

IRSTI: 34.27.29

Z.Zh. TURLYBAYEVA^{1*}, B.B. BAYMAKHANOVA¹, A.K. SADANOV¹,
O.N. LAKHK¹, S.A. ORAZYMBET¹, I.R. KULMAGAMBETOV¹,
A.D. MASSIRBAYEVA¹, Sh.M. MIRALIMOVA²

¹Research and Production Center of Microbiology and Virology, Almaty, Kazakhstan

²Institute of Microbiology of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

*e-mail: tzj2009@yandex.kz

VAGINAL CANDIDIASIS AND CLINICAL EXPRESSION OF INFECTION

doi:10.53729/MV-AS.2024.01.03

Abstract

Vaginal candidiasis is one of the actual problem in clinical medicine. It's very important for society because it's widespread. In recent years, the frequency of detection of candidiasis has increased by two times, the number of chronic and often recurrent forms of fungal lesions of the vagina has increased. The combined composition of the microflora of a woman's vagina includes a small amount of opportunistic microflora. Numerous factors of changes in the vaginal microflora can lead to various types of fungal infection, in particular, to vaginal candidiasis. The review demonstrates scientific data on the etiology and pathogenesis of vaginal candidiasis.

Keywords: vaginal candidiasis, *Candida* genus fungi, lactobacilli, adhesion, invasion.

The cause of vaginal candidiasis is the transformation of the saprophytic form of yeast-like fungi of the vulva and vagina into a virulent one, autoinfection from extragenital foci of candidiasis (mainly intestines). Synonyms of the word vaginal candidiasis are urogenital candidiasis, candidiasis colpitis (vaginitis), "thrush". Vaginal candidiasis ("thrush") is, as a rule, an external manifestation of a deficiency of local immunity, which often decreases against the background of hidden sexually transmitted diseases (chlamydia, ureaplasma, etc.). It is necessary to use antifungal drugs combined with a complex of drugs that optimize immunity for vaginal candidiasis treatment effectiveness[1].

The growth of mycosis diseases increases due to the breadth of irrational use of antibiotics, cytostatic drugs, glucocorticoids, organ transplantation and other therapeutic procedure [2].

Fungi of the genus *Candida*, which are represented in small quantities in the normal microflora of the vagina, inhibit the growth of lactobacilli (lactic acid bacteria) under certain circumstances, actively multiply, causing clinical manifestations of vaginal candidiasis, and create conditions for the pathogen colonization into vagina.

Currently, more than 300 species of fungi of the genus *Candida* are known, of which more than 27 species are isolated from human mucous membranes: *C. albicans* – in 80%, *C. glabrata* – in 15-30%, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* - in 4-7% of cases. The ability of saprophytic fungi to colonize human tissues is manifested only in patients with massive defects of the immune system. [3]. *Candida albicans* has been the most common fungal pathogen isolated during episodes of candidiasis for a long time. However, recent literature reports reveal the increasingly important role of other non-*C.albicans* species such as *Candida glabrata* (*C. glabrata*), *Candida parapsilosis* (*C. parapsilosis*), *Candida krusei* (*C. krusei*), *Candida tropicalis* (*C. tropicalis*) and more recently *Candida auris* (*C. auris*).

C. albicans is a polymorphic fungus that, depending on the environment in which it is located, can change its morphology from a yeast form (blastoconidia) to pseudohyphae and hyphae. It's been established that one of the most important differences between *C. albicans* and other species is the ability to form true mycelium *in vivo* under favorable conditions. Two serotypes of *C. albicans* have been identified, namely type A and type B, depending on its antigenic structure. Numerous factors contribute to a marked increase in invasive fungal

infections, including hyperglycemia – high blood sugar. The hyperglycemic medium, rich in carbohydrates, serves as a source of energy necessary for the production of biofilms and matrices that protect the cells of the fungus from external influences. *C. albicans* can produce a cytolytic enzyme known as candidalysin, and hyphae are responsible for its secretion [4]. This enzyme plays a vital role in the development of infections of the vaginal mucosa [5]. The direct virulence factor is *C. albicans* is the secretion of the hydrolytic enzymes aspartylproteinase and phospholipase, as well as hemolysin, which enhance its pathogenic effects such as binding to host tissue and rupture of the cell membrane. Because of their activity, invasion of the surface of the mucous membrane is facilitated. In addition, they are responsible for preventing the host's immune response [6 - 8]. *C. albicans* has at least ten representatives of the aspartylproteinase gene family, while phospholipase is registered in four families [9]. Finally, one of the significant factors influencing the virulence of *C. albicans* is tigomotropism (contact perception), which is regulated by the intake of extracellular calcium and significantly contributes to the spread into the host tissue and the biofilm development[4].

Fungal infections are dangerous due to their complications, since they can penetrate into the internal organs of the genitourinary system, causing various diseases in this zone including infertility. Vaginal candidiasis is one of the most common diseases of women and accounts for 40% to 50% of all cases of infectious pathology of genital region. Vaginal candidiasis is the most common reason for their treatment of the antenatal clinic. [10,11]. One of the most important factors is dimorphism, which is the ability of *C. albicans* to change its shape from yeast to mold, followed by the formation of true hyphae under favorable conditions. The latter sign significantly increases its invasiveness and proteolytic activity; however, in yeast form, it shows a tendency to spread more [12].

With a normal composition of the vaginal microflora, the average number of aerobic and anaerobic microorganisms in the vaginal discharge is normally 10^5 - 10^8 mg/ml, and their ratio is 10:1. Peroxyproducing lactobacilli predominate in the vaginal microbiocenosis of women of reproductive age (95-98%). By colonizing the vaginal mucosa, lactobacilli participate in the formation of an ecological barrier and thereby ensure the resistance of the vaginal biotope. The main mechanism providing colonization resistance of the vaginal biotope is their ability to acid formation. Normally, the pH of the vaginal environment is 3.8-4.5. In addition, lactobacilli are realizing their protective properties in different ways: due to antagonistic activity, adhesive properties, the ability to produce lysozyme, hydrogen peroxide. Local antifungal and antimicrobial factors synthesized by the vaginal mucosa: transferrin, lactoferrin, lysozyme, ceruloplasmin, acute phase proteins, etc. The lack of some of them, in particular transferrin, predisposes to the development of candidiasis. [13].

According to world statistics, 75% of women had one episode of this disease, and in more than 50% of cases, they had relapses. The medical and social danger of candidiasis vulvovaginitis lies in the fact that it is the cause of the development of infectious pathology of the female genital organs, causes complications of pregnancy, infection of the fetus and newborn, reduces the quality of life of a woman. Over the past 20 years, the incidence of candidiasis among full-term newborns has increased for eight times, from 1.9% to 15.6%, and it really increases the threat to the future generation health [14]. Vaginal candidiasis in pregnant women occurs on average in 30-40% of cases, and before childbirth – up to 44.4%. It should be noted that candidiasis of the genitourinary organs is 2-3 times more common during pregnancy than in non-pregnant women. It has been established correlation between the gestation period and the incidence of vaginal candidiasis. Such a high incidence of vaginal candidiasis during pregnancy is due to a number of factors: changes in hormonal balance; accumulation of glycogen in the epithelial cells of the vagina; the immunosuppressive effect of high progesterone levels and the presence of an immunosuppression factor associated with globulins in the blood serum. During pregnancy vaginal candidiasis undergoes by an asymptomatic state and frequent recidivism. Due to the increase of risk factors and the spreading of candida infection, the appearing of new data on pathogenesis as a background of immunodeficiency conditions, the

issues of prevention and treatment of candidiasis is a very difficult problem. This problem is particularly important during gestation due to the high risk of fetal damage. Pregnant and maternity women with vaginal candidiasis can be a source of both intrauterine and postnatal infection of newborns [15].

In the development of candidiasis infection, the following stages are distinguished: attachment (adhesion) of fungi to the surface of the mucous membrane with its colonization. Then their invasion into the epithelium, overcoming the epithelial barrier of the mucous membrane, invasion into connective tissue, overcoming tissue and cellular protective mechanisms, penetration into blood vessels, hematogenous dissemination with damage to various organs and systems [3]. More simply, at the first stage, the fungi adhere to the mucous membrane of the vagina and colonize it. This stage is most active if there are certain conditions – temperature + 37°C and pH 6.0. An inflammatory reaction occurs. This indicates the beginning of the development of candidiasis. Sometimes, after overcoming the vaginal epithelium, the pathogen enters the connective tissue, and then into the vessels, affecting organs and tissues [16].

Investigation of the dynamics of invasive growth of *Candida albicans* in host tissues, using experimental models of candida vaginitis in mice with leukopenia and stomatitis in newborn animals that developed a minimal inflammatory reaction, the rate of invasive growth of *C. albicans* in the multilayer epithelium of the mucous membrane was determined. It was found that pseudomycelium penetrates the epithelium at an average rate of 2 microns per hour, penetrating the entire epithelial membrane within 24-48 hours. These data were extrapolated to the clinical state of mice. Based on measurements of the thickness of the mucosal epithelium (performed using autopsy and biopsy material), the estimated periods of total penetration of the epithelium were calculated; such penetration leads to vascular invasion, which makes possible disseminated lesion. These periods ranged from 22 to 59 hours for various mucous membranes. Usually fungi found on the surface of the epithelium in the form of saprophytes. The results of researches demonstrate the penetration of fungi into the host tissue and deep (and in some cases disseminated) fungal damage within a few days [17]. Strains isolated from healthy adults and children have the least adhesive activity; fungi of adult patients have the greatest, and *C. albicans* has the highest [3]. Such rapid penetration into the host tissues and the resistance of the infection to therapy causes a long course of the disease and a very high prevalence. Adhesins are glycoproteins that allow yeast to attach to epithelial and endothelial cells [18]. Invasins are specialized proteins by which *C. albicans* stimulates host cells to endocytosis by binding to host cell ligands [19]. The target ligands are E-cadherin on epithelial cells and N-cadherin on endothelial cells [20]. Numerous genes are involved in adhesion to epithelial cells, and a large area of the glycoprotein cell surface encodes eight genes belonging to the family of agglutinin-like sequences of *C. albicans* [21]. It was established that biofilm formation is the most important virulence factor [22]. Yeast cells begin to develop filamentous hyphae at the stage of proliferation of *C. albicans* cells in filaments. This is the most important stage at which cells can change their morphology, contributing to the formation of biofilm on the surface of the mucous membrane of the host organism [23, 6]. The process of biofilm formation is controlled by six genes (EFG1, BCR1, BRG1, NDT80, TEC1, and ROB1), which belong to the regulation network transcription [24,25].

Depending on the state of vaginal microocenosis, there are 3 forms of *Candida* infection of the vagina:

1. Asymptomatic candidiasis, in which there are no clinical manifestations of the disease, yeast-like fungi are detected in a low titer (less than 10^4 CFU/ ml), and lactobacilli in moderately large quantities absolutely dominate in the composition of microbial associates of vaginal microocenosis.

2. True candidiasis, in which fungi act as a causative agent, that comes to a clinically expressed picture of vaginal candidiasis. At the same time, *Candida* fungi (more than 10^4 CFU/ml) are present in the vaginal microocenosis in a high titer along with a high titer of

lactobacilli (more than 10^6 CFU/ml) in the absence of diagnostically significant titers of other opportunistic microorganisms.

3. A combination of vaginal candidiasis and bacterial vaginosis, in which yeast-like fungi participate in polymicrobial associations as pathogens of the disease. In these cases, yeast-like fungi (more often in high titer) are found against the background of a large number (more than 10^9 CFU / ml) of obligate anaerobic bacteria and Gardnerella with a sharp decrease in the concentration or absence of lactobacilli.

The clinical picture of vaginal candidiasis usually characterized by the following symptoms:

- copious or moderate curded discharge from the genital tract;
- itching, burning, irritation in the area of the external genitals;
- increased itching during sleep or after water treatments and sexual intercourse;
- an unpleasant odor that increases after sexual intercourse. [25].

The reasons that lead to the activation and growth of fungi include all those conditions and factors under the influence of which the vital activity of normal microflora is suppressed:

- taking medicines, which are suppressing the immune system (antibiotics, cytostatics, corticosteroids);
- the presence of chronic diseases, which also contributes to the weakening of the body's defenses (HIV infection, chronic hepatitis, tonsillitis, caries, cirrhosis of the liver, chronic kidney disease, etc.);
- lack of vitamins;
- hormonal disorders (diabetes mellitus, ovarian dysfunction, thyroid pathology, premenopause and menopause, overweight);
- pregnancy;
- hormonal contraceptives;
- intestinal dysbiosis;
- hypothermia, overheating, frequent time zone changes, stressful situations – these factors are additional and can aggravate or give rise to manifestations of vaginal candidiasis under "favorable" conditions.
- In addition, locally active factors predispose to the development of the disease:
- promiscuous sexual life;
- wearing wet underwear (after bathing, training);
- neglect or, on the contrary, excessive passion for personal hygiene;
- intimate hygiene products (deodorizing pads, tampons);
- the use of local contraception;
- wearing synthetic and/or tight underwear.

Vaginal candidiasis, as a rule, develops in women of childbearing age; however, the possibility of the disease in postmenopausal women, adolescent girls and even children. [26].

Maintaining the normal composition of the vaginal microflora is the key to a high quality of life and normal reproductive function of a woman. In this regard, vaginal infections, taking into account the prevalence and impact on the woman's body, fetal development and child health, are an important medical and social problem.

Funding

This research was funded by the Science Committee of Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (Grant BR21882248 Development and organization of original domestic medicines production according to GMP standards).

References:

1 Sosnina A.S. Vaginalnyj kandidoz (molochnica) - simptomy i lechenie. *Probolezni*, 2020 (<https://probolezny.ru/vaginalnyy-kandidoz/>)

- 2 Mahnovec E.N. Sovremennyye predstavleniya o vulvovaginalnom kandidoze i ego terapiya GBOU VPO «Novosibirskij gosudarstvennyj medicinskij universitet» *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*, 2013, 1: 9-15.
- 3 Silin K.A. Rasprostranenie i adgezivnaya aktivnost gribov kandida. *Elektronnyj nauchnyj zhurnal APRIORI*. Seriya: Estestvennye i tehicheskie nauki, 2015, 4: 1-6.
- 4 Talapko J, Juzbasic M, Matijevic T, Pustijanac E, Bekic S, Kotris I, Skrlec I. *Candida albicans*-The Virulence Factors and Clinical Manifestations of Infection. *J Fungi (Basel)*, 2021, 7:79 (doi:10.3390/jof7020079)
- 5 Konig A, Hube B, Kasper L. The Dual Function of the Fungal Toxin Candidalysin during *Candida albicans*-Macrophage Interaction and Virulence. *Toxins (Basel)*, 2020, 12 (doi:10.3390/toxins12080469)
- 6 Talapko J, Skrlec I. The Principles, Mechanisms, and Benefits of Unconventional Agents in the Treatment of Biofilm Infection. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2020, 13: 299 (doi:10.3390/ph13100299)
- 7 Qiu S, Wu T, Wang P, Li J, Li Q, Du J. The Association between VEGFR Gene Polymorphisms and Stroke: A Meta-Analysis. *PLoS One*, 2016 ; 11 (doi: 10.1371/journal.pone.0151371)
- 8 El-Houssaini HH, Elnabawy OM, Nasser HA, Elkhatib WF. Influence of subinhibitory antifungal concentrations on extracellular hydrolases and biofilm production by *Candida albicans* recovered from Egyptian patients. *BMC Infect Dis*, 2019, 19:54 (doi: 10.1186/s12879-019-3685-0)
- 9 Schaller M, Borelli C, Korting HC, Hube B. Hydrolytic enzymes as virulence factors of *Candida albicans*. *Mycoses*, 2005, 48:365–377 (doi: 10.1111/j.1439-0507.2005.01165.x)
- 10 Chaim V., e.a. Late miscarriage and intraamniotic candidiasis in a woman with a retained intrauterine contraceptive device. *Arch Gynecol Obstet*, 1993, 253(3): 157-60.3 (doi: 10.1016/0002-9378(88)90505-4)
- 11 McCaig LF, McNeil MM. Trends in prescribing for vulvovaginal candidiasis in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005, 14(2): 113-20 (doi: 10.1002/pds.960)
- 12 Mukaremera L., Lee K.K., Mora-Montes H.M., Gow NAR. *Candida albicans* Yeast, Pseudohyphal and Hyphal Morphogenesis Differentially Affects Immune Recognition. *Front Immunol*, 2017: 629 (doi: 10.3389/fimmu.2017.00629)
- 13 Hamaganova I.V., Berkengejm M.L. Kandidoznyj vulvovaginit. *Informacionnyj portal*. M., 2015 (<http://gynecolog.net/2015/06/kandidoznyj-vulvovaginit/>)
- 14 Gejro O.A. *Kliniko-laboratornaya harakteristika genitalnogo kandidoza u beremennyh zhenshin*. Kand.dis. SPb, 2007 (<https://www.dissercat.com/content/kliniko-laboratornaya-kharakteristika-genitalnogo-kandidoza-u-beremennykh-zhenshchin>)
- 15 Tyutyunnik V.L., Ordzhonikidze N.V. Vaginalnyj kandidoz i beremennost. *RMZh*, 2001:833. https://www.rmj.ru/articles/akusherstvo/Vaginalnyy_kandidoz_i_beremennosty/#ixzz8J0yMo8R1
- 16 Malysheva A.M. Vaginalnyj kandidoz u zhenshin reproduktivnogo vozrasta. *V sb. Sinergiya nauk*, 2018: 19. 1052-1055 (<http://synergy-journal.ru/archive/article1693>)
- 17 Bykov V.L. Dinamika invazivnogo rosta *Candida albicans* v tkanyah hozyaina. *Vestn dermatol i venerol*, 1990: 25-28.
- 18 Willaert R.G. Adhesins of Yeasts: Protein Structure and Interactions. *J Fungi (Basel)*, 2018: 4 (doi: 10.3390/jof4040119)
- 19 Pellon A., Begum N., Sadeghi Nasab S.D., Harzandi A., Shoaie S., Moyes D.L. Role of Cellular Metabolism during Candida-Host Interactions. *Pathogens*, 2022: 11 (doi: 10.3390/pathogens11020184)
- 20 Loh C.Y., Chai J.Y., Tang T.F., Wong W.F., Sethi G., Shanmugam M.K., Chong P.P., Looi C.Y. The E-Cadherin and N-Cadherin Switch in Epithelial-to-Mesenchymal Transition: Signaling, Therapeutic Implications, and Challenges. *Cells*, 2019: 8 (doi: 10.3390/cells8101118)
- 21 Hoyer L.L., Green C.B., Oh S.H., Zhao X. Discovering the secrets of the *Candida albicans* agglutinin-like sequence (ALS) gene family-a sticky pursuit. *Med Mycol*, 2008: 15-21 (doi: 10.1080/13693780701435317)
- 22 Pereira R., Dos Santos Fontenelle R.O., de Brito EHS, de Moraes S.M. Biofilm of *Candida albicans*: formation, regulation and resistance. *J Appl Microbiol*, 2021: 11–22 (doi: 10.1111/jam.14949).
- 23 Tseng Y.K., Chen Y.C., Hou C.J., Deng F.S., Liang S.H., Hoo S.Y., Hsu C.C., Ke C.L., Lin C.H. Evaluation of Biofilm Formation in *Candida tropicalis* Using a Silicone-Based Platform with Synthetic Urine Medium. *Microorganisms*, 2020: 8 (doi: 10.3390/microorganisms8050660)

24 Mancera E., Nocedal I., Hammel S., Gulati M., Mitchell K.F., Andes D.R., Nobile C.J., Butler G., Johnson A.D. Evolution of the complex transcription network controlling biofilm formation in *Candida* species. *Elife*, 2021: 10 (doi: 10.7554/eLife.64682)

25 Prilepskaya V.N., Bajramova G.R. Sovremennye predstavleniya o vaginalnom kandidoze. *RMZh*. 1998: 5. (https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/sovremennye_predstavleniya_o_vaginalnom_kandidoze/#ixzz8mw6ubmng)

26 Sozinova A.V, Vaginalnyj kandidoz *Elektronnyj portal Nizhegorodskaya oblastnaya farmaciya*, Novgorod, 2015 (https://gosapteka.ru/ency/vaginalnyy_kandidoz/)

З.Ж. ТУРЛЫБАЕВА^{1*}, Б.Б. БАЙМАХАНОВА¹, А.К. САДАНОВ¹,
О.Н. ЛАХК¹, С.Э. ОРАЗЫМБЕТ¹, И.Р. КУЛМАГАМБЕТОВ¹,
А.Д. МАСИРБАЕВА¹, Ш.М. МИРАЛИМОВА²

¹Микробиология және вирусология ғылыми- өндірістік орталығы, Алматы, Қазақстан

²Өзбекстан Республикасы Ғылым академиясының Микробиология институты, Ташкент,
Өзбекстан

*e-mail: tzj2009@yandex.kz

ҚЫНАПТЫҚ КАНДИДОЗ ЖӘНЕ ИНФЕКЦИЯНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ КӨРІНІСТЕРІ

Түйін

Қынаптық кандидоз клиникалық медицинадағы өзекті мәселелердің бірі болып табылады. Оның әлеумет үшін маңыздылығы – оның өте кең таралғандығында. Соңғы жылдары қынаптық кандидоз ауруларының жиілігі 2 есе артып, қынаптың зеңмен зақымдалуының созылмалы және жиі қайталанатын формалары көбейіп келеді. Әйел қынабында мекендейтін микрофлора құрамына аз мөлшерде шартты-патогенді микрофлораның кіретіндігі мәлім. Қынап микрофлорасының өзгеруіне әсер ететін көптеген факторлар оның зеңмен, соның ішінде қынаптық кандидозбен зақымдануына әкеліп соғады. Берілген шолуда қынаптық кандидоздың туу себептері мен патологиясы туралы ғылыми ақпараттар келтірілген.

Кілтгі сөздер: қынаптық кандидоз, *Candida* туысының зеңдері, лактобактериялар, адгезия, инвазиялау (енгізу).

МРНТИ: 34.27.29

З.Ж. ТУРЛЫБАЕВА^{1*}, Б.Б. БАЙМАХАНОВА¹, А.К. САДАНОВ¹,
О.Н. ЛАХК¹, С.Э. ОРАЗЫМБЕТ¹, И.Р. КУЛМАГАМБЕТОВ¹,
А.Д. МАСИРБАЕВА¹, Ш.М. МИРАЛИМОВА²

¹Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии, Алматы, Казахстан

²Институт микробиологии Академии наук Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан

*e-mail: tzj2009@yandex.kz

ВАГИНАЛЬНЫЙ КАНДИДОЗ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ИНФЕКЦИИ

doi:10.53729/MV- AS.2024.01.03

Аннотация

Вагинальный кандидоз является одной из наиболее актуальных проблем клинической медицины. Его высокая социальная значимость обусловлена широкой распространенностью. За последние годы частота выявления кандидоза возросла в 2 раза, увеличилось количество хронических и часто рецидивирующих форм грибкового поражения влагалища. Комбинированный состав микрофлоры влагалища женщины включает в небольшом количестве условно-патогенную микрофлору. Многочисленные факторы изменения микрофлоры влагалища

способны привести к различным видам грибковой инфекции, в частности, к вагинальному кандидозу. В обзоре приводятся научные данные по этиологии и патогенезу вагинального кандидоза.

Ключевые слова: вагинальный кандидоз, грибы рода *Candida*, лактобактерии, адгезия, инвазирование.

Причиной возникновения вагинального кандидоза является трансформация сапрофитирующей формы дрожжеподобных грибов вульвы и вагины в вирулентную, аутоинфицирование из экстрагенитальных очагов кандидоза (преимущественно кишечника). Синонимами слова вагинальный кандидоз являются урогенитальный кандидоз, кандидозный кольпит (вагинит), «молочница». Вагинальный кандидоз ("молочница") это, как правило, внешнее проявление дефицита местного иммунитета, проседающего зачастую на фоне скрытых заболеваний, передающихся половым путем (хламидии, уреаплазмы и др.). Для результативности лечения вагинального кандидоза необходимо применение противогрибковых лекарственных средств в сочетании с комплексом препаратов, оптимизирующих иммунитет [1].

Рост заболеваний микозами возрастает в связи с широтой нерационального применения антибиотиков, цитостатических препаратов, глюкокортикоидов, с трансплантацией органов и другими лечебными мероприятиями [2].

Грибы рода *Candida*, которые в небольшом количестве представлены в нормальной микрофлоре влагалища, при определенных обстоятельствах подавляют рост лактобактерий (молочнокислых бактерий), активно размножаются, вызывая характерные клинические проявления вагинального кандидоза, и создают условия для заселения влагалища болезнетворными организмами.

В настоящее время известно более 300 видов грибов рода *Candida*, из них со слизистых оболочек человека выделяют более 27 видов: *C. albicans* – в 80%, *C. glabrata* – в 15-30%, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* - в 4-7% случаев. Способность сапрофитных грибов колонизировать человеческие ткани проявляется только у больных с глобальными дефектами иммунной системы [3]. *Candida albicans* долгое время был наиболее распространенным грибковым патогеном, выделяемым при эпизодах кандидоза. Тем не менее, недавние литературные сообщения раскрывают все более важную роль других видов, не относящихся к *C. albicans*, таких как *Candida glabrata* (*C. glabrata*), *Candida parapsilosis* (*C. parapsilosis*), *Candida krusei* (*C. krusei*), *Candida tropicalis* (*C. tropicalis*) и совсем недавно *Candida auris* (*C. auris*).

C. albicans — это полиморфный грибок, который в зависимости от среды, в которой он находится, может изменять свою морфологию от дрожжевой формы (бластоконидии) до псевдогифов и гиф. Установлено, что одним из наиболее важных отличий *C. albicans* от других видов является способность образовывать истинный мицелий *in vivo* при благоприятных условиях. Идентифицированы два серотипа *C. albicans*, а именно тип А и тип В, в зависимости от его антигенной структуры. Многочисленные факторы способствуют заметному увеличению инвазивных грибковых инфекций, включая гипергликемию – высокое содержание сахара в крови. Гипергликемическая среда, богатая углеводами, служит источником энергии, необходимой для производства биопленок и матриц, которые защищают клетки гриба от внешних воздействий. *C. albicans* может продуцировать цитолитический фермент, известный как кандидализин, и гифы отвечают за его секрецию [4]. Этот фермент играет жизненно важную роль в развитии инфекций слизистой оболочки влагалища [5]. Непосредственным фактором вирулентности *C. albicans* является секреция гидролитических ферментов аспартилпротеиназы и фосфолипазы, а также гемолизина, которые усиливают патогенные эффекты, такие как связывание с тканью хозяина и разрыв клеточной мембраны. В результате их активности облегчается инвазия на поверхность слизистой оболочки. Кроме того, они ответственны за предотвращение иммунного ответа хозяина [6 - 8]. У *C. albicans* присутствуют, по

меньшей мере, десять представителей семейства генов аспартилпротеиназы, в то время как фосфолипаза зарегистрирована в четырех семействах [9]. Наконец, одним из существенных факторов, влияющих на вирулентность *C. albicans*, является тигмотропизм (контактное восприятие), который регулируется поступлением внеклеточного кальция и в значительной степени способствует распространению в ткани хозяина и развитию биопленки [4].

Грибковые инфекции опасны своими осложнениями, поскольку могут проникать во внутренние органы мочеполовой системы, вызывая различные заболевания этой сферы вплоть до бесплодия. Вагинальный кандидоз относится к числу наиболее распространенных заболеваний женщин и составляет от 40% до 50% в структуре инфекционной патологии нижнего отдела гениталий, являясь самой частой причиной их обращения к врачам женской консультации [10, 11]. Одним из наиболее важных факторов является диморфизм, который представляет собой способность *C. albicans* изменять свою форму с дрожжевой на плесневую с последующим образованием настоящих гифов при благоприятных условиях. Последний признак значительно увеличивает его инвазивность и протеолитическую активность; однако в дрожжевой форме он демонстрирует склонность к большему распространению [12].

При нормальном составе микрофлоры влагалища среднее количество аэробных и анаэробных микроорганизмов во влагалищном отделяемом в норме составляет 10^5 – 10^8 КОЕ/мл, а их соотношение — 10:1. В микробиоценозе влагалища женщин репродуктивного возраста преобладают перокси продуцирующие лактобациллы (95-98%). Колонизируя слизистую влагалища, лактобактерии участвуют в формировании экологического барьера и обеспечивают тем самым резистентность вагинального биотопа. Основным механизмом, обеспечивающим колонизационную резистентность вагинального биотопа, является их способность к кислотообразованию. В норме pH среды влагалища составляет 3,8–4,5. Кроме того, защитные свойства лактобацилл реализуются по-разному: за счет антагонистической активности, адгезивных свойств, способности продуцировать лизоцим, перекись водорода. Местные противогрибковые и противомикробные факторы, синтезируемые слизистой влагалища: трансферрин, лактоферрин, лизоцим, церулоплазмин, белки острой фазы и др. Недостаток некоторых из них, в частности трансферрина, предрасполагает к развитию кандидоза [13].

По данным мировой статистики 75% женщин имели один эпизод этого заболевания, а в более 50% случаев у них наблюдались рецидивы. Медико-социальная опасность кандидозного вульвовагинита заключается в том, что он является причиной развития инфекционной патологии женских половых органов, вызывает осложнения протекания беременности, инфицирование плода и новорожденного, снижает качество жизни женщины. За последние 20 лет частота кандидоза среди доношенных новорожденных возросла в 8 раз, с 1,9 % до 15,6%, реально увеличивая угрозу здоровью будущего поколения [14]. Вагинальный кандидоз у беременных встречается в среднем в 30-40% случаев, а перед родами – до 44,4%. Необходимо отметить, что кандидоз мочеполовых органов в 2-3 раза чаще встречается при беременности, чем у небеременных женщин. Установлена прямая связь между сроком гестации и частотой возникновения вагинального кандидоза. Столь высокая частота возникновения кандидоза влагалища в период гестации обусловлена рядом факторов: изменения гормонального баланса; накопление гликогена в эпителиальных клетках влагалища; иммуносупрессорным действием высокого уровня прогестерона и присутствием в сыворотке крови фактора иммуносупрессии, связанного с глобулинами. Для вагинального кандидоза во время беременности характерны бессимптомное течение и частые рецидивы. В связи с увеличением числа факторов риска и широким распространением кандидозной инфекции, появлением новых данных о патогенезе на фоне иммунодефицитных состояний, вопросы профилактики и лечения кандидоза в настоящее время представляют весьма сложную проблему. Особое значение эта проблема приобретает в период гестации из-за высокого

риска поражения плода. Беременные и родильницы с вагинальным кандидозом могут быть источником как внутриутробного, так и постнатального инфицирования новорожденных [15].

В развитии кандидозной инфекции различают следующие этапы: прикрепление (адгезия) грибов к поверхности слизистой оболочки с ее колонизацией, внедрение (инвазию) их в эпителий, преодоление эпителиального барьера слизистой оболочки, инвазия в соединительную ткань, преодоление тканевых и клеточных защитных механизмов, проникновение в сосуды, гематогенная диссеминация с поражением различных органов и систем [3]. Проще говоря, на первом этапе грибы адгезируются к слизистой оболочке влагалища и колонизируют ее. Наиболее активно этот этап протекает, если есть определенные условия – температура +37°C и pH 6,0. Затем следует этап инвазирования грибов в эпителий влагалища. Возникает воспалительная реакция. Эта фаза говорит о начале развития кандидоза. Иногда, после преодоления эпителия влагалища, возбудитель попадает в соединительную ткань, а затем - в сосуды, поражая патогенным путем различные органы и ткани [16].

Исследуя динамику инвазивного роста *Candida albicans* в тканях хозяина, используя экспериментальные модели кандидозного вагинита у мышей с лейкопенией и стоматита у новорожденных животных, у которых развилась минимальная воспалительная реакция, была определена скорость инвазивного роста *C. albicans* в многослойном эпителии слизистой оболочки. Было обнаружено, что псевдомицелий проникает в эпителий со средней скоростью 2 микрона в час, проникая во всю эпителиальную оболочку в течение 24–48 часов. Эти данные были экстраполированы на клиническое состояние. На основе измерений толщины эпителия слизистой оболочки (выполненных с использованием аутопсии и биопсийного материала) были рассчитаны предполагаемые периоды общего проникновения эпителия; такое проникновение приводит к сосудистой инвазии, что делает возможным диссеминированное поражение. Эти периоды варьировали от 22 до 59 часов для различных слизистых оболочек. Результаты демонстрируют проникновение грибов, обычно обнаруживаемых на поверхности эпителия в виде сапрофитов, в ткани хозяина и вызывают глубокое (а в некоторых случаях и диссеминированное) грибковое поражение в течение нескольких дней [17]. Наименьшей адгезивной активностью обладают штаммы, выделенные от здоровых взрослых и детей; наибольшей - грибы взрослых больных, причем наиболее высокой – *C. albicans* [3]. Столь стремительное проникновение в ткани хозяина и устойчивость инфекции к терапии обуславливает длительное течение заболевания и очень высокую распространенность. Адгезины - это гликопротеины, которые позволяют дрожжам прикрепляться к эпителиальным и эндотелиальным клеткам [18]. Инвазины представляют собой специализированные белки, с помощью которых *C. albicans* стимулирует клетки-хозяева к эндоцитозу путем связывания с лигандами клетки-хозяина [19]. Лигандами-мишенями являются E-кадгерин на эпителиальных клетках и N-кадгерин на эндотелиальных клетках [20]. Многочисленные гены участвуют в адгезии к эпителиальным клеткам, а большая площадь клеточной поверхности гликопротеина кодирует восемь генов, принадлежащих к семейству агглютининоподобных последовательностей *C. albicans* [21]. Образование биопленок признано важнейшим фактором вирулентности [22]. На стадии пролиферации клеток *C. albicans* образуются нити, в которых дрожжевые клетки начинают развивать нитевидные гифы. Это наиболее важный этап, на котором клетки могут изменять свою морфологию, способствуя, в свою очередь, образованию биопленки на поверхности слизистой оболочки организма-хозяина [23, 6]. Процесс формирования биопленки контролируется шестью генами (EFG1, BCR1, BRG1, NDT80, TEC1, и ROB1), которые принадлежат к сети регуляции транскрипции [24,25].

В зависимости от состояния вагинального микроценоза выделяют 3 формы *Candida* – инфекции влагалища:

1. Бессимптомное кандидоносительство, при котором отсутствуют клинические проявления заболевания, дрожжеподобные грибы выявляются в низком титре (менее 10^4 КОЕ/мл), а в составе микробных ассоциантов вагинального микроценоза абсолютно доминируют лактобациллы в умеренно большом количестве.

2. Истинный кандидоз, при котором грибы выступают в роли моновозбудителя, вызывая клинически выраженную картину вагинального кандидоза. При этом в вагинальном микроценозе в высоком титре присутствуют грибы *Candida* (более 10^4 КОЕ/мл) наряду с высоким титром лактобацилл (более 10^6 КОЕ/мл) при отсутствии диагностически значимых титров других условно-патогенных микроорганизмов.

3. Сочетание вагинального кандидоза и бактериального вагиноза, при котором дрожжеподобные грибы участвуют в полимикробных ассоциациях, как возбудители заболевания. В этих случаях дрожжеподобные грибы (чаще в высоком титре) обнаруживают на фоне большого количества (более 10^9 КОЕ/мл) облигатных анаэробных бактерий и гарднерелл при резком снижении концентрации или отсутствии лактобацилл.

Клиническая картина вагинального кандидоза обычно характеризуется следующими симптомами:

- обильными или умеренными творожистыми выделениями из половых путей;
- зудом, жжением, раздражением в области наружных половых органов;
- усилением зуда во время сна или после водных процедур и полового акта;
- неприятным запахом, усиливающимся после половых контактов [25].

К причинам, которые приводят к активизации и росту грибов, относятся все те состояния и факторы, под действием которых подавляется жизнедеятельность нормальной микрофлоры:

- прием лекарственных средств, на фоне которых угнетается иммунитет (антибиотики, цитостатики, кортикостероиды);
- наличие хронических заболеваний, что также способствует ослаблению защитных сил организма (ВИЧ-инфекция, хронический гепатит, тонзиллит, кариес, цирроз печени, хроническая патология почек и прочее);
- недостаток витаминов;
- гормональные нарушения (сахарный диабет, расстройство работы яичников, патология щитовидной железы, менопауза и менопауза, избыточный вес);
- беременность;
- гормональные контрацептивы;
- дисбактериоз кишечника;
- переохлаждение, перегревание, частая смена часового пояса, стрессовые ситуации – эти факторы являются дополнительными и могут усугублять или давать старт проявлениям вагинального кандидоза при «благоприятных» условиях.
- Кроме того, предрасполагают к развитию заболевания и местно-действующие факторы:
- беспорядочная половая жизнь;
- ношение влажного белья (после купания, тренировок);
- пренебрежение или, напротив, чрезмерное увлечение личной гигиеной;
- средства интимной гигиены (дезодорирующие прокладки, тампоны);
- использование местной контрацепции;
- ношение синтетического и/или тесного нижнего белья.

Вагинальный кандидоз, как правило, развивается у женщин детородного возраста, однако не исключается возможность возникновения заболевания у женщин в постменопаузе, у девочек-подростков и даже детей [26].

Поддержание нормального состава микрофлоры влагалища является залогом высокого качества жизни и нормальной репродуктивной функции женщины. В связи с этим вагинальные инфекции, с учетом распространенности и влияния на организм женщины, развитие плода и здоровье ребенка, являются важной медико-социальной проблемой.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке Комитета Науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (грант BR21882248 «Разработка и организация производства оригинальных отечественных лекарственных средств по стандартам GMP»).

Литература:

- 1 Соснина А.С. Вагинальный кандидоз (молочница) - симптомы и лечение. *Проблемы*, 2020 (<https://probolezny.ru/vaginalnyy-kandidoz/>)
- 2 Махновец Е.Н. Современные представления о вульвовагинальном кандидозе и его терапия ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет». *Клиническая дерматология и венерология*, 2013, 1: 9-15.
- 3 Силин К.А. Распространение и адгезивная активность грибов кандиды. *Электронный научный журнал APRIORI*. Серия: Естественные и технические науки, 2015, 4: 1-6.
- 4 Talapko J, Juzbašić M, Matijević T, Pustijanac E, Bekić S, Kotris I, Škrlec I. *Candida albicans*-The Virulence Factors and Clinical Manifestations of Infection. *J Fungi (Basel)*, 2021, 7:79 (doi.10.3390/jof7020079)
- 5 König A, Hube B, Kasper L. The Dual Function of the Fungal Toxin Candidalysin during *Candida albicans*-Macrophage Interaction and Virulence. *Toxins (Basel)*, 2020, 12 (doi.10.3390/toxins12080469)
- 6 Talapko J, Škrlec I. The Principles, Mechanisms, and Benefits of Unconventional Agents in the Treatment of Biofilm Infection. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2020, 13: 299 (doi.10.3390/ph13100299)
- 7 Qiu S, Wu T, Wang P, Li J, Li Q, Du J. The Association between VEGFR Gene Polymorphisms and Stroke: A Meta-Analysis. *PLoS One*, 2016 ; 11 (doi: 10.1371/journal.pone.0151371)
- 8 El-Houssaini HH, Elnabawy OM, Nasser HA, Elkhatib WF. Influence of subinhibitory antifungal concentrations on extracellular hydrolases and biofilm production by *Candida albicans* recovered from Egyptian patients. *BMC Infect Dis*, 2019, 19:54 (doi: 10.1186/s12879-019-3685-0)
- 9 Schaller M, Borelli C, Korting HC, Hube B. Hydrolytic enzymes as virulence factors of *Candida albicans*. *Mycoses*, 2005, 48:365–377 (doi: 10.1111/j.1439-0507.2005.01165.x)
- 10 Chaim V., e.a. Late miscarriage and intraamniotic candidiasis in a woman with a retained intrauterine contraceptive device. *Arch Gynecol Obstet*, 1993, 253(3): 157-60.3 (doi: 10.1016/0002-9378(88)90505-4)
- 11 McCaig LF, McNeil MM. Trends in prescribing for vulvovaginal candidiasis in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005, 14(2): 113-20 (doi: 10.1002/pds.960)
- 12 Mukaremera L., Lee K.K., Mora-Montes H.M., Gow NAR. *Candida albicans* Yeast, Pseudohyphal and Hyphal Morphogenesis Differentially Affects Immune Recognition. *Front Immunol*, 2017: 629 (doi: 10.3389/fimmu.2017.00629)
- 13 Хамаганова И.В., Беркенгейм М.Л. Кандидозный вульвовагинит. *Информационный портал*. М., 2015 (<http://gynecolog.net/2015/06/kandidoznyjj-vulvovaginit/>)
- 14 Гейро О.А. Клинико-лабораторная характеристика генитального кандидоза у беременных женщин. *Канд.дис.* СПб, 2007 (<https://www.disscat.com/content/kliniko-laboratornaya-kharakteristika-genitalnogo-kandidoza-u-beremennykh-zhenshchin>)
- 15 Тютюнник В.Л., Орджоникидзе Н.В. Вагинальный кандидоз и беременность. РМЖ, 2001:833. ([https://www.rmj.ru/articles/akusherstvo/Vaginalnyy_kandidoz_i_beremennosty/](https://www.rmj.ru/articles/akusherstvo/Vaginalnyy_kandidoz_i_beremennosty/#ixzz8J0yMo8R1) #ixzz8J0yMo8R1)
- 16 Малышева А.М. Вагинальный кандидоз у женщин репродуктивного возраста. *В сб. Синергия наук*, 2018: 19. 1052-1055 (<http://synergy-journal.ru/archive/article1693>)
- 17 Быков В.Л. Динамика инвазивного роста *Candida albicans* в тканях хозяина. *Вестн дерматол и венерол*, 1990: 25-28.

- 18 Willaert R.G. Adhesins of Yeasts: Protein Structure and Interactions. *J Fungi (Basel)*, 2018: 4 (doi: 10.3390/jof4040119)
- 19 Pellon A., Begum N., Sadeghi Nasab S.D., Harzandi A., Shoaie S., Moyes D.L. Role of Cellular Metabolism during Candida-Host Interactions. *Pathogens*, 2022: 11 (doi: 10.3390/pathogens11020184).
- 20 Loh C.Y., Chai J.Y., Tang T.F., Wong W.F., Sethi G., Shanmugam M.K., Chong P.P., Looi C.Y. The E-Cadherin and N-Cadherin Switch in Epithelial-to-Mesenchymal Transition: Signaling, Therapeutic Implications, and Challenges. *Cells*, 2019: 8 (doi: 10.3390/cells8101118)
- 21 Hoyer L.L., Green C.B., Oh S.H., Zhao X. Discovering the secrets of the *Candida albicans* agglutinin-like sequence (ALS) gene family-a sticky pursuit. *Med Mycol*, 2008: 15- 21 (doi: 10.1080/13693780701435317)
- 22 Pereira R., Dos Santos Fontenelle R.O., de Brito EHS, de Morais S.M. Biofilm of *Candida albicans*: formation, regulation and resistance. *J Appl Microbiol*, 2021: 11–22 (doi: 10.1111/jam.14949)
- 23 Tseng Y.K., Chen Y.C., Hou C.J., Deng F.S., Liang S.H., Hoo S.Y., Hsu C.C., Ke C.L., Lin C.H. Evaluation of Biofilm Formation in *Candida tropicalis* Using a Silicone-Based Platform with Synthetic Urine Medium. *Microorganisms*, 2020: 8 (doi: 10.3390/microorganisms8050660)
- 24 Mancera E., Necedal I., Hammel S., Gulati M., Mitchell K.F., Andes D.R., Nobile C.J., Butler G., Johnson A.D. Evolution of the complex transcription network controlling biofilm formation in *Candida* species. *Elife*, 2021: 10 (doi: 10.7554/eLife.64682)
- 25 Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Современные представления о вагинальном кандидозе. *PMЖ*. 1998: 5. (https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/sovremennye_predstavleniya_o_vaginalnyom_kandidoze/#ixzz8mw6ubmng)
- 26 Созинова А.В, Вагинальный кандидоз *Электронный портал Нижегородская областная фармация*, Новгород, 2015 (https://gosapteka.ru/ency/vaginalnyy_kandidoz/)