

УДК 616.311-002.258-071

DOI:10.14427/jipai.2024.1.6

## Активация CD4+CD25+CD45+ Т-лимфоцитов *Candida albicans in vitro* у пациентов при лейкоплакии, ассоциированной с кандидозным стоматитом

Н.А. Карпук<sup>1</sup>, С.П. Рубникович<sup>2</sup>, О.В. Ищенко<sup>1</sup><sup>1</sup> Витебский государственный медицинский университет, Витебск<sup>2</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск

### Activation of CD4+CD25+CD45+ T-lymphocytes by *Candida albicans in vitro* in patients with leukoplakia associated with candidal stomatitis

N.A. Karpuk<sup>1</sup>, S.P. Rubnikovich<sup>2</sup>, A.U. Ishchanka<sup>1</sup><sup>1</sup> Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus<sup>2</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

#### Аннотация

Механизмы и закономерности активации Т-лимфоцитов в ответ на воздействие *Candida albicans* в настоящее время изучены недостаточно. Поэтому изучение субпопуляций лимфоцитов, экспрессирующих маркеры CD4, CD25, CD45 на фоне предрака и рака слизистой оболочки полости рта, является весьма актуальным.

**Цель исследования** – изучить влияние *in vitro* *Candida albicans* на экспрессию CD4+CD25+CD45+ Т-лимфоцитов крови пациентов с кандидозным стоматитом с лейкоплакией и без.

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 93 пациента с кандидозным стоматитом (с лейкоплакией и без) в возрасте от 36 до 79 лет с хроническим и рецидивирующим течением кандидоза. В качестве групп сравнения в исследовании приняли участие 30 пациентов с лейкоплакией без кандидозного стоматита в возрасте от 38 до 71 года. Контрольную группу составили 30 пациентов в возрасте от 34 до 75 лет без кандидозного стоматита и лейкоплакии. Лейкоциты пациентов периферической крови инкубировали 24 ч при 37°C с 2,5 мкл *Candida albicans* (опытная проба) и с 2,5 мкл забуференного физиологического раствора (контрольная проба). Затем клетки фенотипировали CD4+CD25+CD45+ моноклональными антителами.

**Выводы.** В контрольной пробе экспрессия CD25 была выше в группах пациентов с кандидозом (с лейкоплакией и без). На лимфоцитах пациентов в опытной пробе повышалась экспрессия маркеров активации – CD25+. Активированных Т-лимфоцитов становилось больше в ответ на стимуляцию грибами рода *Candida albicans* ( $p < 0,05$ ) по сравнению с лимфоцитами контрольной пробы. Основной прирост наблюдали в группе пациентов с лейкоплакией, кандидозным стоматитом и дисплазией эндотелия, в ней же определяли Treg лимфоциты. Эти

#### Summary

The mechanisms and patterns of T-lymphocyte activation in response to the effects of *Candida albicans* are currently insufficiently studied. Therefore, the study of lymphocytes expressing CD4, CD25, CD45 against the background of precancer and cancer of the oral mucosa is very relevant.

**The purpose of the study** was to study the *in vitro* effect of *Candida albicans* on the expression of CD4+CD25+CD45+ T-lymphocytes in the blood of patients with candidal stomatitis with and without leukoplakia.

**Material and methods.** The study involved 93 patients with candidal stomatitis (with and without leukoplakia) aged from 36 to 79 years with chronic and recurrent candidiasis. 30 patients with leukoplakia without candidal stomatitis aged from 38 to 71 years old. The control group consisted of 30 patients aged from 34 to 75 years without candidal stomatitis and leukoplakia. Leukocytes from peripheral blood patients were incubated for 24 hours at 37°C with 2.5 µl of *Candida albicans* (experimental sample) and with 2.5 µl of buffered saline (control sample). The cells were then phenotyped with CD4+CD25+CD45+ monoclonal antibodies.

**Conclusions.** In the control sample, CD25 expression was higher in the groups of patients with candidiasis (with and without leukoplakia). The expression of activation markers – CD25+ – increased on patient lymphocytes in the experimental sample. There were more activated T lymphocytes in response to stimulation by fungi of the genus *Candida albicans* ( $p < 0.05$ ), compared to lymphocytes in the control sample. The main increase was observed in the group of patients with leukoplakia, candidal stomatitis and endothelial dysplasia, in which Treg lymphocytes were determined. These data confirm the presence of a pronounced response of CD4+ T lymphocytes to fungi of the genus *Candida albicans* in patients with candidal stomatitis.

данные подтверждают наличие выраженного ответа CD4+ Т-лимфоцитов на грибы рода *Candida albicans* у пациентов с кандидозным стоматитом.

### **Ключевые слова**

Слизистая оболочка ротовой полости, кандидоз, лейкоплакия, дисплазия, активированные Т-лимфоциты, *Candida albicans*.

### **Введение**

Выявление пациентов с высоким риском злокачественной трансформации (ЗТ) эпителия слизистой оболочки рта (СОР) на ранней стадии является актуальным и наилучшим способом снижения заболеваемости плоскоклеточным раком СОР (ПРСОР) [1].

Постоянное взаимодействие микро и макроорганизма порождает различные феномены. На основании принципов реагирования системы на повреждения (damage-response framework DRF) Casadevall A. с соавторами определяют организм как объект, в котором находится связанный с ним микробиом/микробиота, и который взаимодействует с микробами так, что результат приводит к ущербу, выгоде или безразличию, что приводит к состояниям симбиоза, колонизации, комменсализма, латентного состояния и болезни [2].

Потенциальная роль дрожжей в онкогенных процессах в полости рта остаётся предметом многочисленных дискуссий, хотя экспериментально роли грибов рода *Candida* в развитии ЗТ эпителия СОР доказаны, в степени, сопоставимой с канцерогенными веществами. В некоторых случаях существует значительная связь между кандидозом и нарастающей степенью дисплазии СОР, а также между плоскоклеточным раком полости рта [3].

Дрожжеподобные грибки вида *Candida albicans* уникально адаптированы к своему человеческому организму. Они могут существовать либо как комменсалы, колонизируя различные анатомические участки, не причиняя заметного ущерба, либо как патогены, способные вызывать широкий спектр заболеваний от поражения слизистых оболочек до инвазивных системных инфекций, которые приводят к различным уровням микробно-опосредованного и/или опосредованного макроорганизмом повреждения [4–6]. Способность грибов рода *Candida* продуцировать гидролитические (лизуют клеточную мембрану) и адгезивные ферменты (фосфолипаза, липаза, секретируемые аспартилпротеазы) определяет соматические мутации, которые могут способствовать ЗТ эпителия СОР [7].

### **Keywords**

Oral mucosa, candidiasis, leukoplakia, dysplasia, activated T lymphocytes, *Candida albicans*.

Показано, что грибы рода *Candida* от пациентов с ПРСОР продуцируют больше факторов вирулентности, чем от пациентов без рака. Протеазы *Candida* могут активировать латентную матричную металлопротеазу proMMP-8 и способствовать разрушению тканей [8].

Установлена корреляция между кандидозным стоматитом и тяжестью эпителиальной дисплазии СОР [9]. Однако не определено, является ли колонизация грибами рода *Candida* следствием изменений эпителия полости рта или предшествует им.

Грибы рода *Candida* от пациентов с ПРСОР обладают большей способностью образовывать биоплёнку, продуцируют больше канцерогенного ацетальдегида и обладают более высокой метаболической активностью, чем у пациентов без ПРСОР [10].

Было показано, что *Candida albicans* продуцирует канцерогены, включая нитрозамины, которые могут активировать протоонкогены, вызывающие ЗТ. Кроме того, кандидозные протеазы в сочетании с протеазами дисбиотических периодонтопатогенов могут активировать проматриксные металлопротеазы клеток-хозяев в каскадах разрушения тканей, способствуя ЗТ [11].

Грибы рода *Candida* могут продуцировать мутагенные уровни ацетальдегидов и протеаз, разрушающих ткани. Курение и злоупотребление алкоголем могут способствовать усилению метаболизма ацетальдегида грибами рода *Candida* [12].

При определённых условиях *Candida* может выступать в роли антигена и вызывать аллергию и гиперчувствительность.

Как в клиническом, так и в гистопатологическом отношении есть место для обсуждения кандидоза по сравнению с лейкоплакией СОР (ЛСОР), связанной с *Candida*. Если такие поражения исчезают после противогрибкового лечения в течение произвольно выбранного периода 4-8 недель, то нет оснований называть дальше данные изменения лейкоплакией. Тем не менее, в случае дальнейшего существования процесса следует рассматривать диагноз *Candida*-ассоциированной ЛСОР [13].

В норме система иммунитета реагирует на антигены, что зависит от наличия, количественного содержания и функциональной активности клеток. В результате взаимодействия с антигенами в лимфоидных органах образуются субпопуляции эффекторных Т- и В-лимфоцитов, которые длительно сохраняются в организме человека и осуществляют реагирование на антигены при их повторном поступлении.

Специфическая диагностика кандидозного стоматита по обнаружению в крови IgA, IgM, IgG-антител к *Candida albicans* методом иммуноферментного анализа является достаточно распространённой, но выявляет только гуморальный тип реагирования, однако известно, что в патогенезе кандидозного стоматита ведущая роль принадлежит Т-лимфоцитам [14].

Т-хелперы 1 типа продуцируют IL-2 и INF-γ и отвечают в основном за Т-клеточную сенсибилизацию и развитие клеточных реакций. Несмотря на то, что последствия иммунного ответа и воспаления у пациентов с участием Т-хелперов 2 типа хорошо описаны, врождённые реакции, которые способствуют их развитию, включая природу антигенпредставляющих клеток, участвующих в иницировании и поддержании дифференцировки Т-лимфоцитов, остаются менее определёнными.

Субпопуляции CD4+ регуляторных Т-клеток: натуральные Т-клетки и индуцированные Т-клетки, экспрессирующие α-цепь рецептора интерлейкина-2 (CD25). Эти Т-клетки рассматриваются как иммунорегуляторные клетки, способные к супрессии Th1 и Th2-лимфоцитов.

Механизмы и закономерности активации Т-лимфоцитов в ответ на воздействие *Candida albicans* в настоящее время изучены недостаточ-

но. Поэтому изучение субпопуляций лимфоцитов, экспрессирующих маркеры CD4, CD25, CD45 на фоне предрака и рака СОР, является весьма актуальным.

**Цель исследования** – изучить влияние *in vitro Candida albicans* на экспрессию CD4+CD25+CD45+ Т-лимфоцитов крови пациентов с кандидозным стоматитом с лейкоплакией и без.

## Материалы и методы

### Дизайн исследования

Проведено одноцентровое проспективное когортное открытое контролируемое исследование. Набор участников исследования проводился на кафедре общей и ортопедической стоматологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета.

В исследовании приняли участие 93 пациента с кандидозным стоматитом (с лейкоплакией и без) в возрасте от 36 до 79 лет с хроническим и рецидивирующим течением кандидоза или отсутствием эффекта от лечения острого кандидоза с полученным количеством грибов рода *Candida* в титрах более 10<sup>3</sup> КОЕ/мл [11.01.2023 № 4 Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с кандидозным стоматитом»]. В качестве группы сравнения в исследовании приняли участие 30 пациентов с лейкоплакией без кандидозного стоматита в возрасте от 38 до 71 года. Контрольную группу составили 30 пациентов в возрасте от 34 до 75 лет без кандидозного стоматита и лейкоплакии (таблица 1). Пациентов включали в исследование после получения информированного согласия.

**Таблица 1. Распределение пациентов по группам**

Группы пациентов	Возраст	Пол, м/ж	История курения		
			никогда	бывший курильщик	курающий в настоящее время
Лейкоплакия с кандидозным стоматитом и дисплазией эпителия, n=32	54 [44;69]	18/14	8	7	17
Лейкоплакия с кандидозным стоматитом без дисплазии эпителия, n=31	52 [41;71]	16/15	7	6	19
Лейкоплакия без кандидозного стоматита, n=30	48 [38;66]	17/13	7	5	18
Кандидозный стоматит, n=30	48 [42;67]	15/15	7	8	15
Здоровые лица, n=30	51 [40;67]	16/14	11	6	13

### Методика теста

Подготовка *Candida albicans* к постановке теста. Для исследования использовали суспензию клеток  $5 \times 10^7$  кл/мл *Candida albicans*, которую предварительно культивировали 24 ч на скошенном агаре с глюкозой.

**Активация CD4+CD25+ Т-лимфоцитов *Candida albicans in vitro*.** Периферическую кровь из локтевой вены (2 мл) забирали утром натощак в стерильную пробирку с гепарином (20 ед/мл). Из этой пробирки по 100 мл крови вносили в 2 пробирки (опыт, контроль) с питательной средой. Далее в опытную пробу добавляли 2,5 мкл *Candida albicans*, в контрольную – 2,5 мкл забуференного физиологического раствора (ЗФР), и образцы культивировали в термостате 24 ч при 37°C.

**Учёт результатов.** После суточной культивации в пробирки добавляли раствор моноклональных антител к CD45CD4CD25 (2,5 мкл). И проводили пробоподготовку согласно инструкции производителя моноклональных антител (Beckman Coulter). Для учёта результатов использовали проточный цитофлуориметр с программным обеспечением СХР («Becton Dickinson», США). Общее количество двойных позитивных событий CD4+CD25+ оценивали как CD4+CD25total. Выделение региона «ярко светящихся» CD4+CD25bright Т-регуляторных лимфоцитов (Treg) осуществляли, используя логическое ограничение региона – выше  $10^2$  log интенсивности флуоресценции (рисунок 1), всю оставшуюся популяцию CD4+CD25+ лимфоцитов расценивали как «менее яркие» – CD4+CD25dim Т-активированные клетки [15,16].

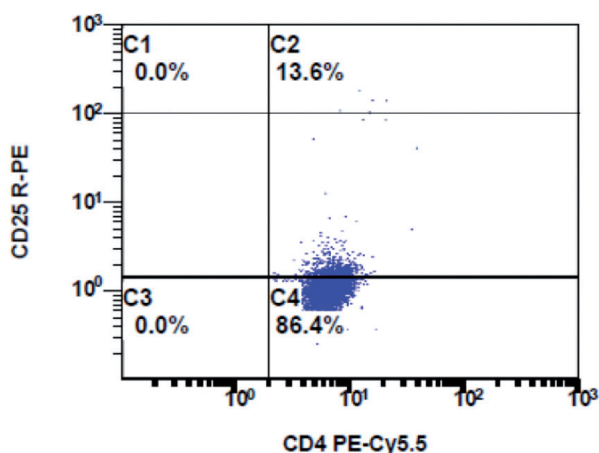


Рис. 1. Цитофлюорограмма в формате дот-плот, иллюстрирующая анализ CD4+CD25+ клеток и логическое ограничение региона CD4+CD25bright

**Статистический анализ** результатов проведён с использованием компьютерных программ Statistica 10.0, Microsoft Office Excel 2020. Применяли непараметрические методы анализа. Значение показателей представлены в виде Me(25%;75%) – медиана и величины интерквартильного размаха. При сравнении зависимых двух групп использовали критерий Вилкоксона, независимых 3 и более групп – Крускала-Уоллиса. При выявлении статистически значимых отличий проводили попарное сравнение методом Ньюмена-Кейлса. Диагностическую значимость теста оценивали ROC-анализом. Значения  $p < 0,05$  считали статистически значимыми.

### Результаты

При определении CD4+CD25+CD45+ Т-лимфоцитов в контрольной пробе минимальные значения были выявлены в группе здоровых лиц (З): 1,7(0,6;1,9)% CD4+CD25+ клеток, максимальные – в группе лейкоплакии с кандидозным стоматитом и дисплазией эпителия (ЛКД): 4,1(2,9;7,9)% (таблица 1). Различия выявлены между группой ЛКД и всеми исследуемыми группами. Группы лейкоплакии с кандидозным стоматитом без дисплазии эпителия (ЛК) и кандидозного стоматита (К) различались со здоровыми лицами (З) ( $p < 0,05$ ) и не различались между собой. Группа лейкоплакии без кандидозного стоматита (Л) не имела различий с группой здоровых лиц.

В опытной пробе с *Candida albicans* у пациентов с ЛКД, Л и К процент Т-лимфоцитов, экспрессирующих маркеры CD4+CD25+, был выше, чем контрольным ЗФР (таблица 2, рисунок 2). Причём в группе ЛКД наблюдаемое превышение произо-

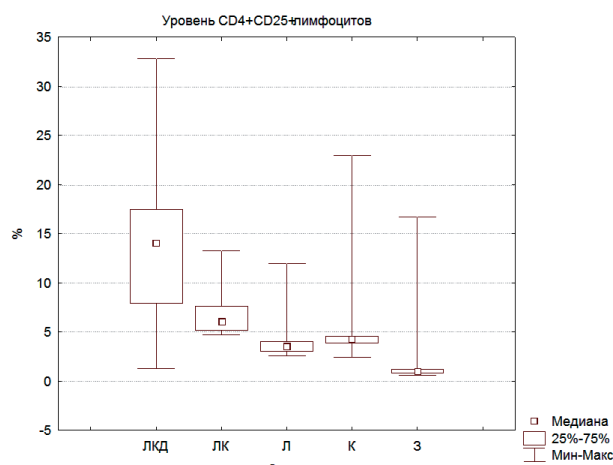


Рис. 2. Уровень CD4+CD25+ лимфоцитов у пациентов после стимуляции *Candida albicans in vitro*

шло за счёт как CD4+CD25dim (12,7(7,6;14,1)%, так и CD4+CD25bright (1,1(0;2,5)) Treg лимфоцитов (p<0,05). В других группах Treg лимфоциты не определялись. У здоровых лиц и в группе Л (без кандидозного стоматита) процент CD4+CD25+ Т-лимфоцитов не различался в опытной и контрольной пробах.

### Диагностическая значимость теста

По результатам тестов рассчитывали оптимальный порог процента прироста CD4+CD25+CD45+ Т-лимфоцитов (разница между опытной и контрольной пробами) при оптимальных значениях чувствительности (Se) и специфичности (Sp). Таким образом, реакция считалась положительной (диагностировали наличие кандидозного стоматита), если выявляли в опытной пробе прирост CD4+CD25+CD45+ Т-лимфоцитов более чем на 23% по сравнению с контрольной пробой. Наилучшее соотношение чувствительности и специфичности наблюдалось при AUC 0,93 (таблица 3, рисунок 3). Данный параметр указывал на высокую диагностическую значимость этого лабораторного теста.

### Обсуждение результатов

Модели, описывающие взаимодействие микро- и макроорганизма (хозяина), динамически изменялись.

Долгое время доминировала микробная теория, в которой определённые микробы являются причиной конкретных заболеваний. Такое доказательство причинной связи для ряда микробов и болезней вскоре привело к появлению обобщённой концепции, в которой болезнетворные микробы фундаментально отличаются от микробов, которые не вызывают болезней. Эта концепция привела к быстрому развитию области медицинской микробиологии и медицинской специальности инфекционных заболеваний, а также к исследовательским усилиям по выявлению микробных характеристик, которые привели к заболеванию. Представление о том, что вирулентность является уникальным свойством микробов, сохранялось на протяжении большей части 20-го века.

Однако к 1990-м годам стало ясно, что невозможно выявить микробные факторы, определяющие способность многих, если не большинства, микроорганизмов вызывать заболевания.

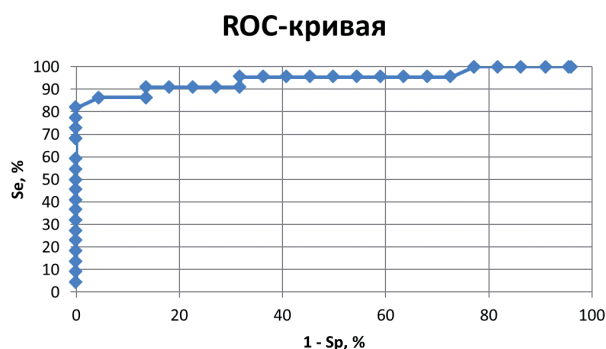
**Таблица 2. Влияние *Candida albicans* на процент CD4+CD25+CD45+ Т-лимфоцитов (Me(25%;75%))**

Группы пациентов	CD4+CD25total Т-лимфоциты, %		Различия между пробами*
	Контрольная проба	Опытная проба ( <i>Candida albicans</i> )	
Лейкоплакия с кандидозным стоматитом и дисплазией эпителия, n=32	4,1(2,9;7,9)	13,9(7,9;17,5)	p=0,002
Лейкоплакия с кандидозным стоматитом без дисплазии эпителия, n=31	2,9(0,9;7,6)	6,9(5,2;7,6)	p=0,014
Кандидозный стоматит, n=30	3,1(1,9;6,6)	6,6(3,9;4,6)	p=0,023
Лейкоплакия без кандидозного стоматита, n=30	1,9(0,4;7,1)	3,6(0,2;9,6)	p=0,173
Здоровые лица, n=30	1,7(0,6;1,9)	2,6(0,8;1,2)	p=0,85
Различия между группами**	$p_{\text{ЛКД-ЛК}} < 0,05$	$p_{\text{ЛКД-ЛК}} < 0,001$	-
	$p_{\text{ЛКД-К}} < 0,05$	$p_{\text{ЛКД-К}} < 0,001$	
	$p_{\text{ЛКД-Л}} < 0,001$	$p_{\text{ЛКД-Л}} < 0,001$	
	$p_{\text{ЛКД-З}} < 0,001$	$p_{\text{ЛКД-З}} < 0,001$	
	$p_{\text{ЛК-З}} = 0,013$	$p_{\text{ЛК-З}} = 0,001$	
	$p_{\text{К-З}} = 0,045$	$p_{\text{К-Л}} = 0,003$ $p_{\text{К-З}} < 0,001$	

Примечания: \* – критерий Вилкоксона; \*\* – критерий Краскела-Уоллиса, p<0,05 попарное сравнение между группами методом Ньюмена-Кейлса; ЛКД – лейкоплакия с кандидозным стоматитом и дисплазией эпителия, ЛК – лейкоплакия с кандидозным стоматитом без дисплазии эпителия, К – кандидозный стоматит, Л – лейкоплакия без кандидозного стоматита, З – здоровые лица.

**Таблица 3. Диагностическая значимость метода диагностики кандидозного стоматита у пациентов по приросту CD4+CD25+CD45+ Т-лимфоцитов**

Se	Sp	AUC	P	Оптимальный порог прироста
89,5%	96%	0,93	0,002	23%



**Рис. 3. ROC-анализ определения прироста CD4+CD25+CD45+ Т-лимфоцитов под влиянием *Candida albicans in vitro***

Более того, концепция фактора вирулентности не могла объяснить возникновение и быстрый рост инфекционных заболеваний, вызываемых микробами, которые долгое время считались неспособными вызывать болезни. Эти микробы включали представителей комменсальной флоры, например, коагулазонегативные *Staphylococcus* spp. и *Candida albicans*. Появление заболеваний, вызываемых этими и другими микробами, у пациентов с иммунологическими дисфункциями, привело к выводу, что имеющиеся концепции не могут объяснить, почему микробы, как считалось, лишённые факторов вирулентности или патогенного потенциала, могут вызвать заболевания. Например, *Candida albicans* лишь изредка ассоциировалась с заболеванием до 1950-х годов, когда широкое использование антибиотиков привело к увеличению частоты кандидоза полости рта. Затем, к 1980-м годам, *Candida* был частым изолятом из кровотока у госпитализированных пациентов.

В ответ на возникновение инфекционных заболеваний у пациентов с нарушенным иммунитетом была разработана концепция микробного оппортунизма. В этой концепции патогенный потенциал болезнетворных микробов проявляется в условиях ослабленной системы иммунитета хозяина, относительном иммунодефиците [17].

Однако остаётся нерешённым вопрос разделения понятий «неоппортунистические», «условно-оппортунистические» и «оппортунистические» микробы. Например, пациенты со СПИДом более восприимчивы к пневмококковой пневмонии, так же как и СПИД-ассоциированным микробам, таким как *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis* spp. и *Cryptococcus neoformans*. Следовательно, *Streptococcus pneumoniae* был отнесён к категории «оппортунистов» у людей с ВИЧ/СПИДом, несмотря на то, что эта бактерия вызывает забо-

левание у внешне иммунологически нормальных взрослых и детей. Ещё больше запутывает то, что *S. pneumoniae* также является временным, но рецидивирующим (из-за множества различных серотипов) компонентом нормальной респираторной микробной флоры. Таким образом, ни микробоцентрические, ни ориентированные на хозяина взгляды на микробный патогенез не могут объяснить, как этот единственный микроб с известным фактором вирулентности может быть охарактеризован как патоген в одном хозяине, оппортунист в другом хозяине и комменсал в третьем. Точно так же взгляды, ориентированные на микробы, не могли объяснить наблюдение о том, что некоторые организмы, например, *Staphylococcus aureus*, могут одновременно существовать как патоген, вызывающий бактериемию, и как резидент назальной флоры у одного и того же хозяина [2].

В связи с вышеизложенным для интерпретации феноменов взаимодействия *Candida albicans* с лицами разных клинических групп и иммунологического статуса мы оценили индуцированную экспрессию CD25 на CD4+Т-лимфоцитах. Мы обнаружили, что у пациентов с кандидозом (с лейкоплакией или без) наблюдается повышенное количество активированных лимфоцитов CD25, а также мы выявили повышенный ответ на инкубацию клеток с *Candida albicans*. Кроме того, мы наблюдали появление Тreg лимфоцитов в группе пациентов с лейкоплакией, кандидозным стоматитом и дисплазией эпителия.

Отличительной чертой Тreg лимфоцитов является устойчивая высокая экспрессия CD25 [18]. Тreg-клетки ингибируют рост других эффекторных Т-клеток *in vivo* и, следовательно, подавляют аутоиммунные реакции, а также иммунный надзор за опухолью и противоопухолевые иммунные ответы. В частности, Тreg могут заметно ингибировать активацию цитотоксических CD8+ Т-клеток и вызывать иммунную дисфункцию у онкологических больных. Примечательно, что Тreg участвуют в этом механизме, инфильтрируя опухоли и препятствуя противоопухолевым иммунным ответам, играя решающую роль в ускользании рака от иммунного ответа. Таким образом, Тreg являются основным препятствием для успешного развития иммунотерапии рака. В настоящее время испытывается моноклональное антитело к CD25 (даклизумаб) для лечения рака, аутоиммунных заболеваний, реакции «трансплантат против хозяина» [19]. В нашем исследовании определение Тreg лимфоцитов после инкубации с *Candida albicans* может свидетельствовать о неблагоприятной ассоциации патогена при лейкоплакии и дисплазии эпителия.

## Заключение

Таким образом, на лимфоцитах пациентов в опытной пробе повышалась экспрессия маркеров активации – CD25+. Активированных Т-лимфоцитов становилось больше в ответ на стимуляцию грибами рода *Candida albicans* ( $p < 0,05$ ) по сравнению с лимфоцитами контрольной пробы. Основной прирост наблюдали в группе пациентов ЛСОР, ассоциированной с кандидозным стоматитом и дисплазией эпителия, в ней же определяли Трег лимфоциты.

В контрольной пробе экспрессия CD25 была выше в группах пациентов с кандидозом (с лейкоплакией и без). Эти данные подтверждают

наличие в достаточной степени выраженного ответа CD4+ Т-лимфоцитов на грибы рода *Candida albicans* у пациентов с кандидозным стоматитом.

Повышение уровня CD4+CD25+CD45+ Т-лимфоцитов после контакта с *Candida albicans in vitro* отражает нормальную реактивность этих клеток на инфекционный агент. Однако при сравнении результатов иммунофенотипирования CD4+CD25+CD45+ Т-лимфоцитов крови пациентов с кандидозным стоматитом и без него с *Candida albicans in vitro* в течение 24 часов было установлено, что у пациентов с кандидозным стоматитом реактивность CD4+CD25+CD45+ Т-лимфоцитов крови на *Candida albicans* была более выраженной.

## Литература

1. Abati S, Bramati C, Bondi S, et al. Oral Cancer and Precancer: A Narrative Review on the Relevance of Early Diagnosis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Dec 8;17(24):9160. doi:10.3390/ijerph17249160. PMID: 33302498; PMCID: PMC7764090.
2. Casadevall A, Pirofski LA. What is a host? Incorporating the microbiota into the damage-response framework. *Infect Immun*. 2015 Jan;83(1):2-7. doi: 10.1128/IAI.02627-14. Epub 2014 Nov 10. PMID: 25385796; PMCID: PMC4288903.
3. Alnuaimi AD, Wiesenfeld D, O'Brien-Simpson NM, et al. Oral Candida colonization in oral cancer patients and its relationship with traditional risk factors of oral cancer: A matched case-control study. *Oral Oncol*. 2015;51:139-145.
4. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз: природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение. М.: Триада-Х. 2001. 472 с.
5. Fidel PL Jr, Yano J, Esher SK, et al. Applying the Host-Microbe Damage Response Framework to Candida Pathogenesis: Current and Prospective Strategies to Reduce Damage. *J Fungi (Basel)*. 2020 Mar 11;6(1):35. doi: 10.3390/jof6010035. PMID: 32168864; PMCID: PMC7151217.
6. Romani L. Immunity to *Candida albicans*: Th1, Th2 cells and beyond. *Curr Opin Microbiol*. 1999 Aug;2(4):363-7. doi: 10.1016/S1369-5274(99)80064-2. PMID: 10458979.
7. Bombeccaria GP, Spadaria F, Rossia M, et al. Biology of *Candida* spp. in potentially malignant disorders and carcinoma of the oral cavity. *Dental Cadmos* 2016;84:624-634.
8. Li R, Xiao L, Gong T, et al. Role of oral microbiome in oral oncogenesis, tumor progression, and metastasis. *Mol Oral Microbiol*. 2023 Feb;38(1):9-22. doi:10.1111/omi.12403. Epub 2022 Dec 10. PMID: 36420924.
9. Pispero A, Lombardi N, Manfredi M, et al. Oral infections in oral cancer survivors: A mini-review. *Front Oral Health*. 2022 Oct 21;3:970074. doi:10.3389/froh.2022.970074. PMID: 36338574; PMCID: PMC9634540.
10. Ayuningtyas NF, Mahdani FY, Pasaribu TAS, et al. Role of *Candida albicans* in Oral Carcinogenesis. *Pathophysiology*. 2022 Dec 7;29(4):650-662. doi:10.3390/pathophysiology29040051. PMID: 36548207; PMCID: PMC9786125.
11. Nawaz A, Mäkinen A, Pärnänen P, et al. Proteolytic activity of non-albicans *Candida* and *Candida albicans* in oral cancer patients. *New Microbiol*. 2018 Oct;41(4):296-301. Epub 2018 Oct 12. PMID: 30311625.
12. Sitheeque MA, Samaranyake LP. Chronic hyperplastic candidosis/candidiasis (candidal leukoplakia). *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003;14(4):253-67. doi:10.1177/154411130301400403. PMID: 12907694.
13. Alnuaimi AD, Ramdzan AN, Wiesenfeld D, et al. Candida virulence and ethanol-derived acetaldehyde production in oral cancer and non-cancer subjects. *Oral Dis*. 2016 Nov;22(8):805-814. doi:10.1111/odi.12565. Epub 2016 Sep 13. PMID: 27495361.
14. Mäkinen A, Nawaz A, Mäkitie A, et al. Role of Non-Albicans *Candida* and *Candida Albicans* in Oral Squamous Cell Cancer Patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 2018 Dec;76(12):2564-2571. doi:10.1016/j.joms.2018.06.012. Epub 2018 Jun 14. PMID: 30509395.
15. Baecher-Allan C, Brown J, Freeman G, et al. CD4+CD25high regulatory cells in human peripheral blood. *J Immunol*. 2001;167:1245-1253.
16. Сибиряк Д.С., Сибиряк С.В., Юсупова Р.Ш., и др. Количественная характеристика CD4+CD25bright регуляторных Т-лимфоцитов в периферической крови. *Российский иммунологический журнал*. 2007;1(10), №2:132-138.
17. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология. Руководство. Медицинская литература. 2009 г. 464 с.
18. Cheung J, Zahorowska B, Suranyi M, et al. CD4+CD25+ T regulatory cells in renal transplantation. *Front Immunol*. 2022 Nov 8;13:1017683. doi:10.3389/fimmu.2022.1017683. PMID: 36426347; PMCID: PMC9681496.
19. Dehbashi M, Hojati Z, Motovali-Bashi M, et al. A Novel CAR Expressing NK Cell Targeting CD25 With the Prospect of Overcoming Immune Escape Mechanism in Cancers. *Front Oncol*. 2021 May 14;11:649710. doi:10.3389/fonc.2021.649710. PMID: 34055618; PMCID: PMC8160382.

## Сведения об авторах

Карпук Наталья Анатольевна – к.м.н., доцент кафедры общей и ортопедической стоматологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета. 210009, Республика Беларусь, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27. E-mail: ms.karpuk@mail.ru. ORCID ID: 0000-0001-9991-7034.

Рубникович Сергей Петрович – член-корреспондент, д.м.н., профессор, ректор Белорусского государственного медицинского университета. 220116, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, 83. E-mail: rubnikovich@mail.ru. ORCID ID: 0000-0002-7450-3757.

Ищенко Оксана Владимировна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета. E-mail: all-vgmu@mail.ru. ORCID ID: 0000-0001-8755-7482.

Поступила 22.12.2023.