

УДК 618.15/.16-002:616.998.282:618.17/.5-071.1-039

А.А. Суханова, Н.Я. Ратушняк

Особливості системного та локального імунітету в пацієнок із рецидивним вульвовагінальним кандидозом

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2024. 2(98): 48-54; doi: 10.15574/PP.2024.98.48

For citation: Sukhanova AA, Ratushniak NY. (2024). Eculiarities of systemic and local immunity in patients with recurrent vulvovaginal candidiasis. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(98): 48-54; doi: 10.15574/PP.2024.98.48.

Мета — вивчити стан загального і локального імунітету в жінок із рецидивним вульвовагінальним кандидозом (РВБК); визначити роль імунітету в патогенезі та в прогнозі рецидиву захворювання.

Матеріали та методи. Проведено проспективне дослідження системного і місцевого імунітету — рівень імунокомпетентних клітин периферичної крові (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD56) у пацієнок із РВБК і широкий спектр цитокінів (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IFN- γ , TNF- α та секреторного IgA) у клітинах слизової піхви. Основну групу (ОГ) становили 70 жінок репродуктивного віку з РВБК, контрольну групу (КГ) — 40 здорових жінок репродуктивного віку. Статистичний аналіз отриманих даних виконано за допомогою програмного забезпечення «SPSS Statistics». Статистично значущими прийнято відмінності при $p < 0,05$.

Результати. Середні значення основних прозапальних цитокінів IL-6 (135 \pm 15 мг/мл проти 92 \pm 12 мг/мл), TNF- α (10 \pm 2 мг/мл проти 5 \pm 1 мг/мл), IFN- γ (90 \pm 11 мг/мл проти 20 \pm 5 мг/мл) у пацієнок ОГ значно перевищували аналогічні показники в жінок КГ ($p < 0,05$). Рівень протизапального цитокіну IL-10 був майже вдвічі нижчим, ніж у пацієнок КГ (7 \pm 1 пг/мл проти 11 \pm 2 пг/мл; $p < 0,05$). Найбільш виразні зміни виявлялися в пацієнок із РВБК, що перебігав на тлі бактеріального вагінозу — рівень IL-6 пг/мл у пацієнок ОГ становив 236 \pm 55 пг/мл проти 94 \pm 12 пг/мл у жінок КГ ($p < 0,001$); IL-10 — 5 \pm 2 пг/мл проти 11 \pm 2 пг/мл, відповідно ($p < 0,05$); IFN- γ — 104 \pm 3 пг/мл проти 20 \pm 5 пг/мл, відповідно; TNF- α — 12 \pm 3 пг/мл проти 5 \pm 1 пг/мл, відповідно ($p < 0,001$). У разі хронічного РВБК, викликаного грибами *C. albicans* та *C. non-albicans* видів, відзначалося достовірне збільшення вмісту тільки IFN- γ (90 \pm 11 пг/мл у жінок ОГ проти 20 \pm 5 пг/мл у пацієнок КГ; $p < 0,001$; та 52 \pm 11 пг/мл проти 20 \pm 5 пг/мл, відповідно; $p < 0,05$) та TNF- α (10 \pm 2 пг/мл проти 5 \pm 1 пг/мл у КГ; $p < 0,05$).

Висновки. У розвитку РВБК істотну роль відіграє зміна локального імунітету: підвищення рівнів прозапальних цитокінів (IL-6, IFN- γ , TNF- α) і зниження рівня протизапального цитокіну IL-10. Співвідношення IFN- γ /IL-10 є маркером тяжкості перебігу РВБК і частоти рецидивів захворювання.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення дослідження отримано інформовану згоду жінок.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: рецидивний вульвовагінальний кандидоз, загальний імунітет, місцевий імунітет, прозапальні цитокіни, протизапальні цитокіни.

Eculiarities of systemic and local immunity in patients with recurrent vulvovaginal candidiasis

A.A. Sukhanova, N.Y. Ratushniak

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Aim — to study the state of general and local immunity in women with recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC); to determine the role of immunity in the pathogenesis and prognosis of disease recurrence.

Materials and methods. A prospective study of systemic and local immunity was carried out — the level of immunocompetent peripheral blood cells (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD56) in patients with RVVC and a wide range of cytokines (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IFN- γ , TNF- α and secretory IgA) in the cells of the vaginal mucosa. The main group (MG) consisted of 70 women of reproductive age with RVVC and 40 healthy women of reproductive age, who made up the control group (CG). Statistical analysis of the obtained data was performed using the «SPSS Statistics» software. Differences at $p < 0.05$ are considered statistically significant.

Results. Average values of the main proinflammatory cytokines IL-6 (135 \pm 15 mg/ml vs. 92 \pm 12 mg/ml), TNF- α (10 \pm 2 mg/ml vs. 5 \pm 1 mg/ml), IFN- γ (90 \pm 11 mg/ml vs. 20 \pm 5 mg/ml) in patients with RVVC significantly exceeded similar indicators in healthy women ($p < 0.05$).

The level of the anti-inflammatory cytokine IL-10 was almost twice as low as in CG patients (7 \pm 1 pg/ml vs. 11 \pm 2 pg/ml, $p < 0.05$). The most pronounced changes are found in patients with RVVC occurring on the bacterial vaginosis — so the level of IL-6 pg/ml in patients was 236 \pm 55 pg/ml against 94 \pm 12 pg/ml in CG, $p < 0.001$; IL-10 — 5 \pm 2 pg/ml versus 11 \pm 2 pg/ml, respectively, $p < 0.05$; IFN- γ — 104 \pm 3 pg/ml versus 20 \pm 5 pg/ml in CG and TNF- α 12 \pm 3 pg/ml versus 5 \pm 1 pg/ml in CG; $p < 0.001$. In the case of chronic RVVC caused by fungi *C. albicans* and *C. non-albicans* species, a significant increase in the content of only IFN- γ was found (90 \pm 11 pg/ml vs. 20 \pm 5 pg/ml in CG, $p < 0.001$; and 52 \pm 11 pg/ml vs. 20 \pm 5 pg/ml in CG, $p < 0.05$) and TNF- α (10 \pm 2 pg/ml vs. 5 \pm 1 pg/ml in CG, $p < 0.05$).

Conclusions. Changes in local immunity play a significant role in the development of RVVC: an increase in the levels of pro-inflammatory cytokines (IL-6, IFN- γ , TNF- α) and a decrease in the level of the anti-inflammatory cytokine IL-10. The ratio of IFN- γ /IL-10 is a marker of the severity of the course of RVVC and the frequency of disease relapses.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: recurrent vulvovaginal candidiasis, general immunity, local immunity, pro-inflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokines.

Наслідки хронічних рецидивних інфекцій — це страждання для пацієнта, зокрема невротизація пацієнта та порушення його соціальної адаптації; виснаження бар'єрних функцій слизової та шкіри, що збільшує частоту рецидивів; порушення основної функції органа; поширення процесу «як масляна пляма» (висхідний запальний процес); хронічний запальний процес, що приводить до переродження тканини та новоутворення [16,23,30].

За даними різних авторів, частота вульвовагінального кандидозу (ВВК) за останні 10 років збільшилася вдвічі; ВВК посідає 2-ге місце серед інфекцій цієї локалізації після бактеріального вагінозу; 70–80% жінок репродуктивного віку протягом життя відзначають хоча б 1 епізод, а 50% — і повторний; 20% жінок є носіями збудника; 5–10% страждають на рецидивні форми цього захворювання [1,3,16,30,40].

Патогенні властивості збудника хронічного рецидивного вульвовагінального кандидозу (РВВК) грибів роду *Candida* такі: висока здатність до адгезії, що призводить до глибоких підслизових інвазій кандид; інактивація секреторних антитіл (IgA); здатність розмножуватися в середині макрофага; висока агресивність секретованих ферментів, що спричиняють виразну клінічну симптоматику; продукція естрогензв'язуючого протеїну; інактивація антигенпрезентуючої функції Т-лімфоцитів. Особливості локального імунітету, що спричиняють прогресування захворювання: пошкодження слизових (механічні, токсичні, термічні, хімічні та інші фактори, що впливають на бар'єрні функції слизової); зміна мікробіоценозу піхви — фізіологічна, пов'язана з активністю естрогену в менструальний цикл (естроген збільшує проліферацію слизової та підвищує продукцію глікогену, що є живильним середовищем для лактобактерій, зменшення лактобактерій призводить до активації кандид); на тлі застосування цитостатиків, антибіотиків, контрацептивів тощо, порушення дозрівання та регенерації епітелію при цукровому діабеті, гіповітамінозі, при вагітності, алергічних хворобах, інтоксикації [3,6,20,34,39].

Знання про імунну відповідь на інвазію патогенів значно розширилися протягом останніх десятиліть. У зв'язку з цим для більшого розуміння в літературі з цього питання опубліковано докладні огляди [1,11,22]. Коротко кажучи, щойно *C. albicans* порушує першу лінію захисту, представлену епітеліальними клітинами, вивільняються антимікробні пептиди та сиг-

нальні молекули, що призводить до рекрутування вроджених імунних клітин. Після розпізнання компоненти *Candida* обробляються фагоцитуючими клітинами і, на основі специфічності антигену, Т-хелперні (Th) клітини диференціюють клітинні підмножини, що в кінцевому підсумку призводить до знищення патогену [1,20].

Ряд авторів свідчить, що переважним механізмом захисту організму господаря від кандидоінфекцій слизових оболонок є клітинноопосередкований імунітет [1,14]. У дослідженнях на тваринних моделях і клінічних дослідженнях, проведених протягом 20 років, визначено відсутність захисної ролі набутого імунітету щодо ВВК. Більше того, досі невідомі природні захисні механізми та фактори, пов'язані з чутливістю інфекційних агентів. Відомо, що клінічні прояви ВВК корелюють із нейтрофільною інфільтрацією стінки піхви та її колонізацією грибами. Деякі дослідники вважають, що розвиток ВВК пов'язаний не з передбачуваною раніше недостатністю набутої імунної відповіді, а з наявністю агресивної вродженої імунної відповіді [8,10,38].

Захист макроорганізму від кандидозної інфекції ґрунтується на природних факторах, наявних постійно незалежно від інфекції та збудника і специфічних факторів імунітету, які спрямовані на елімінацію збудника та виробляються у відповідь на його появу. До природних факторів можна віднести різницю у фізіологічних умовах та в цілому несприятливе для грибів середовище організму, конкуренцію з клітинами мікрофлори та тканинами макроорганізму, цілісність бар'єрів шкіри та слизових. Крім того, макроорганізм має у своєму розпорядженні ряд циркулюючих у крові протимікробних і протигрибкових факторів, що секретуються на поверхню шкіри і слизових. До них належать трансферин та лактоферин, лізоцим, церулоплазмін, білки гострої фази, маннозв'язуючий протеїн та інші [37]. Дефіцит деяких із цих факторів, особливо порушення бар'єру зовнішніх покривів, зникнення конкуруючої мікрофлори та недостатність трансферину, самі собою призводять до розвитку кандидозу. Проте справді ефективний захист організму забезпечується лише засобами імунної системи [21].

Яким чином підвищити ефективність етіотропної терапії хронічного РВВК. Потрібне підвищення опору організму та його факторів захисту, для цього використовують різно-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

го роду імуномодулятори; збільшення функціональної активності бар'єрного захисту слизової, для цього слід поліпшити мікробіоценоз піхви за рахунок про- або пребіотиків лактобактерій [7,9,25].

Існуючі способи підвищення локального імунного захисту чинять вплив на неспецифічну ланку імунітету. Персистуючі мікроорганізми мають здатність виживати в цих умовах, приховуючи власний антиген. Тому одним з альтернативних методів підвищення ефективності лікування є вакциноterapia, як метод лікування деяких інфекційних захворювань повторним введенням лікувальних вакцин як специфічних антигенних подразників для підвищення загальної і специфічної резистентності організму [17,32,36].

Основна дія вакцини полягає в тому, що вакцина сприяє формуванню специфічної імунної відповіді за рахунок активації: антиген-презентуючої функції макрофага; антиген-верифікуючої функції Т-лімфоцита. Отже, відзначається швидке розрешення локального запалення; зниження резистентності збудника до терапії; формування специфічних механізмів захисту. Застосування вакцини при хронічному РВК сприяє зменшенню локального печіння та виділень; зменшенню гіперемії та набряку слизової піхви; поліпшенню результатів базової терапії; зменшенню повторних загострень. Отож, використання вакцини в комплексній терапії хронічного РВК дає змогу: полегшити страждання, що веде до невротизації пацієнтки; підвищити прихильність до рекомендованої лікарем терапії, що зменшує активність самолікування; знизити темпи прогресування раннього старіння слизової та втрати її функціональної активності [17,18,34–36].

Провідна роль реалізації регуляторних імунологічних ефектів нині відводиться цитокинам. Їхнє значення в імунопатогенезі інфекцій, викликаних грибами роду *Candida*, досі не вивчене. Тому цитокини перебувають у центрі уваги сучасної клінічної імунології. Інтерлейкіни (IL) та інші цитокини включаються в усі етапи різних форм системної та локальної імунологічної відповіді, у тому числі на запальні антигени. Такими етапами є: розпізнавання антигенів; активація антиген-презентуючих клітин; міграція імунокомпетентних клітин до ділянки розвитку запалення; генерація практично всіх клонів цитотоксичних клітин та ін. [4]. Встановлення природи структури, механізмів дії багатьох ци-

токінів відкрило можливості для їхнього широкого застосування в практичній медицині щодо діагностування та лікування захворювань. Дані останніх років свідчать про цитокин як про єдину систему регуляції клітин організму поліпептидними молекулами [31].

Дія цитокінів реалізується за мережевим принципом, тобто інформація, що передається клітиною, міститься не в індивідуальному пептиді, а в наборі регуляторних цитокінів [5]. При цьому цитокини діють у відносинах синергізму або антагонізму каскадно, індують вироблення один одного, трансформують експресію рецепторів до власних та інших медіаторів.

Імунна відповідь активується макрофагами за рахунок низки цитокінів, що синтезуються ними: IL-1, IL-6, а також TNF α , що є ростовими факторами і активаторами для багатьох популяцій клітин, у тому числі самих макрофагів, що стимулюють індукцію різних цитокінів і білків гострої фази [13,19,26–28]. У регуляції імунної відповіді ключовими є два цитокини IL-10 і IL-12. Доведено здатність макрофагального IL-12 до активації Th 1 ланки клітинного імунітету, що за рахунок індукції інтерферону гамма (IFN- γ) посилює фунгіцидну активність фагоцитів. Слід зазначити, що важливим є баланс прозапальних та імуносупресорних цитокінів. Прозапальні цитокини забезпечують розвиток і повноцінне функціонування всіх стадій імунних реакцій. Тому одним із завдань дослідження стало вивчення загального і місцевого імунітету в пацієнток із хронічним РВК.

Мета дослідження — вивчити стан загального і локального імунітету в пацієнток із хронічним РВК; визначити його роль у патогенезі та в прогнозі рецидиву захворювання.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на клінічній базі кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика — КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини» протягом 2020–2023 рр.

Проведено проспективне дослідження системного та місцевого імунітету: рівень імунокомпетентних клітин периферичної крові (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD56) та широкий спектр цитокінів (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IFN- γ , TNF- α та секреторного IgA)

Таблиця 1
Основні субпопуляції лімфоцитів
в обстежених пацієнток (M±Se)

Показник	ОГ (n=70)	КГ (n=40)
CD3+	70,7±3,2	75,8±2,1
CD4+	42,1±3,5	47,3±2,3
CD8+	29,1±3,2	26,4±3,4
CD4+/CD8+	1,5±0,24	1,92±0,24
CD 16+	10,6±1,5	13,4±3,1
CD56+	12,7±2,3	14,1±2,1
CD19+	5,7±0,6	6,5±2,0
CD19+/CD56+	2,1±0,4	1,3±0,5

Примітка: $p > 0,05$ — статистично значущих відмінностей між ОГ та КГ не виявлено.

у клітинах слизової піхви в пацієнток із РВВК у період ремісії. Основну групу (ОГ) становили 70 жінок репродуктивного віку із РВВК, контрольну групу (КГ) — 40 здорових жінок репродуктивного віку.

Статистичний аналіз отриманих даних виконано за допомогою програмного забезпечення «SPSS Statistics». Категоріальні змінні визначено як абсолютне число випадків у групі та відповідна частота у відсотках — абс. (%). Статистично значущими прийнято відмінності при $p < 0,05$ [19]. Результати графічно відображено за допомогою засобів програмного пакету «Microsoft Office».

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації, з дотриманням відповідних законодавчих норм і вимог щодо проведення клінічних/біомедичних досліджень. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Результати дослідження та їх обговорення

Розглядаючи питання взаємодії грибів з організмом господаря, бралося до уваги, що РВВК перебігає на певному імунологічному тлі. Основною причиною РВВК, за сучасними даними, вважається стан організму хворої, насамперед особливості захисної системи піхви, тобто місцевого імунітету. Разом із тим, до цього часу така система не піддавалася ретельному дослідженню, і лише останніми роками почали з'являтися роботи на цю тему [24,29,33]. Досліджувалися основні параметри системного та локального імунітету в пацієнток із хронічним РВВК порівняно зі здоровими жінками.

Для характеристики стану імунної системи пацієнток із РВВК на системному рівні визначалася фенотипова характеристика імунокомпетентних клітин периферичної крові (табл. 1).

Таблиця 2
Рівень локальних цитокінів
в обстежених пацієнток (M±Se)

Показник	ОГ (n=40)	КГ (n=25)
IgA, мг/мл	15±2	17±2
IL-4, пг/мл	24±6	25±8
IL-5, пг/мл	23±2	17±1
IL-6, пг/мл	135±15*	92±12
IL-10, пг/мл	7±1*	11±2
IFN- γ , пг/мл	90±11*	20±5
TNF- α , пг/мл	10±2*	5±1

Примітка: * — $p < 0,05$ статистична значущість відмінностей між ОГ та КГ.

Виразні зміни виявлялися в показниках, що характеризують стан локального імунітету, який оцінювали за рівнем синтезу про- і проти-запальних цитокінів у зразках вагінального вмісту в пацієнток ОГ та КГ. Дані про вміст IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IFN- γ , TNF- α та секреторного IgA у вагінальних змивах наведено в таблиці 2.

За отриманими результатами, середні значення основних прозапальних цитокінів IL-6 (135±15 пг/мл проти 92±12 пг/мл), TNF- α (10±2 пг/мл проти 5±1 пг/мл), IFN- γ (90±11 пг/мл проти 20±5 пг/мл) у пацієнток ОГ значно перевищували аналогічні показники в жінок КГ ($p < 0,05$). Рівень проти-запального цитокіну IL-10 був майже вдвічі нижчим, ніж у пацієнток КГ (7±1 пг/мл проти 11±2 пг/мл; $p < 0,05$). Середні значення сироваткового IgA, IL-4 та IL-5 у пацієнток ОГ статистично не відрізнялися від аналогічних показників жінок КГ.

Основні показники вмісту цитокінів у вагінальних змивах у пацієнток ОГ, отримані в нашій роботі, загалом відповідають результатам інших досліджень, присвячених вивченню імунологічних механізмів патогенезу захворювання [12,13,26].

Перебіг кандидозної інфекції, безсумнівно, залежить і від співвідношення нормальної та патологічної мікрофлори до слизової піхви. ВВК у вигляді моноінфекції, спричинений *C. albicans*, був виявлений у 24 (34,3%) пацієнток. У жінок із бактеріальним вагінозом (БВ) цей вид грибів спостерігався в 17 (24,3%) випадках. У 29 (41,4%) пацієнток ВВК розвивався на тлі вагінальної вірусної інфекції, спричиненої вірусом простого герпесу (ВПГ) і папіломавірусом людини (ПВЛ).

У 9 (12,8%) обстежених пацієнток ОГ за даними мікробіологічного дослідження були ідентифіковані *C. non-albicans* види грибів. Для оцінювання впливу різного спектра мі-

Таблиця 3

Рівень локальних цитокінів в обстежених пацієнток основної групи з моно- та змішаною інфекцією (M±Se)

Показник	КГ (n=40)	<i>C. albicans</i> (n=24)	<i>C. albicans</i> + БВ (n=17)	<i>C. albicans</i> + ВПГ, ПВЛ (n=29)	<i>C. non-albicans</i> (n=9)
IgA, мг/мл	17±2	15±2	16±3	18±2	18±3
IL-4, пг/мл	25±8	24±6	19±6	20±5	25±4
IL-5, пг/мл	17±1	23±2	20±4	24±4	19±5
IL-6, пг/мл	94±12	135±15*	236±55**	153±28*	105±14
IL-10, пг/мл	11±2	7±1*	5±2*	7±2*	10±3
IFN-γ, пг/мл	20±5	90±11**	104±3**	86±14*	52±11*
TNF-α, пг/мл	5±1	10±2*	12±3**	6±2	8±2

Примітки: * - p<0,05; ** — p<0,001 статистична значущість відмінностей між ОГ і КГ.

Таблиця 4

Співвідношення вмісту IFN-γ/IL-10 у вагінальних змивах досліджуваних пацієнток

Показник	КГ	Рецидиви <4	Рецидиви >4	Рецидиви >4-8	Рецидиви >8
IL-10, пг/мл	11±2	12±4	8,5±3	6±1*	4,2±1*
IFN-γ, пг/мл	20±5	34±5	79±8*	90±11*	106±142*
IFN-γ/IL-10	1,8	2,8	9,3	15,0*	25,3*

Примітка: *p<0,05 статистична значущість відмінностей між ОГ та КГ.

кроорганізмів вагінальної слизової оболонки на рівні в ній цитокінів досліджували вміст цитокінів у зразках вагінальних змивів жінок ОГ і КГ (табл. 3).

За отриманими даними, найбільш виразні зміни виявлялися в пацієнток із РВБК, що перебігав на тлі БВ. Так, рівень IL-6 пг/мл у пацієнток ОГ становив 236±55 пг/мл проти 94±12 пг/мл у жінок КГ, p<0,001; IL-10 — 5±2 пг/мл проти 11±2 пг/мл, відповідно, p<0,05; IFN-γ — 104±3 пг/мл проти 20±5 пг/мл, відповідно, а також TNF-α — 12±3 пг/мл проти 5±1 пг/мл, відповідно; p<0,001. При цьому в разі поєднання грибової та бактеріальної інфекцій усі показники прозапальних цитокінів та IL-10 у жінок ОГ відрізнялися від аналогічних показників у жінок КГ більш ніж удвічі. При хронічному РВБК на тлі ВПГ і ПВЛ ці показники також достовірно були різними, але ступінь їхніх відмінностей був виражений слабше. У разі хронічного РВБК, викликаного грибами *C. albicans* та *C. non-albicans* видів, відзначалося достовірне збільшення вмісту тільки IFN-γ (90±11 пг/мл у пацієнток ОГ проти 20±5 пг/мл у жінок КГ; p<0,001; 52±11 пг/мл проти 20±5 пг/мл, відповідно; p<0,05) та TNF-α (10±2 пг/мл проти 5±1 пг/мл, відповідно; p<0,05).

З метою оцінювання значущості рівня цитокінів у вагінальних змивах як маркера ступеня тяжкості перебігу РВБК у порівняльному

аспекті проаналізовано результати визначення їх у пацієнток із різною частотою рецидивів. Для кількісної характеристики зміни рівня цитокінів у вагінальних змивах при хронічному РВБК використано співвідношення вмісту IFN-γ та IL-10 (IFNγ/IL-10). Вибір таких цитокінів пояснюється тим, що для них характерні найбільші відмінності від показників у здорових жінок, а також тим, що ці цитокіни є антагоністами щодо їхньої ролі в розвитку імунної відповіді. Якщо IFN-γ синтезується Th1-клітинами і бере участь в активації клітинних механізмів імунітету, то IL-10, навпаки, синтезується Th2-лімфоцитами, інгібує синтез Th-цитокінів і має проти-запальні властивості. Результати цього дослідження наведено в таблиці 4.

У пацієнток КГ у вагінальних змивах відзначався низький вміст IFN-γ і високий вміст IL-10. Співвідношення становило 1,8. У пацієнток із рідкими рецидивами рівень IL-10 не відрізнявся від такого у здорових жінок, але зростали показники вмісту IFN-γ, що і визначило підвищення співвідношення даних цитокінів до 2,8. У міру зростання частоти рецидивів знижувався вміст IL-10 і наростав рівень IFN-γ, що призводило до зростання величини їхнього співвідношення. Так, у пацієнток із 4 рецидивами на рік співвідношення становило 9,3; від 4 до 8 рецидивів — 15; а при найтяжчій формі ВБК (понад 8 рецидивів на рік) — понад 25.

Проведений аналіз співвідношення вмісту IFN- γ /IL-10 у вагінальних змивах жінок із різним ступенем тяжкості РВБК свідчить, що такий клініко-лабораторний тест може бути об'єктивним показником тяжкості перебігу хронічного РВБК.

Отже, отримані результати дають змогу вважати, що симптоматика і перебіг РВБК певною мірою визначаються станом локального імунітету, зокрема, синтезом про- і протизапальних цитокінів у вагінальному секреті у відповідь на інвазію грибів роду *Candida*. У зв'язку з цим вважаємо, що діагностувати це захворювання та визначати методи його лікування слід з урахуванням виявлених локальних імунологічних особливостей організму.

Висновки

Встановлено, що в патогенезі РВБК істотною роль відіграє зміна локального імунітету, що полягає в підвищенні рівнів прозапальних цитокінів (IL-6, IFN- γ , TNF- α) та у зниженні рівня протизапального цитокіну IL-10, за відсутності достовірних змін показників системного імунітету. Виявлено імунологічний маркер (співвідношення IFN- γ /IL-10) тяжкості перебігу РВБК і частоти рецидивів захворювання.

При хронічному РВБК більш значну роль відіграють внутрішні фактори організму (у тому числі порушення балансу імунної системи), ніж повторне зовнішнє інфікування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Literature

- Bacher P, Hohnstein T, Beerbaum E, Röcker M, Blango MG, Kaufmann S et al. (2019). Human anti-fungal Th17 immunity and pathology rely on cross-reactivity against *Candida albicans*. *Cell*. 176(6): 1340–1355.
- Benitez LL, Carver PL. (2019). Adverse effects associated with long-term administration of azole antifungal agents. *Drugs*. 79: 833–853. doi: 10.1007/s40265-019-01127-8.
- Bojang E, Ghuman H, Kumwenda P, Hall RA. (2021). Immune sensing of *Candida albicans*. *Journal of Fungi*. 7(2): 119.
- Borghi M, Pariano M, Solito V, Puccetti M, Bellet MM et al. (2019). Targeting the aryl hydrocarbon receptor with indole-3-aldehyde protects from vulvovaginal candidiasis via the IL-22-IL-18 cross-talk. *Frontiers in Immunology*. 10: 2364.
- Borghi M, De Luca A, Puccetti M, Jaeger M, Mencacci A, Oikonomou V et al. (2015). Pathogenic NLRP3 inflammasome activity during *Candida* infection is negatively regulated by IL-22 via activation of NLRC4 and IL-1Ra. *Cell host & microbe*. 18(2): 198–209.
- Camilli G, Griffiths JS, Ho J, Richardson JP, Naglik JR. (2020). Some like it hot: *Candida* activation of inflammasomes. *PLoS Pathogens*. 16(10): e1008975.
- Carolus H, Van Dyck K, Van Dijck P. (2019). *Candida albicans* and staphylococcus species: a threatening twosome. *Front. Microbiol.* 10: 2162. doi: 10.3389/fmicb.2019.02162.
- De SK. (2023). Oteseconazole: First Approved Orally Bioavailable and Selective CYP51 Inhibitor for the Treatment of Patients with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis. *Current Medicinal Chemistry*. 30(37): 4170–4175.
- Donders GG, Grinceviciene S, Bellen G, Jaeger M, Ten Oever J, Netea MG. (2018). Is non-response to fluconazole maintenance therapy for recurrent *Candida* vaginitis related to sensitization to atopic reactions?. *American Journal of Reproductive Immunology*. 79(4): e12811.
- Galdiero E, de Alteriis E, De Natale A, D'Alterio A, Siciliano A, Guida M et al. (2020). Eradication of *Candida albicans* persister cell biofilm by the membranotropic peptide gH625. *Scientific Reports*. 10(1): 5780.
- Gander-Bui HTT, Schläfli J, Baumgartner J, Walthert S, Genitsch V, van Geest G et al. (2023). Targeted removal of macrophage-secreted interleukin-1 receptor antagonist protects against lethal *Candida albicans* sepsis. *Immunity*. 56(8): 1743–1760.
- Hirayama T, Miyazaki T, Ito Y et al. (2020). Virulence assessment of six major pathogenic *Candida* species in the mouse model of invasive candidiasis caused by fungal translocation. *Sci Rep*. 10: 3814. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60792-y>.
- Jaeger M, Pinelli M, Borghi M, Constantini C, Dindo M, Van Emst L et al. (2019). A systems genomics approach identifies SIGLEC15 as a susceptibility factor in recurrent vulvovaginal candidiasis. *Science Translational Medicine*. 11(496): eaar3558.
- Jin YM, Liu SS, Xu TM, Guo FJ, Chen J. (2019). Retracted: Impaired Th17 cell proliferation and decreased pro-inflammatory cytokine production in CXCR3/CXCR4 double-deficient mice of vulvovaginal candidiasis. *Journal of Cellular Physiology*. 234(8): 13894–13905.
- Lee Y, Puumala E, Robbins N, Cowen LE. (2021). Antifungal drug resistance: Molecular mechanisms in *Candida albicans* and beyond. *Chem. Rev*. 121: 3390–3411. doi: 10.1021/acs.chemrev.0c00199.
- Lev-Sagie A, Goldman-Wohl D, Cohen Y, Dori-Bachash M, Leshem A, Mor U et al. (2019). Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis. *Nature medicine*. 25(10): 1500–1504.
- Liao J, Pan B, Liao G, Zhao Q, Gao Y, Chai X et al. (2019). Synthesis and immunological studies of beta-1,2-mannan-peptide conjugates as antifungal vaccines. *Eur. J. Med. Chem*. 173: 250–260. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.04.001.
- Martin-Cruz L, Sevilla-Ortega C, Benito-Villalvilla C, Diez-Rivero CM, Sanchez-Ramon S, Subiza JL et al. (2020). A combination of polybacterial MV140 and *Candida albicans* V132 as a potential novel trained immunity-based vaccine for genitourinary tract infections. *Front. Immunol*. 11: 612269. doi: 10.3389/fimmu.2020.612269.
- Mintser AP. (2018). Statisticheskie metodyi issledovaniya v klinicheskoy meditsine. *Prakticheskaya meditsina*. 3: 41–45. [Минцер АП. (2018). Статистические методы исследования в клинической медицине. *Практическая медицина*. 3: 41–45].

20. Moretti S, Renga G, Oikonomou V, Galosi C, Pariano M, Iannitti RG et al. (2017). A mast cell-ILC2-Th9 pathway promotes lung inflammation in cystic fibrosis. *Nature communications*. 8(1): 14017.
21. Mutli E, Mändar R, Koort K, Salumets A, Laisk T, Estonian Biobank Research Team. (2024). Genome-wide association study in Estonia reveals importance of vaginal epithelium associated genes in case of recurrent vaginitis. *Journal of Reproductive Immunology*. 62: 104216. Epub 2024 Feb 13. doi: 10.1016/j.jri.2024.104216. PMID: 38377669.
22. Nami S, Mohammadi R, Vakili M, Khezripour K, Mirzaei H, Morovati H. (2019). Fungal vaccines, mechanism of actions and immunology: a comprehensive review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 109: 333–344.
23. Pellon A, Sadeghi Nasab SD, Moyes DL. (2020). New insights in *Candida albicans* innate immunity at the mucosa: toxins, epithelium, metabolism, and beyond. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 81.
24. Peroumal D, Manohar K, Patel SK, Kumari P, Sahu SR, Acharya N. (2019). Virulence and pathogenicity of a *Candida albicans* mutant with reduced filamentation. *Cell. Microbiol*. 21: e13103. doi: 10.1111/cmi.13103.
25. Peroumal D, Sahu SR, Kumari P, Utkalaja B, Acharya N. (2022). Commensal fungi *Candida albicans* modulates dietary high-fat induced alterations in metabolism, immunity, and gut microbiota. *bioRxiv*. doi: 10.1101/2022.03.23.485455.
26. Peters BM, Coleman BM, Willems HM, Barker KS, Aggor FE, Cipolla E et al. (2020). The interleukin (IL) 17R/IL-22R signaling axis is dispensable for vulvovaginal candidiasis regardless of estrogen status. *The Journal of infectious diseases*. 221(9): 1554–1563.
27. Renga G, Borghi M, Oikonomou V, Mosci P, Bartoli A, Renaud JC et al. (2018). IL-9 integrates the host-candida cross-talk in vulvovaginal candidiasis to balance inflammation and tolerance. *Frontiers in immunology*. 9: 2702.
28. Renga G, Moretti S, Oikonomou V, Borghi M, Zelante T, Paolicelli G et al. (2018). IL-9 and mast cells are key players of *Candida albicans* commensalism and pathogenesis in the gut. *Cell Reports*. 23(6): 1767–1778.
29. Rizzo J, Rodrigues ML, Janbon G. (2020). Extracellular vesicles in fungi: Past, present, and future perspectives. *Front. Cell Infect. Microbiol*. 10: 346. doi: 10.3389/fcimb.2020.00346.
30. Rosati D, Bruno M, Jaeger M, Ten Oever J, Netea MG. (2020). Recurrent vulvovaginal candidiasis: an immunological perspective. *Microorganisms*. 8(2): 144.
31. Roselletti E, Perito S, Gabrielli E, Mencacci A, Pericolini E, Sabbatini S et al. (2017). NLRP3 inflammasome is a key player in human vulvovaginal disease caused by *Candida albicans*. *Scientific reports*. 7(1): 17877.
32. Sahu SR, Bose S, Singh M, Kumari P, Dutta A, Utkalaja BG et al. (2022, Aug 18). Vaccines against candidiasis: Status, challenges and emerging opportunity. *Front Cell Infect Microbiol*. 12: 1002406. doi: 10.3389/fcimb.2022.1002406. PMID: 36061876; PMCID: PMC9433539.
33. Shen H, Yu Y, Chen SM, Sun JJ, Fang W, Guo SY et al. (2020). Dectin-1 facilitates IL-18 production for the generation of protective antibodies against *Candida albicans*. *Front. Microbiol*. 11: 1648. doi: 10.3389/fmicb.2020.01648.
34. Shukla M, Chandley P, Rohatgi S. (2021). The role of B-cells and antibodies against *Candida* vaccine antigens in invasive candidiasis. *Vaccines*. 9(10): 1159.
35. Tarang S, Keshewani V, La Tendresse B, Lindgren L, Rocha-Sanchez SM, Weston MD. (2020). In silico design of a multivalent vaccine against *Candida albicans*. *Sci. Rep*. 10: 1066. doi: 10.1038/s41598-020-57906-x.
36. Tso GHW, Reales-Calderon JA, Pavelka N. (2018). The elusive anti-*Candida* vaccine: lessons from the past and opportunities for the future. *Frontiers in Immunology*. 9: 897.
37. Valentine M, Rudolph P, Dietschmann A, Tsavou A, Mogavero S, Lee S et al. (2024). Nanobody-mediated neutralization of candidalysin prevents epithelial damage and inflammatory responses that drive vulvovaginal candidiasis pathogenesis. *Mbio*. 15(3): e0340923. Epub 2024 Feb 13. doi: 10.1128/mbio.03409-23. PMID: 38349176; PMCID: PMC10936171.
38. Wu X, Zhang S, Xu X, Shen L, Xu B, Qu W et al. (2019). RAFT-derived polymethacrylates as a superior treatment for recurrent vulvovaginal candidiasis by targeting biotic biofilms and persister cells. *Frontiers in Microbiology*. 10: 2592.
39. Yano J, Peters BM, Noverr MC, Fidel Jr PL. (2018). Novel mechanism behind the immunopathogenesis of vulvovaginal candidiasis: «neutrophil anergy». *Infection and immunity*. 86(3): e00684-17. doi: 10.1128/IAI.00684-17. PMID: 29203543; PMCID: PMC5820946.
40. Zhou Y, Cheng L, Lei YL, Ren B, Zhou X. (2021, Jun 21). The Interactions Between *Candida albicans* and Mucosal Immunity. *Front Microbiol*. 12: 652725. doi: 10.3389/fmicb.2021.652725. PMID: 34234752; PMCID: PMC8255368.

Відомості про авторів:

Суханова Ауріка Альбертівна — д.мед.н., проф. каф. акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0001-7387-3994>.

Ратушняк Наталія Ярославівна — аспірант каф. акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0002-2692-0548>

Стаття надійшла до редакції 23.02.2024 р.; прийнята до друку 15.06.2024 р.