

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

туються на застосуванні нетрадиційного методу дисперсійного аналізу інфекційної захворюваності (ГКІ) з урахуванням водно-рекреаційного фактору передачі, а також екологічного та епідемічного їх прогнозування.

### Література

1. Романина Н.А., Новосельцев Г.И., Сиденко В.П., Юрченко О.В. Мероприятия по охране от загрязнения возбудителями кишечных паразитов зон рекреации Черноморского побережья // Человек-океан: Сб. матер. Всесоюзной конф. – Махачкала, 1990. – Ч. 1. – С. 50-52.
2. Корчак Г.И., Григорьева Л.В., Попович Г.Г., Бондаренко В.И. Микробное обсеменение зон рекреации морей и выявление риска инфекционной заболеваемости // Гигиена и санитария. – 1985. – № 5. – С. 16-20.
3. Бирк К.Ф., Кург А.К. О профилактике распространения острых кишечных инфекций посредством воды в местах рекреации // Сб. материалов. – Таллин, 1977. – С. 238-239.
4. Сидоренко Г.И. Гигиена окружающей среды в СССР. – М.: Медицина, 1988. – 303 с.
5. Израэль Ю.А., Цыбань А.В. Антропогенная экология океана. – Ленинград: Гидрометеиздат, 1989. – 528 с.
6. Сорокин Ю.И. Черное море: природа, ресурсы. – М.: Наука, 1982. – 320 с.
7. Холопцев А.В. Экосистема Черного моря. – Одесса, 1996. – 135 с.
8. Талаева Ю.Г. Состояние и перспектива гигиенического изучения биологического загрязнения объектов окружающей среды // Гигиена и санитария. – 1988. – № 3. – С. 4-6.
9. Сиденко В.П., Войтенко А.М., Виноградов А.К. Экологические системы предотвращения завоза чужеродных организмов балластными водами судов в Черноморско-Азовский регион // Управление и охрана побережья Северо-Западного Причерноморья: Мат. межд. симпозиума. – 1996. – С. 58-60.

10. Resolution A.868 (20) Guidelines for the control and management of ship's ballast water to minimize the transfer of harmful aquatic organisms and pathogens. IMO. – 1997.

### STUDY OF MIGRATION PROCESSES INFLUENCE OF MARINE AQUATORIES POLLUTANTS ON MORBIDITY WITH ACUTE INTESTINAL INFECTIONS OF UKRAINIAN BLACK SEA COASTAL CITIES POPULATION

V.P. Sidenko, A.M. Prykazyuk

*SUMMARY. In materials of experimental and analytical researches on the model of passive admixture of natrium fluorescein a potential possibility of waste water contaminants entering at its throw-down from marine vessels into sea aquatories and its further spread into recreational areas is shown.*

*The contaminants migration phenomena were studied and dispersal analysis of acute intestinal infections of coastal cities population (Odesa, Mykolaiv, Sevastopol) twice overpassed the morbidity level of equivalent cities (Donetsk, Kirovohrad, Zaporizhzhia) of country internal region at confidential interval by nosiforms  $P+0.95$  % which testifies to availability of aqua-recreational factor in transmission of pathogene.*

**Key words:** sea aquatories pollutants, acute intestinal infections, morbidity.

© Голубнича В.М., 2008  
УДК 618.3:616.992.282

**В.М. Голубнича**

## ЦИТОКІНОВИЙ СТАТУС ВАГІТНИХ З КАНДИДОЗНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ ПІХВИ

Сумський державний університет, медичний інститут

*Проведено дослідження цитокінової регуляції на системному та місцевому рівнях у вагітних з кандидозною інфекцією. Встановлено, що концентрація інтерферону-гамма (ІФН- $\gamma$ ) та інтерлейкіну-4 (ІЛ-4) в сироватці крові вагітних з вагінальним кандидозом*

*(ВК) та кандидоносійством не відрізнялась від концентрації вказаних цитокінів у групі контролю. Виявлено зниження в секретах піхви вмісту ІФН- $\gamma$  у кандидоносійів та ІФН- $\gamma$  і ІЛ-4 у хворих на вагінальний кандидоз.*

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Ключові слова:** вагінальний кандидоз, інтерферон, інтерлейкін.

В останні роки особливого значення в акушерстві набувають урогенітальні інфекції, спричинені умовно-патогенними мікроорганізмами, через значне зростання їх кількості у вагітних. Вагінальний кандидоз, частота якого сягає 30-35 % у вагітних, стійко займає перше-друге місце серед інших інфекцій статевого каналу, поступаючись лише бактерійному вагінозу [1]. Кандидозна інфекція піхви належить до опортуністичних інфекцій, які клінічно проявляються тільки в умовах первинного або вторинного імунодефіциту. Найчастіше вперше кандидозна інфекція піхви маніфестує саме під час вагітності. Цьому сприяє пригнічення клітинно-опосередкованих реакцій і активація гуморальної ланки у вагітних [2]. Важливою особливістю функціонування імунної системи під час вагітності є зміна співвідношення двох основних субпопуляцій регуляторних Т-лімфоцитів – Т-хелперів 1-го типу (Тх1) та Т-хелперів 2-го типу (Тх2), які регулюють різні ланки імунітету через відповідні цитокіни. Під час вагітності активуються переважно Тх2-лімфоцити. Цитокіни, які вони продукують (ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10, ІЛ-13), діють трофічно на фетоплацентарну одиницю, і, більше того, продукуються самою плацентою, сприяючи таким чином збереженню вагітності. Цитокіни, продуковані Тх1 лімфоцитами (ІФН- $\gamma$ ), можуть спричинити переривання вагітності [2]. Для більш детального розуміння імунопатогенезу кандидозної інфекції у вагітних необхідно поглибити вивчення стану імунної системи. Для прогнозування ризику розвитку ускладнень вагітності, зумовлених кандидозною інфекцією, важливим є дослідження системи цитокінів, які відіграють провідну роль у координації імунних реакцій і є якісними показниками функціонування окремих ланок імунітету.

Метою роботи було вивчити вміст ІФН- $\gamma$  та ІЛ-4 у сироватці крові та в секретах піхви вагітних із кандидозною інфекцією; оцінити взаємозв'язок цих показників, їх можливий вплив на перебіг інфекційного процесу та вагітності; визначити можливість їх використання як критеріїв активності інфекційного процесу.

### Матеріали і методи

У 2006 р. на базі Сумського обласного центру акушерства, гінекології та репродуктології проведено комплексне клінічне, цитологічне, мікологічне та імунологічне обстеження 82 вагітних в ІІІ триместрі, які перебували у відділенні патології вагітності. Залежно від результатів

клінічного, цитологічного та мікологічного обстеження пацієнток розділили на три групи: контрольна, кандидоносія та хворі на ВК. У контрольну групу включили вагітних, в яких не було клінічних проявів та при цитологічному і мікологічному обстеженні гриби роду *Candida* не виділялись. Кандидоносіями вважали жінок, в яких клінічних проявів не було, а при цитологічному чи мікологічному обстеженні були виявлені гриби роду *Candida*. У хворих на ВК відмічались характерні клінічні прояви, а при мікологічному чи цитологічному дослідженні виявлялись гриби. Із дослідження були виключені жінки зі специфічними та неспецифічними негрибовими вульвовагінітами. Цитологічне дослідження включало визначення в препаратах з виділень піхви грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, лейкоцитів, стану епітелію. Для мікологічного дослідження із заднього склепіння піхви забирали матеріал стерильним ватним тампоном, який вносили в пробірку з 5 мл фізіологічного розчину. Пробірку з матеріалом струшували та 0,1 мл розведеного матеріалу висівали на щільне середовище Сабуро, з наступною інкубацією при 37 °С упродовж 48-72 год. Потім проводили кількісний підрахунок мікроорганізмів, що вирости, та їх видову ідентифікацію. Для дослідження цитокінової регуляції визначали концентрацію ІФН- $\gamma$  та ІЛ-4 в сироватці крові й секретах слизової оболонки піхви. Сироватку крові та змиви зі слизової піхви заморожували та зберігали при температурі -20 °С до тестування. Визначення цитокінів проводили методом ІФА, з використанням тест-систем виробництва ТОВ «Укрмедсервіс». Облік результатів проводили на спектрофотометрі «Multiscan» при довжині хвилі 492 нм в імунологічній лабораторії Сумської обласної клінічної інфекційної лікарні.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням методів варіаційної статистики, з розрахунком середніх величин, показників варіації та статистичною оцінкою міжгрупової різниці середніх величин із визначенням критерію Стьюдента (t). Для оцінки достовірності отриманих результатів був прийнятий рівень значимості  $P < 0,05$  [3].

### Результати досліджень та їх обговорення

Серед обстежених вагітних здоровими були 35 жінок (контрольна група), кандидоносіями – 23 пацієнтки, у 24 було діагностовано ВК.

Результати дослідження цитокінової регуляції пацієнток представлені в таблиці 1.

З одержаних результатів випливає, що рівень ІФН- $\gamma$  та ІЛ-4 у сироватці крові всіх трьох груп статистично не відрізняється. У змивах зі слизової оболонки піхви у кандидоносіїв вміст ІФН- $\gamma$  був значно нижчим порівняно із показниками здорових вагітних. У змивах зі слизових оболонок хворих

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Концентрація ІЛ-4 та ІФН- $\gamma$  в сироватці крові та секретах піхви у вагітних (M $\pm$ m)

Група	Концентрація ІФН- $\gamma$ , пг/л		Концентрація ІЛ-4, пг/л	
	Сироватка крові	Секрет піхви	Сироватка крові	Секрет піхви
Контрольна, n=35	7,3 $\pm$ 5,3	19,0 $\pm$ 4,3	58,3 $\pm$ 15,9	40,0 $\pm$ 15,6
Кандидоносії, n=23	8,3 $\pm$ 4,7	0 $\pm$ 0*	66,6 $\pm$ 14,4	16,6 $\pm$ 6,5
Хворі на ВК, n=24	4,4 $\pm$ 3,2	4,0 $\pm$ 2,8*	48,7 $\pm$ 15,4	2,5 $\pm$ 1,8*

Примітка. \* – достовірна відмінність порівняно з контрольною групою (P<0,05).

на ВК статистично достовірно зменшилась концентрація ІФН- $\gamma$  та ІЛ-4.

Мікологічне обстеження свідчило про те, що серед вагітних у III триместрі асимптомно колонізованими були 28 % жінок, хворими на ВК – 29 % вагітних. Отримані результати займають середнє значення стосовно даних, які існують в літературі за поширеністю ВК у вагітних – 18-60 % [4, 5] та невагітних жінок – 26-45 % [6, 7].

У літературі дані стосовно вмісту ІФН- $\gamma$  та ІЛ-4 у сироватці крові хворих на ВК різняться від зменшення концентрації ІФН- $\gamma$  [10, 11] до зростання його концентрації [12], при фізіологічно незмінному рівні ІЛ-4 [11, 13]. У жінок з рецидивним вульвовагінальним кандидозом, за даними закордонних досліджень, спостерігали зменшення вмісту ІФН- $\gamma$  та ІЛ-4. При цьому баланс цитокінів зрушувався в бік переважання Тх1 над Тх2 [11, 12]. Ми не виявили зміни концентрації вказаних цитокінів у сироватці крові кандидоносіїв та хворих на ВК. Це вказує на суттєву відмінність цитокінової регуляції у вагітних на системному рівні від регуляції у невагітних жінок. Отримані результати узгоджуються з твердженням деяких дослідників про те, що для захисту від кандидозної інфекції місцевий імунний захист важливіший, ніж системний [14].

Дані літератури стосовно вмісту ІФН- $\gamma$  та ІЛ-4 в цервіковагінальних змивах жінок з ВК різняться: від зростання вмісту ІФН- $\gamma$  [15] до відсутності змін у продукуванні цитокіну незалежно від стадії менструального циклу, при незмінній концентрації ІЛ-4 [14]. Ми спостерігали зменшення продукції ІФН- $\gamma$  та ІЛ-4 у змивах зі слизових оболонок вагітних з ВК. Це свідчить про пригнічення імунної відповіді на місцевому рівні. Зниження продукції ІЛ-4 сприяє формуванню гуморальної імунної відповіді за тимус-незалежним механізмом.

Ми знаходили мало повідомлень про цитокінову регуляцію на місцевому рівні при кандидоносійстві. Fidel P. з'ясував, що концентрація ІФН- $\gamma$

та ІЛ-4 у змивах зі слизової оболонки піхви в групах підлітків кандидоносіїв і неінфікованих підлітків не відрізнялась, а цитокіни, продуковані Тх2-лімфоцитами, переважали над цитокінами, продукованими Тх1-лімфоцитами [16]. Отримані результати свідчать про зниження рівня ІФН- $\gamma$  у змивах з піхви у кандидоносіїв. Це вказує на пригнічення під час вагітності клітинної імунної відповіді на місцевому рівні у кандидоносіїв.

У вагітних контрольної групи співвідношення ІФН- $\gamma$  та ІЛ-4 у сироватці складало 1:8, у секретах слизових оболонок – 1:2. У вагітних з кандидоносійством це співвідношення було відповідно 1:8 та 0:16, а у хворих на ВК – 1:11 та 1,6:1. Ці результати вказують на те, що існуючий баланс між цитокінами, продукованими субпопуляціями лімфоцитів Тх1 та Тх2, характерний для здорових, неінфікованих вагітних, порушувався, як на фоні кандидоносійства, так і при ВК. Особливо це стосується місцевої імунної відповіді. У сироватці крові переважали цитокіни, продуковані Тх2-лімфоцитами (ІЛ-4), у всіх трьох групах. У змивах з піхви носіїв і жінок контрольної групи переважали цитокіни, продуковані Тх2-лімфоцитами, а у хворих на ВК переважав тип цитокінів Тх1. Переважання у секретах піхви кандидоносіїв ІЛ-4, можливо, обумовлює відсутність у них клінічних проявів на тлі інфікованості. У хворих на ВК цей баланс зрушується в бік незначного переважання Тх1-цитокінів, що пояснює наявність клінічних проявів. Зменшення концентрації ІФН- $\gamma$  при ВК, порівняно зі здоровими вагітними, зумовлює стертість і нечіткість клінічних проявів при ВК у вагітних. Активація Тх2-типу імунної відповіді у хворих на ВК спрямована на елімінацію збудника, однак така зміна співвідношення прозапальних і протизапальних цитокінів може стимулювати переривання вагітності. Отримані результати дозволяють за цитокіновим профілем розмежувати ВК та кандидоносійство. Рівень ІЛ-4 в секретах сли-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

зових оболонок піхви може виступати як критерій активності кандидозної інфекції. Зміна балансу вказаних цитокінів при ВК у бік переважання Тх1 є фактором, який впливає на перебіг вагітності і може бути маркером виникнення загрози переривання вагітності.

### Висновки

1. Концентрація ІФН- $\gamma$  та ІЛ-4 у сироватці крові вагітних із кандидозною інфекцією статистично достовірно не відрізняється від показників контрольної групи.

2. У змивах зі слизових оболонок піхви носіїв встановлено зменшення вмісту ІФН- $\gamma$ , з переважанням цитокінів, продукованих Тх2, над Тх1-лімфоцитами.

3. У змивах зі слизових оболонок піхви вагітних з ВК відмічається статистично достовірне зниження концентрації ІФН- $\gamma$  та ІЛ-4. При цьому баланс вказаних цитокінів зміщується в бік переважання вмісту Тх1 над Тх2.

### Література

1. Мирзабалаева А.К. Кандидозный вульвовагинит у беременных женщин: современные подходы к лечению // Гинекология. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 11-15.
2. Куклина Е.Н. Клеточные и молекулярные механизмы иммуномодулирующей активности репродуктивных гормонов: Дисс. ... д.б.н. – Пермь, 2003. – 239 с.
3. Лапач С.Н., Губенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
4. Кошелева Н.Г., Башмаков М.А., Плужников Т.А. Урогенитальная инфекция и невынашивание беременности // Новая медицинская энциклопедия. – 1999. – №3-4. – С. 10-13.
5. Cotch M., Hillier S. et al. Epidemiology and outcomes associated with moderate to heavy Candida colonization during pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1998. – V. 178, N 2. – P. 374-380.
6. Батыршина С.В. Урогенитальный кандидоз: эпидемиология и лечение // Проблемы медицинской микологии. – 2003. – Т. 5, № 2. – С. 56-57.
7. Мирзабалаева А.К. Подходы к стандартизации диагностики и лечения кандидоза гениталий у женщин // Проблемы медицинской микологии. – 2000. – Т. 2, № 2. – С. 54-55.
8. Романенко Т.Г., Лисяна Т.О., Якименко О.Г. та ін. Лечение кандидозных вульвовагинитов с использованием препарата Микогал // Репродуктивное здоровье женщины. – 2005. – № 3(23). – С. 97-99.

9. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз. – М.: Триада-Х, 2000. – 472 с.

10. Steele C., Fidel P. Cytokine and chemokine production by human oral and vaginal epithelial cells in response to Candida albicans // Infect. Immun. – 2002. – V. 70, № 2. – P. 577-583.

11. Lilic D., Gravenor I., Robson N. et al. Deregulated production of protective cytokines in response to Candida albicans infection in patients with chronic mucocutaneous Candidiasis // Infect. Immun. – 2003. – V. 71, N 10. – P. 5690-5699.

12. Учеваткина А.Е., Шабашова Н.В., Мирзабалаева А.К., Фролова Е.В. Провоспалительные цитокины как показатель местной иммунореактивности у женщин при хроническом кандидозно-бактериальном вульвовагините // Проблемы медицинской микологии. – 2005. – Т. 7, № 2. – С. 77-78.

13. Romani L. Innate and adaptive immunity in Candida albicans infections and saprophytism // J. Leukocyte Biology. – 2000. – V. 68. – P. 175-179.

14. Fidel P., Luo W., Steele C. et al. Analysis of vaginal cell populations during experimental vaginal candidiasis // Infect. Immun. – 1999. – V. 67, N 6. – P. 3135-3140.

15. Федотов В.П., Кущинский М.Г. Дифференцированная иммунокоррекция с использованием препаратов циклоферона в комплексной терапии больных урогенитальным кандидозом // Проблемы медицинской микологии. – 2003. – Т. 5, № 2. – С. 57.

16. Barousse M., Pol B., Fortenberry D. et al. Vaginal yeast colonisation, prevalence of vaginitis, and associated local immunity in adolescents // Sex Transm. Infect. – 2004. – V. 80. – P. 48-53.

### CYTOKINE STATUS IN PREGNANT WOMEN WITH VAGINAL CANDIDIASIS INFECTION

V.M. Holubnycha

*SUMMARY. The research of cytokine regulation on local and system level was carried out in pregnant women with candidiasis infection. It was established that interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) and interleukin-4 (IL-4) concentration in blood serum of pregnant women with vaginal candidiasis and asymptomatic colonisation did not differ from the cytokine concentration in the control group. It was also revealed the decrease of the IFN- $\gamma$  contents in the vaginal lavage of carriers and the IFN- $\gamma$  and IL-4 concentration decrease in the patients with vaginal candidiasis.*

**Key words:** vaginal candidiasis, interferon, interleukin.