alternata* (Fr.) Keissl. и *F. oxysporum* Schlecht., которые были выделены из пораженных клубней картофеля сорта Розара (г. Новосибирск, Дзержинский район) в 2022 г. стандартным методом [12], *Aspergillus* spp. и *Penicillium* spp. – из почвенных образцов Новосибирской области стандартным посевом на чашки Петри на среду Чапека и выращиванием при 25 °С.

Оценка фунгицидного действия рекомбинантных интерферонов

Исследование фунгицидной активности проводили на препаратах рекомбинантных интерферонов альфа-2б, полученных биосинтезом в *Pichia pastoris* – как аутентичного интерферона (рИФН), так и его химерной формы с аполипопротеином А-I (рИФН-АI) [13]. Первоначально проводили раститровку концентраций рИФН для выяснения рабочего диапазона его фунгицидной активности. Фунгицидное действие рекомбинантных интерферонов против выделенных патогенов изучали с использованием методики агаровых блоков. В питательную среду Чапека вносили рИФН в концентрациях 1,5, 15 и 150 нг/мл и разливали в чашки Петри. Предварительно готовили чашки с *A. alternata* и *F. oxysporum*, доращивая до состояния полного покрытия мицелием гриба поверхности агара. На одинаковом расстоянии от центра колонии по окружности вырезали кусочки мицелия размером 1×1 см² и помещали в центр каждой чашки (опытных и контрольных образцов). Все патогены оценивали в пяти повторях. Фунгицидное действие интерферонов оценивали по величине диаметра колонии гриба в сравнении с контролем (среда Чапека без цитокина). Выбранную рабочую концентрацию рИФН использовали далее для оценки фунгицидной активности химерного цитокина в отношении *A. alternata*, *F. oxysporum*, *Aspergillus* spp. и *Penicillium* spp. В качестве положительного контроля использовали коммерческий препарат ИФН альфа-2б «Альтевир» («Фармстандарт», РФ) (далее – ИФН). Учет проводили на 2-е, 4-е, 7-е и 10-е сутки. Фунгицидное действие препаратов оценивали по величине диаметра колонии и количеству колоний. На 10-е сутки выполняли микроскопирование стандартно окрашенных метиленовым синим фитопатогенных грибов (Axio Lab.A1, Zeiss AG, Германия), оценивая состояние мицелия и конидий. На

10-е сутки пересеивали спорообразующие грибы из контрольных и опытных чашек на среды без добавок цитокинов. Подсчитывали количество новых колоний.

При выполнении статистической обработки полученных результатов определяли значения медианы, первого и третьего квартилей (Me [Q1; Q3]). Достоверность различий с контролем вычисляли с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни и считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Оценка цитотоксичности препаратов интерферона на клетках Vero

Исследование цитотоксичности рекомбинантных ИФН проводили в сравнении с препаратом «Альтевир». Клетки Vero культивировали в 48-луночных планшетах до монослойной культуры, вносили цитокины в концентрациях 1, 3, 6, 9 и 27 мкг/мл и культивировали в течение 24 ч. Клетки с планшета снимали TrypLE, ресуспендировали в 100 мкл фосфатно-солевого буфера и подсчитывали общее количество в каждой лунке с использованием проточного цитометра CytoFlex S100 (Beckman Coulter, США). Анализ проводили в трех повторях. Данные выражали в виде среднего арифметического и ошибки среднего ($M \pm m$).

Результаты и их обсуждение

Фунгицидное действие

На 5-е сутки прединкубации патогенных грибов *F. oxysporum* и *A. alternata* с рИФН его ингибирующее действие наблюдалось при концентрациях 150 и 15 нг/мл (рис. 1). В дальнейшем для анализа влияния фунгицидной активности рИФН-АI использовали дозу 15 нг/мл – меньшую из концентраций, оказывающих значимый эффект. В качестве положительного контроля использовали ИФН.

На 2-е сутки прединкубации *A. alternata* с 15 нг/мл рИФН-АI происходило сокращение площади мицелия по сравнению с контролем, однако диаметр колонии не изменился. На 4-е сутки инкубации с ИФН диаметр колонии составил 2,61 [2,5; 2,73] мм и имел статистически значимое отличие от контроля – 2,95 [2,78; 3,2] мм и рИФН-АI – 2,93 [2,9; 3,03] мм. Химерная форма незначительно замедляла рост колонии, что видно на рис. 2, однако существенно ингибировала спорообразование. Для полного ингибирования требуется, видимо, не только повышение дозы цитокина до 150 нг/мл, но и, возможно, комбинация с препаратами, замедляющими и ингибирующими рост колоний. Цитокины, особенно рИФН-АI, на 7-е сутки роста существенно угнетали репродуктивную эффективность гриба: если в контроле ко-

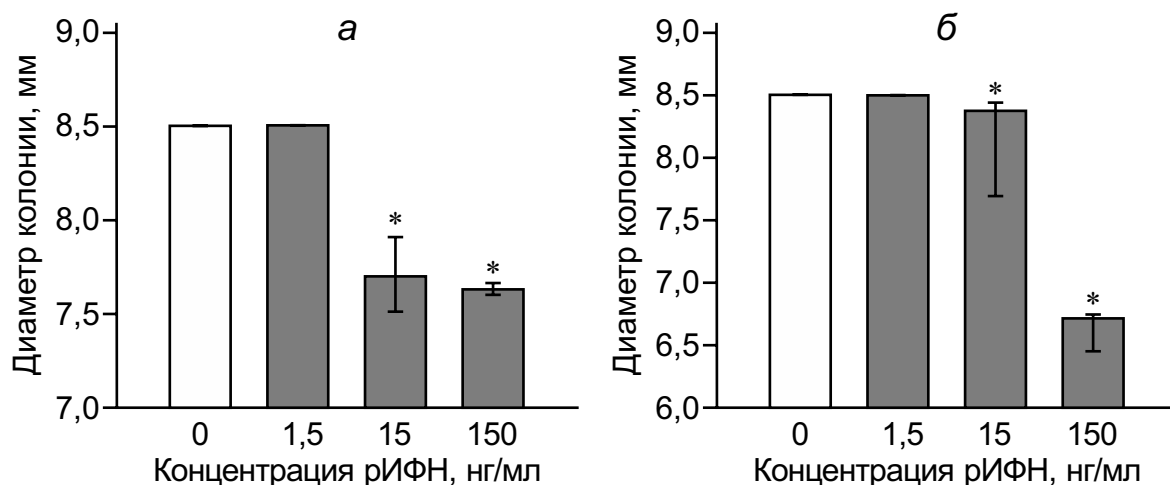


Рис. 1. Диаметр колоний грибов *A. alternata* (а) и *F. oxysporum* (б) на 5-е сутки роста; * – отличие от величины показателя группы контроля статистически значимо при $p < 0,05$

Fig. 1. Diameter of colonies of *A. alternata* (а) and *F. oxysporum* fungi (б) on the 5th day of growth; * $p < 0.05$ compared to control

личество колоний составляло 195,5 [177,2; 205,5], то в присутствии 15 нг/мл ИФН – 62,5 [58,0; 66,5], в присутствии 15 нг/мл рИФН-А1 – 24,0 [22,0; 26,5]. После 10 суток роста гриба на средах с цитокинами был произведен пересев гриба на среду, не содержащую добавок, для уточнения ингибирующего действия препаратов. Результаты микроскопирования грибов *A. alternata* также выявили фунгистатический эффект рИФН-А1: в опытных вариантах наблюдались разрушенные гифы мицелия, сниженное количество конидий и уменьшение размеров спор (см. рис. 2.).

При предынкубации *F. oxysporum* с исследуемыми цитокинами на 2-е сутки эксперимента диаметр колоний значительно уменьшался относительно контроля (3,4 [3,4; 3,5] мм) только в случае рИФН-А1 – 3,2 [3,2; 3,2] мм, $p < 0,05$; для рИФН соответствующее значение составило 3,6 [3,4; 3,6] мм, $p > 0,05$; на 4-е сутки достоверных различий по диаметру колоний для цитокинов, взятых в концентрации 15 нг/мл, не наблюдалось. На 7-е сутки мицелий заполнял весь объем чашки Петри в контрольных образцах; в образцах, содержащих цитокины, мицелий был частично редуцирован. Также в случае с рИФН-А1, взятым в концентрации 150 нг/мл, наблюдалась значительная редукция спорообразования *F. oxysporum* – на 87 % относительно контроля (соответственно 41,5 [32,75; 52,5] и 325 [301; 378,25] спор, $p < 0,05$; для рИФН – 279,5 [268,0; 288,8], $p > 0,05$). Пересев спор с образцов, растущих в присутствии 15 нг/мл цитокинов, несмотря на 10-кратное снижение их концентрации в питательной среде, вызвал ингибирование роста колоний гриба (рис. 3).

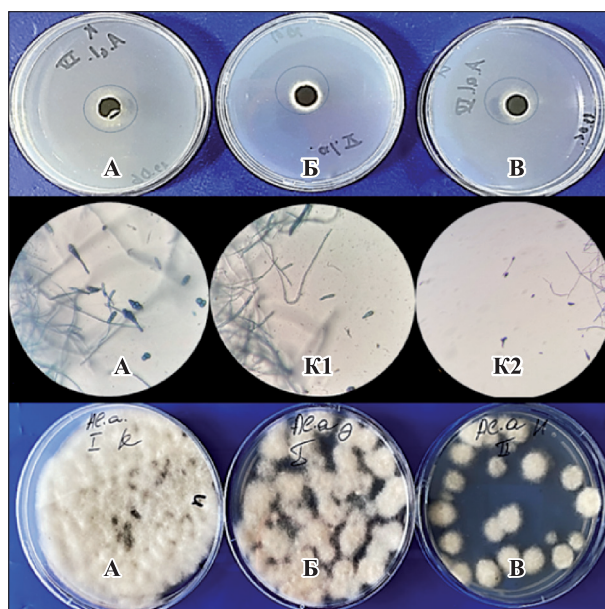


Рис. 2. Репрезентативные фотографии *A. alternata*: А – контроль, Б – ИФН, В – рИФН-А1; верхний ряд – рост в течение двух суток; средний ряд – мицелий и споры гриба в контроле и в присутствии 15 (K1) и 150 нг/мл рИФН-А1 (K2); нижний ряд – пересев 10-суточного гриба на среду, не содержащую добавок

Fig. 2. Representative photographs of *A. alternata*: A – control, Б – IFN, В – rIFN-A1; top row – growth over 2 days; middle row – mycelium and spores of the fungus in the control and in the presence of rIFN-A1 – K1 (15 ng/ml) and K2 (150 ng/ml); bottom row – reseeded of a 10-day-old fungus onto a medium without additives

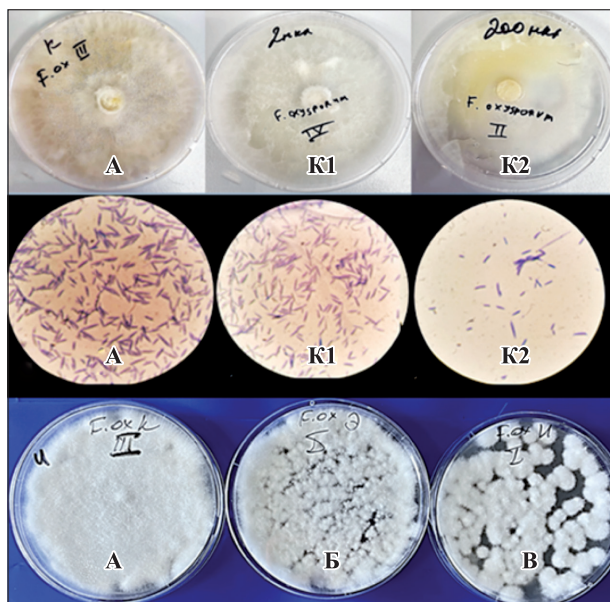


Рис. 3. Репрезентативные фотографии *F. oxysporum*: А – контроль, Б – ИФН, В – рИФН-АИ; К1 – 15 нг/мл рИФН-АИ, К2 – 150 нг/мл рИФН-АИ. Верхний ряд – рост в течение семи суток; средний ряд – споры (640×); нижний ряд – пересев 10-суточного гриба на среду, не содержащую добавок

Fig. 3. Representative photographs of *F. oxysporum*. А – control, Б – IFN, В – rIFN-AI; К1 – 15 ng/ml rIFN-AI, К2 – 150 ng/ml rIFN-AI. Top row – growth over 7 days; middle row – spores, (640x); bottom row – reseeded of a 10-day-old mushroom on a medium that does not contain additives

Фунгицидное действие в отношении *Penicillium* spp.

На 4-е и 7-е сутки прединкубации *Penicillium* с ИФН и рИФН-АИ количество колоний статистически значимо отличалось от контроля, соответственно 32,5 [25,8; 37,0], 23,5 [19,5; 27,5] и 48,5 [45,8; 52,0]; 23,5 [16,5; 32,0], 27,5 [15,0; 38,5], 48,0 [43,5; 59,0]; цитокины подавляют рост колоний *Penicillium*, как видно на рис. 4. Пересев спор на среду, не содержащую цитокинов, выявил существенную разницу в разрастании мицелия гриба. В контроле рост колонии происходил во всех направлениях, заполняя весь объем чашки; в присутствии ИФН образовалась одна сплошная тонкая пленка гриба, рИФН-АИ задерживал рост колоний, уменьшая как их количество, так и размер.

Фунгицидное действие в отношении *Aspergillus* spp.

ИФН и рИФН-АИ статистически значимо ингибировали рост колоний относительно контроля (рис. 5), на 7-е сутки их количество со-

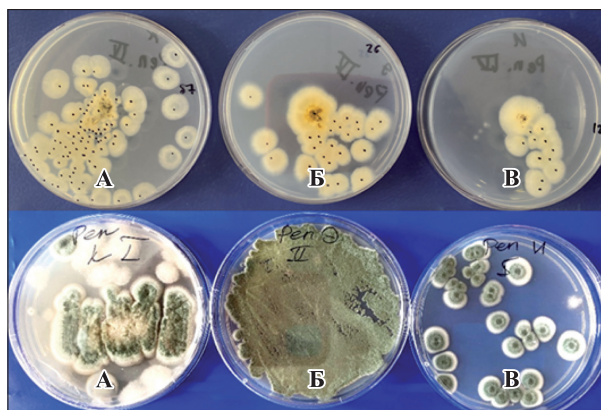


Рис. 4. Репрезентативные фотографии *Penicillium*: А – контроль, Б – ИФН, В – рИФН-АИ. Верхний ряд – рост в течение четырех суток; нижний ряд – пересев 10-суточного гриба на среду, не содержащую добавок

Fig. 4. Representative photographs of *Penicillium*. А – control, Б – IFN, В – rIFN-AI. Top row – growth over 4 days; bottom row – reseeded a 10-day-old mushroom onto a medium that does not contain additives

ставляло 314 [192,2; 352,5], 164,0 [113,0; 200,0] и 472,0 [399,0; 728,0] соответственно. При пересеве 10-суточного гриба в контроле наблюдалось полное и плотное заполнение чашки грибом, в присутствии ИФН и рИФН-АИ ИФН (15 нг/мл) количество колоний уменьшалось, в последнем случае – более выражено.

Известно, что препараты интерферонов наряду с высокой противовирусной активностью про-

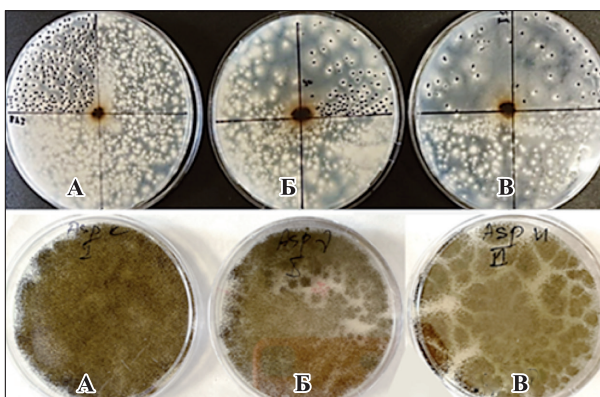


Рис. 5. Репрезентативные фотографии *Aspergillus*: А – контроль, Б – ИФН, В – рИФН-АИ. Верхний ряд – рост в течение семи суток; нижний ряд – пересев 10-суточного гриба на среду, не содержащую добавок

Fig. 5. Representative photographs of *Aspergillus*: А – control, Б – IFN, В – rIFN-AI. Top row – growth over 7 days; bottom row – reseeded of a 10-day-old fungus on a medium not containing additives

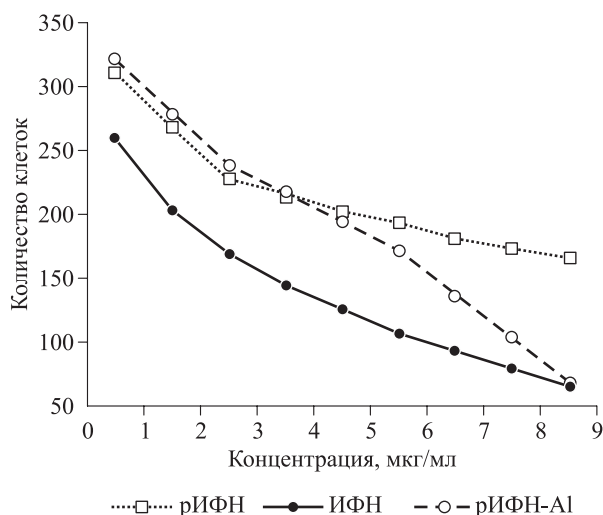


Рис. 6. Цитотоксический эффект рекомбинантных интерферонов на клетках Vero.

Fig. 6. Cytotoxic effect of recombinant interferons on Vero cells.

являют токсическое действие в отношении клеток млекопитающих (рис. 6). Анализ цитотоксичности полученных нами рекомбинантных интерферонов показал, что она проявлялась уже начиная с 1 мкг/мл; 50%-я ингибирующая концентрация для рИФН составила $7,6 \pm 0,45$ мкг/мл, для ИФН — $2,6 \pm 0,4$ мкг/мл, для рИФН-А1 — $5,8 \pm 0,45$ мкг/мл.

Обсуждение

Впервые установлено прямое фунгистатическое действие интерферонов I типа на спорообразующие грибы *A. alternate*, *F. oxysporum*, *Penicillium*, *Aspergillus*, проявленное в ингибировании разрастания мицелия и нарушении спорообразования. Все эти патогенные грибы являются сильными аллергенами и представляют серьезную опасность при наличии фона иммунодефицита хозяина. В случае *A. alternate* и *Penicillium* концентрация рИФН-А1 15 нг/мл позволяет достичь ингибирование спорообразования до 87 %, для получения аналогичного результата в отношении грибов *F. oxysporum* и *Aspergillus* требовалось 10-кратное превышение концентрации химерного цитокина (150 нг/мл).

В последнее время появляется все больше данных об участии интерферонов I типа в противогрибковом иммунитете. Полиморфизмы генов, связанных с ИФН-I, ассоциированы с повышенной предрасположенностью к кандидозам [14] и аспергиллезу [15]. Обнаружено, что секреция ИФН-I зависит от опосредованного дектином-1 распознавания β -глюкана клеточной стенки *A. fumigatus* [10]. От функционирования

β -глюкансинтазы зависит целостность клеточной стенки грибов, фермент широко распространен среди грибов родов *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus* и *Pneumocystis* и является мишенью широко назначаемых противогрибковых препаратов, таких как эхинокандины, угнетающие синтез клеточной стенки гриба путем ингибирования данного фермента [16]. Блокирование β -глюкансинтазы приводит к отрицательной обратной связи, вызывая остановку клеточного цикла. Возможно, что химерная форма интерферона, ингибируя спорообразование, нарушает целостность клеточной стенки гриба. Поскольку естественным свойством апо А-I является способность связывания белков и липидов [17, 18], он может взаимодействовать со сфинголипидами клеточной стенки гриба, которые участвуют в устойчивости гриба против фунгицидных препаратов, а также модулируют иммунный ответ хозяина [19]. Грибковые сфинголипиды связаны с различными липидными микродоменами [20]. Можно предположить, что молекулы химерной формы ИФН с апо А-I, взаимодействуя с мембраной клетки патогенного гриба, вызывают изменения в липидных рафтах, тем самым угнетая его защитные силы. Противогрибковые препараты обладают прямыми фунгицидными или фунгистатическими свойствами, а эффект всех видов интерферонов рассматривают через взаимодействие с клетками иммунной системы хозяина [21, 22]. В данной работе показано значительное прямое влияние химерной формы ИФН на спорообразование четырех исследованных грибов, при этом стоит отметить, что 50%-я токсичность для эукариотических клеток достигается при ее концентрации 5,8 мкг/мл. Таким образом, токсичные концентрации цитокинов для грибных патогенов значительно меньше концентраций, токсичных для клеток млекопитающих, что позволяет рассматривать интерфероны I типа и рИФН-А1 в качестве адъювантных препаратов в сочетании с типичными противогрибковыми препаратами для лечения заболеваний, вызванных этими патогенами.

Заключение

Впервые показано, что интерфероны I типа оказывают прямое ингибирующее влияние на грибы, воздействуя большей частью на стадию спорообразования, при этом химерная форма цитокина проявляет значительно более выраженное фунгистатическое воздействие и, вероятно, может применяться в качестве адъювантной терапии микозов.

Список литературы / References

1. Bongomin F., Gago S., Oladele R.O., Denning D.W. Global and multi-national prevalence of fungal diseases-estimate precision. *J. Fungi (Basel)*. 2017;3(4):57. doi: 10.3390/jof3040057
2. Celakovská J., Josef B., Ettler K., Vaneckova J., Ettlerova K., Jan K. Sensitization to fungi in atopic dermatitis patients 14 year and older – Association with other atopic diseases and parameters. *Indian J. Dermatol.* 2018;63(5):391–398. doi: 10.4103/ijid.IJD_493_17
3. Limon J.J., Skalski J.H., Underhill D.M. Commensal fungi in health and disease. *Cell Host Microbe*. 2018;22(2):156–165. doi: 10.1016/j.chom.2017.07.002
4. Chabi M.L., Goracci A., Roche N., Paugam A., Lupo A., Revel M.P. Pulmonary aspergillosis. *Diagn. Interv. Imaging*. 2015;96(5):435–442. doi: 10.1016/j.diii.2015.01.005
5. Abel-Fernández E., Martínez M.J., Galán T., Pineda F. Going over fungal allergy: alternaria alternata and its allergens. *J. Fungi (Basel)*. 2023;9(5):582. doi: 10.3390/jof9050582
6. Nucci M., Anaissie E. Cutaneous infection by *Fusarium* species in healthy and immunocompromised hosts: implications for diagnosis and management. *Clin. Infect. Dis.* 2002;35(8):909–920. doi: 10.1086/342328
7. Roemer T., Krysan D.J. Antifungal drug development: challenges, unmet clinical needs, and new approaches. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2014;4(5):a019703. doi: 10.1101/cshperspect.a019703
8. Sam Q.H., Yew W.S., Seneviratne C.J., Chang M.W., Chai L.Y.A. Immunomodulation as therapy for fungal infection: Are we closer? *Front. Microbiol.* 2018;9:1612. doi: 10.3389/fmicb.2018.01612
9. Assendorp E.L., Gresnigt M.S., Sprenkel EG.G., Meis J.F., Dors N., van der Linden J.W.M., Henriët S.S.V. Adjunctive interferon- γ immunotherapy in a pediatric case of *Aspergillus terreus* infection. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2018;7(10):1915–1922. doi: 10.1007/s10096-018-3325-4
10. Dutta O., Espinosa V., Wang K., Avina S., Rivera A. Dectin-1 promotes type I and III interferon expression to support optimal antifungal immunity in the lung. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2020;10:321. doi: 10.3389/fcimb.2020.00321
11. Li T., Liu Z., Zhang X., Chen X., Wang S. Therapeutic effectiveness of type I interferon in vulvovaginal candidiasis. *Microb. Pathog.* 2019;134:103562. doi: 10.1016/j.micpath.2019.103562
12. Масленникова В.С., Цветкова В.П., Бедарева Е.В., Калмыкова Г.В., Дубовский И.М. Ростостимулирующие, антиоксидантные и фунгицидные свойства эндофитных бактерий *Bacillus thuringiensis* на картофеле при заражении ризоктониозом. *Достиж. науки и техн. АПК*. 2022;36(7):49–55. doi: 10.53859/02352451_2022_36_7_49
13. Масленникова В.С., Тсвetskova В.П., Бедарева Е.В., Калмыкова Г.В., Дубовский И.М. Growth-promoting, antioxidant, and fungicidal properties of endophytic bacteria *Bacillus thuringiensis* on potatoes infected with rhizoctonia root and stem rot. *Dostizheniya nauki i tekhniki APK = Achievements of Science and Technology of AIC*. 2022;36(7):49–55. [In Russian]. doi: 10.53859/02352451_2022_36_7_49
14. Беклемишев А.Б., Пыхтина М.Б. Рекомбинантная плазмидная ДНК, кодирующая химерный интерферон alpha-2b, рекомбинантный штамм дрожжей *P. pastoris* X33 – продуцент химерного интерферона alpha-2b и способ получения указанного белка. Пат. 2764787 РФ; опубл. 21.01.2022.
15. Beklemishev A.B., Pykhtina M.B. Recombinant plasmid DNA encoding chimeric interferon alpha2b, recombinant yeast strain *P. pastoris* X33 – producer of chimeric interferon alpha2b and a method for producing the specified protein. Patent 2764787 RF; published 01.21.2022. [In Russian]
16. Smeekens S.P., Ng A., Kumar V., Johnson M.D., Plantinga T.S., van Diemen C., Arts P., Verwiel E.T.P., Gresnigt M.S., Fransen K., ... Xavier R.J. Functional genomics identifies type I interferon pathway as central for host defense against *Candida albicans*. *Nat. Commun.* 2013;4:1342. doi: 10.1038/ncomms2343
17. Wang X., Cunha C., Grau M.S., Robertson S.J., Lacerda J.F., Campos A.Jr, Lagrou K., Maertens J., Best S.M., Carvalho A., Obar J.J. MAVS expression in alveolar macrophages is essential for host resistance against *Aspergillus fumigatus*. *J. Immunol.* 2022;209(2):346–353. doi: 10.4049/jimmunol.2100759
18. Liu J., Balasubramanian M.K. 1,3-beta-Glucan synthase: a useful target for antifungal drugs. *Curr. Drug Targets. Infect. Disord.* 2001;1(2):159–169. doi: 10.2174/1568005014606107
19. Marcel Y.L., Kiss R.S. Structure-function relationships of apolipoprotein A-I: a flexible protein with dynamic lipid associations. *Curr. Opin. Lipidol.* 2003;14(2):151–157. doi: 10.1097/00041433-200304000-00006
20. Kuai R., Li D., Chen Y.E., Schwendeman A. High-density lipoproteins: nature's multifunctional nanoparticles. *ACS Nano*. 2016;10(3):3015–3041. doi: 10.1021/acsnano.5b07522
21. Guimarães L.L., Toledo M.S., Ferreira F.A., Straus A.H., Takahashi H.K. Structural diversity and biological significance of glycosphingolipids in pathogenic and opportunistic fungi. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2014;4:138. doi: 10.3389/fcimb.2014.00138
22. Malinsky J., Opekarová M., Grossmann G., Tanner W. Membrane microdomains, rafts, and detergent-resistant membranes in plants and fungi. *Annu. Rev. Plant Biol.* 2013;64:501–529. doi: 10.1146/annurev-arplant-050312-120103
23. Schnepf D., Staeheli P. License to kill: IFN- λ regulates antifungal activity of neutrophils. *Sci. Immunol.* 2017;2(17):eaap9614. doi: 10.1126/sciimmunol.aap9614

22. Gil-Lamaignere C., Winn R.M., Simitsopoulou M., Maloukou A., Walsh T.J., Roilides E. Interferon gamma and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor augment the antifungal activity of human polymorphonuclear leukocytes against *Scedosporium* spp.: comparison with *Aspergillus* spp. *Med. Mycol.* 2005;43(3):253–260. doi: 10.1080/13693780412331271072

Информация об авторах:

Масленникова Владислава Сергеевна, ORCID: 0000-0003-4564-6780, e-mail: vladislava.maslennikova@mail.ru
Мирошниченко Светлана Михайловна, ORCID: 0000-0002-6740-8241, e-mail: svmiro@yandex.ru
Шелихова Евгения Владиславовна, ORCID: 0000-0003-1757-8303, e-mail: shelikhova.ev@yandex.ru
Табанюхов Кирилл Александрович, ORCID: 0000-0002-0569-6532, e-mail: tabanyuhov93@mail.ru
Деулин Илья Юрьевич, ORCID: 0000-0001-9470-4153, e-mail: diy@frcftm.ru
Пыхтина Мария Борисовна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-7808-9274, e-mail: pykhtina_maria@mail.ru

Information about the authors:

Vladislava S. Maslennikova, ORCID: 0000-0003-4564-6780, e-mail: vladislava.maslennikova@mail.ru
Svetlana M. Miroshnichenko, ORCID: 0000-0002-6740-8241, e-mail: svmiro@yandex.ru.
Evgeniya V. Shelikhova, ORCID: 0000-0003-1757-8303, e-mail: shelikhova.ev@yandex.ru
Kirill A. Tabanyukhov, ORCID: 0000-0002-0569-6532, e-mail: tabanyuhov93@mail.ru
Ilya Yu. Deulin, ORCID: 0000-0001-9470-4153, e-mail: diy@frcftm.ru
Mariya B. Pykhtina, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-7808-9274, e-mail: pykhtina_maria@mail.ru

Поступила в редакцию 05.10.2023

После доработки 18.10.2023

После повторной доработки 01.11.2023

Принята к публикации 01.11.2023

Received 05.10.2023

Revision received 18.10.2023

Second revision received 01.11.2023

Accepted 01.11.2023