
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут
медицини транспорту

ВІСНИК
МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ

Науково-практичний журнал
Виходить 4 рази на рік

Заснований в 1997 році. Журнал є фаховим виданням для публікації основних
результатів дисертаційних робіт у галузі медичних наук
(Наказ Міністерства освіти і науки України № 886 (додаток 4) від 02.07.2020 р.)
Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу масової інформації серія КВ № 18428-7228ПР

№ 2 (99)
(квітень - червень)

Одеса 2023

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор **А. І. Гоженко**

О. М. Ігнат'єв (заступник головного редактора), Н. А. Мацегора (відповідальний секретар), Н. С. Бадюк, Є. П. Белобров, Р. С. Вастьянов, В. С. Гойдик, М. І. Голубятніков, А. А. Гудима, Ю. І. Гульченко, О. М. Левченко, Г. С. Манасова, В. В. Огоренко, Т. П. Опаріна, И. В. Савицький, С. М. Пасічник, Е. М. Псядло, Н. Д. Філінець, В. В. Шухтін

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Х. С. Бозов (Болгарія), Денисенко І. В. (МАММ), В. А. Жуков (Польща), С. Іднані (Індія), А. Г. Кириченко (Днепр), М. О. Корж (Харків), І. Ф. Костюк (Харків), М. М. Корда (Тернопіль), Н. Ніколіч (Хорватія), М. Г. Проданчук (Київ), М. С. Регеда (Львів), А. М. Сердюк (Київ)

Адреса редакції

65039, ДП УкрНДІ медицини транспорту
м. Одеса, вул. Канатна, 92
Телефон/факс: (0482) 753-18-01; 42-82-63
e-mail *nymba.od@gmail.com*
Наш сайт - www.medtrans.com.ua

Редактор Н. І. Єфременко

Здано до набору 22.06.2023 р.. Підписано до друку 26.06.2023 р Формат 70×108/164
Папір офсетний № 2. Друк офсетний. Умов.-друк.арк. .
Зам № 2/9/15 Тираж 100 прим.

ISSN 2707-1324

©Міністерство охорони здоров'я України, 1999
©Державне підприємство Український науково-дослідний інститут медицини транспорту, 2005

26. Lonnie Golden. Irregular Work Scheduling and Its Consequences: report. – Economic Policy Institute, April 9, 2015

27. Chung YS, Lee PTW, Lee JK. Burnout in seafarers: its antecedents and effects on incidents at sea. *Marit Policy Manag.* 2017; 44(7) : 916–31.

28. Oldenburg M, Jensen HJ, Wegner R. Burnout syndrome in seafarers in the merchant marine service. *Int Arch Occup Environ Health.* 2013;86(4):407–16.

Робота надійшла в редакцію 18.04.2023 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.33/34:616.992.282

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8171403>

Ю. М. Дехтяр, О. А. Грузевський, Г. Ю. Шевчук, М. М. Куртова

ІМУНІТЕТ ПРИ КАНДИДОЗІ ВЕРХНЬОГО ВІДДІЛУ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

Одеський національний медичний університет

Authors' Information

Дехтяр Юрій Миколайович- ORCID: 0000-0003-0256-9279

Грузевський Олександр Анатолійович - ORCID: 0000-0003-1953-8380

Шевчук Ганна Юріївна - ORCID: 0000-0001-5041-7283

Куртова Маріанна Миколаївна -ORCID: 0000-0003-4060-619X

Summary. Dekhtiar Y., Hruzevskyi O., Shevchuk H., Kurtova M. **IMMUNITY IN CANDIDIASIS OF THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT.** - *Odessa National Medical University; e-mail: doctor@i.ua*. This review highlights the causes of the occurrence and development of candidiasis of the upper gastrointestinal tract. Fungal infections are a global public health problem and can lead to significant morbidity and mortality. Although *Candida albicans* is normally a commensal member of the microbiota, overgrowth often leads to localized infection of the upper gastrointestinal mucosa, causing morbidity in healthy individuals, as well as invasive infection, which often causes death in the absence of effective immune defense. *Candida albicans* triggers numerous innate immune responses on mucosal surfaces, and the detection of *Candida albicans* hyphae in particular stimulates the production of antimicrobial peptides, danger-related molecular structures, and cytokines that function to reduce the fungal burden during infection. The enormous diversity of microbial populations that comprise the human microbiota poses a dynamic and constant immunological challenge to mucosal surfaces. Numerous complex and interrelated mechanisms are involved in the innate recognition and response of mucosal surfaces to *Candida albicans*. *Candida* pathogenicity can be related to its morphology, adhesion to tissues and production of extracellular proteases. In addition, the destruction of the local defense mechanism and systemic factors, including low immune function, unreasonable use of antibiotics and hormones, physiological weakness, endocrine disorders, nutritional factors, chemotherapy and AIDS, can contribute to the onset of this disease. Current antifungal therapy is not satisfactory, especially for invasive, life-threatening fungal infections. Modulating the antifungal capacity of the host's immune system is a possible way to fight fungal infections.

Key words: *Candida albicans*, cellular immunity, humoral immunity, neutrophils.

Реферат. Дехтяр Ю. М., Грузевський О. А., Шевчук Г. Ю., Куртова М. М. **ІМУНІТЕТ ПРИ КАНДИДОЗІ ВЕРХНЬОГО ВІДДІЛУ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ.** У представленому огляді висвітлені причини виникнення і розвитку кандидозу верхнього відділу шлунково-кишкового тракту. Грибкові інфекції є глобальною проблемою здоров'я нації та можуть призвести до значної захворюваності та смертності людей. Хоча *Candida albicans* зазвичай є коменсальним членом мікробіоти, її надмірний ріст часто призводить до локалізованої інфекції слизової оболонки верхнього відділу шлунково-кишкового тракту, що спричиняє захворювання у здорових людей, а також до інвазивної інфекції, яка часто спричиняє смерть за відсутності ефективного імунного захисту. *Candida albicans* викликає численні вроджені імунні реакції на поверхнях слизової оболонки, і виявлення гіфів *Candida albicans* зокрема стимулює вироблення антимікробних пептидів, молекулярних структур, пов'язаних з небезпекою, і цитокінів, які сприяють зменшенню грибкового навантаження під час інфекції. Сучасна протигрибкова терапія не є задовільною, особливо при інвазивних, небезпечних для життя грибкових інфекціях. Модулювання протигрибкової здатності імунної системи людини є можливим способом боротьби з грибковими інфекціями.

Ключові слова: *Candida albicans*, клітинний імунітет, гуморальний імунітет, нейтрофіли.

Вступ. Дотепер проблема мікотичної інфекції привертає вагу великої кількості дослідників. Кандидоз стає дедалі більш серйозною медичною проблемою, для розв'язання якої застосовуються сучасні, але малоефективні методи [1]. Відомо, що гриби роду *Candida spp.* є умовно-патогенним мікроорганізмом людини, який персистує в незначній кількості на шкірі, слизових оболонках людини і є причиною розвитку кандидозу – патологічного процесу, в основі якого лежить надлишковий ріст грибів *Candida albicans* (*C. albicans*) [2, 3, 4].

C. albicans є коменсальним мікроорганізмом у шлунково-кишковому тракті. У разі порушення мікробіома, шлунково-кишкового бар'єру та імунітету він потрапляє в кровотік, вивільняючи епітеліальний токсин, стимулює рецептори і призводить до інвазивного захворювання. Колонізація стравоходу та запалення, спричинене *C. albicans*, призводить до кандидозу стравоходу та є передбачуваним фактором ризику інвазивного кандидозу, який сам собою несе високу смертність [5].

Поширення. Феномен росту інфекційно-запальних захворювань, викликаних цими грибами, в різних областях медицини пов'язаний з перш за все з наявністю імуносупресії. Оцінки Health Evaluation II (ARACHE II) вказують, що серед факторів імуносупресії найчастіше визначають прийом кортикостероїдів, цитостатичних препаратів, супутні системні захворювання, при яких найчастіше призначають вищевказані засоби, онкологічні захворювання. Обширне та тривале використання антибіотиків також сприяє розвитку кандидозу через порушення мікробіоценозу кишечника, стану слизових оболонок (СО) і місцевого імунітету. Серед зовнішніх факторів імуносупресії чимале значення мають порушення екологічної сфери існування людини з тривалим впливом хімічних, фізичних, радіаційних забруднень [2, 3, 6, 7]. Збільшення кількості випадків кандидозу пояснюється ще й суттєвими еволюційними змінами та широкими адаптаційними можливостями мікроорганізмів, що сприяє підвищенню етіологічної ролі опортуністичної флори [3, 4, 8, 9].

Захворюваність на кандидемію залежить від географічного регіону, місцевої епідеміології, віку та інших чинників. У більшості великих досліджень повідомляється про захворюваність 3–5 випадків на 100 000 осіб у загальній популяції. Позалікарняна кандидемія (тобто набута поза лікарнею, а не в лікарні) є дещо новим спостереженням у Сполучених Штатах та інших розвинених країнах і відображає широке використання пристроїв довготривалого внутрішньовенного доступу (наприклад, центральних катетерів, які вводять периферійно, та тунельних внутрішньосудинних катетерів) та парентеральної амбулаторної протимікробної терапії. Повідомлялося, що атрибутивна смертність серед усіх пацієнтів із кандидемією становить від 10 до 47 %, але більш точна оцінка, імовірно, становить 10–20 %, при цьому ризик смерті тісно пов'язаний із віком, вищими показниками

гострої фізіології та хронічного захворювання. Повідомляється, що атрибутивна вартість кандидемії становить ~40 000 доларів США на пацієнта [7].

Природні та специфічні фактори імунітету. Доведено, що захист макроорганізму заснований на природних (неспецифічних) чинниках та специфічних факторах імунітету, які спрямовані на елімінацію збудника та виробляються у відповідь на його появу (рис. 1).

До природних чинників відносять різницю в фізіологічних умовах та загалом несприятливе для грибів середовище організму (рН та температуру) конкуренцію з клітинами мікрофлори і тканинами макроорганізму; цілісність бар'єру шкіри та слизових оболонок. Окрім того, макроорганізм має низку протигрибкових чинників: трансферин та лактоферин, лізоцим, церулоплазмін, білки гострої фази, манозозв'язуючі протеїни тощо. Дефіцит цих чинників, особливо порушення бар'єру загального покриву, зникнення конкуруючої мікрофлори та нестача трансферину, самі по собі є передумовою розвитку кандидозу. Але ефективний захист організму забезпечується лише засобами імунної системи [3, 8].

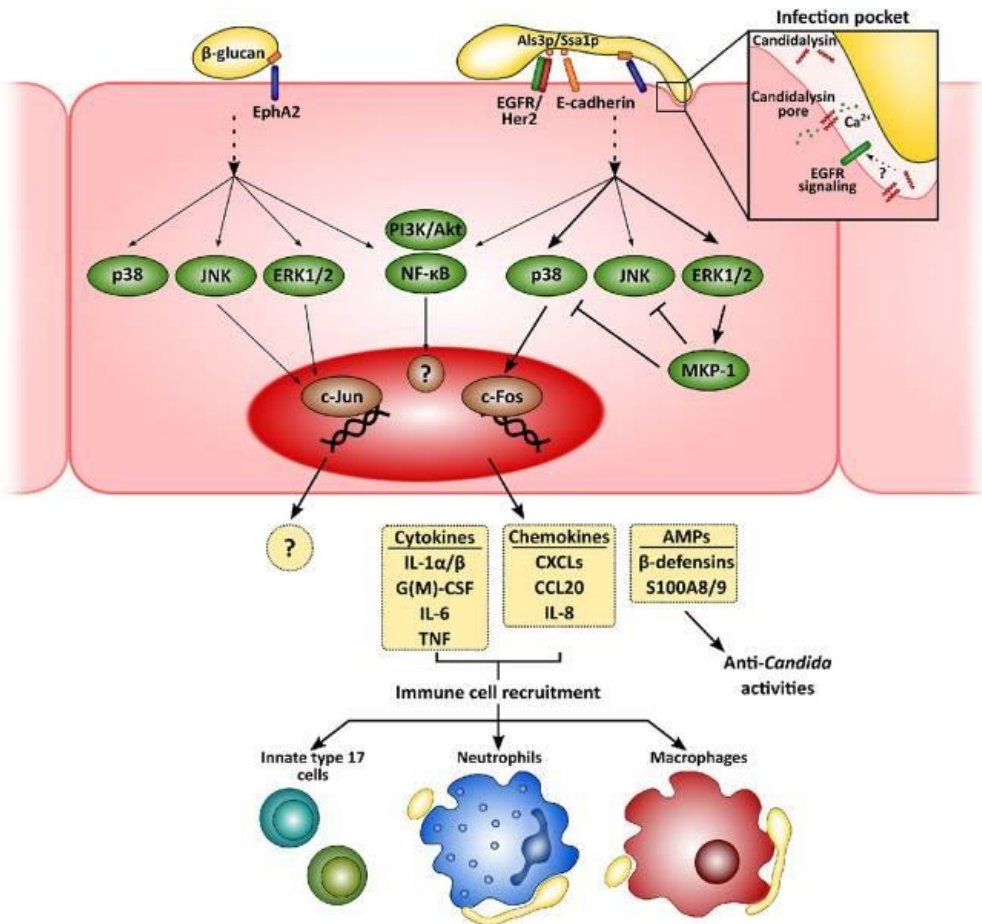


Рис. 1. Антикандидозний імунітет слизових оболонок [2].

Імунна відповідь організму розглядається як прояв адаптативних реакцій, які спрямовані на підтримку постійності внутрішнього середовища. Неспецифічні фактори резистентності організму безпосередньо беруть участь на початку, в період розвитку та в кінцевій фазі розвитку імунної відповіді. В імунній відповіді спочатку включаються неспецифічні, а потім специфічні механізми реактивності при інфекції та запальному процесі [10, 11].

Фагоцитоз. У системі неспецифічної резистентності організму провідна роль належить фагоцитозу. Фагоцитоз – це особливий процес поглинання клітиною великих

макромолекулярних комплексів або корпускулярних структур. Після досить тісного прикріплення фагоцитуючої клітини до клітини мішені (адгезії) вона поглинає об'єкт фагоцитозу. При цьому створюється так звана фагосома, або фагоцитарна вакуоль, котра формується за рахунок мембрани фагоцитарної клітини навколо поглинаючої частинки. Така фагосома просувається всередину цитоплазми клітини в напрямку до лізосом, і тоді мембрани цих двох вакуоль зливаються в одну вакуолю – фаголізосому. Після утворення фаголізосоми починається процес травлення поглинутого матеріалу. Вміст лізосомальних гранул дуже важливий для руйнування матеріалу, який було поглинуто [8, 12].

Нейтрофіли. У багатьох роботах останніх років було доведено, що макрофаги та нейтрофіли виконують основну роботу позбавлення макроорганізму від *C. albicans*. Нейтрофіли є ключовими компонентами вродженої імунної системи, які протистоять грибковим патогенам, вивільняючи ретикулярні позаклітинні структури, які називаються нейтрофільними позаклітинними пастками (NET). Порівняно з фагоцитозом і окислювальним вибухом, NET демонструють кращу здатність з точки зору захоплення великих патогенів, таких як гриби роду *Candida spp.* [13, 14]. Ці гриби продукують глітоксин, який викликає імуносупресію, знижує хемотаксис та здатність до фагоцитозу у нейтрофілів. Завдяки наявності рецепторів до значної кількості ендогенних медіаторів та особливостям будови нейтрофіли реагують на дрібні зміни сталості внутрішнього середовища, що дає змогу розглядати ці клітини як «дзеркала гомеостазу» [8, 15]. Нейтрофільні гранулоцити розглядаються як клітини, які відіграють ключову роль у протиінфекційному захисті організму завдяки своїй здатності поглинати патогени, вивільняти широкий спектр мікробіцидних компонентів, та синтезувати вазоактивні та хемотоксичні ліпідні медіатори [15, 16, 17]. Нейтрофіли є носіями готового ефекторного потенціалу та мають здатність до швидкої його реалізації, тому вони є головними учасниками реакції у відповідь на будь-які зміни в тканинах організму. В нормі нейтрофіли знаходяться в крові в неактивному стані. При стимуляції нейтрофілів активуються оксидази плазматичної мембрани, які запускають серію метаболічних реакцій. Відбувається швидка зміна метаболізму нейтрофілів з активацією внутрішньоклітинної мієлопероксидази, збільшення споживання та окислення глюкози, ріст споживання кисню та утворення активних форм кисню (АФК): супероксидного аніон-радикала, перекису водню, гідроксильного радикала і синглетного кисню [11, 13, 18]. За декілька секунд після активації нейтрофілів рівень продукції АФК в них збільшується більше, ніж у 100 разів. Основне джерело АФК в організмі – нейтрофільні гранулоцити крові. Активованій фермент НАДН-оксидаза каталізує перетворення кисню на супероксид-аніон. Він являє собою високоактивний кисневий радикал, який через низку проміжних реакцій генерує утворення таких токсичних продуктів, як гідроксильний радикал, гіпохлорна кислота і хлорамін. Гідроксильний радикал дуже токсичний, але він не може дифундувати в тканини і діє лише безпосередньо в місцях утворення. Висока токсичність хлораміну зумовлена його здатністю викликати пероксидацію та розчинення і руйнування мембран. Володіючи вираженою бактерицидною дією, АФК виконують в організмі захисну роль, але вони одночасно дуже токсичні для мітохондрій ендотеліальних клітин та колагенових волокон, здатні руйнувати вільні амінокислоти (лізин та цистеїн) [19, 20] і можуть стати головною патогенетичною ланкою розвитку ерозивно-виразкового ушкодження гастродуоденальної зони [6, 8]. Ба більше, нейтрофіли захищають від грибкової інфекції шляхом секреції антимікробних пептидів, цитокінів і хемокінів, позбавляючи спори грибів необхідних поживних речовин та поглинаючи спори грибів [15, 21].

Цікавим є той факт, що для здійснення бактерицидної активності потрібні метаболічні зміни. Якщо поглинені бактерії не змінюють метаболізм фагоцита, то бактерицидність слабка. Посилення метаболізму інтенсифікує окислення глюкози, що супроводжується створенням великих кількостей продуктів, які мають бактерицидність (H_2O_2 , високореактивні гідроксильні радикали (ОН \cdot) і супероксидні аніони ($O_2\cdot^-$) і чинять бактерицидну дію щодо багатьох мікробів: блокують життєво необхідні групи ферментів та синтез ДНК). Це забезпечує цитотоксичний ефект на ранніх етапах імунної відповіді і запуск запальних та імунних реакцій [16, 17].

Системна імунна реакція організму забезпечує локалізацію інфекції, але не завжди

здатна запобігти поверхневому кандидозу слизових оболонок, при якому на тлі порушення структури та функції монооксиду вуглецю (CO) відбувається транслокація грибів та розвиток тяжких патологічних станів. Прикріплення дріжджів і *псевдогіфів C. albicans* до епітеліальних клітин є передумовою колонізації та, відповідно, фактором ризику розвитку інфекції слизової оболонки. Гіфи *C. albicans* можуть виробляти кандидалізін – цитолітичний пептид, який пошкоджує тканини слизової оболонки, а також сприяти його виходу з макрофагів і утворенню біоплівок [10, 18, 22]. Утворення *C. albicans* - біоплівки більш характерне для пацієнтів з ослабленим імунітетом і медичними порушеннями, і зараз твердо встановлено, що є основним фактором вірулентності під час кандидозу [22]. Зростаюча кількість доказів демонструє, що розвиток біоплівки *C. albicans* є високорегульованим і скоординованим процесом, де адгезивні взаємодії, морфогенетичні перетворення та консорціальна поведінка відіграють значну роль. Клітини всередині біоплівок захищені від негативних впливів навколишнього середовища, включно з імунною відповіддю господаря та протигрибковим лікуванням [22, 23]. Факторами агресії у кандид є складові частини клітин, ферменти та ендотоксини (глікопротеїдні комплекси), які викликають сенсibilізацію організму. Незв'язані ліпіди, які отримані з клітин *C. albicans*, діють місцево та викликають виражену лейкоцитарну та макрофагально-епітеліально-клітинну реакцію [2, 8, 10].

Клітинний імунітет. Провідна роль в захисті організму від *C. albicans* належить клітинній ланці імунітету. Крім непрямого, опосередкованого через фагоцитоз впливу, Т-клітини чинять пряму фунгіцидну дію. Виділяють два основні механізми руйнування руйнування клітин грибка загалом. Перший – CD8+ Т-лімфоцити в комплексі з антигенами головного комплексу гістосумісності I класу розпізнають антигени *C. albicans* на вражених клітинах та звільняють гранули із цитотоксичними білками (перфорин, гранзим та інші), котрі порушують цілісність клітинної стінки та індують загибель уражених клітин. Другий – активація макрофагів клітинами Т-хелперами 1 типу (Th1) за участю інтерлейкіну-2 (IL-2) та інтерферону- γ (IFN- γ), що посилює загибель грибів у фаголізосомі макрофага. Серед субпопуляцій Т-лімфоцитів CD4+ захисну роль при кандидозі виконують Th1, тоді як активація Th2 негативно впливає на перебіг інфекції [20, 24]. З кількох ізоформ IL-17 лише IL-17A та IL-17F, важливі для опосередкування протигрибкового імунітету [8, 10, 25].

На сьогодні відомо, що НК-клітини здатні до зв'язування з клітинами гриба, пригнічують їх ріст, а також знищують інфіковані клітини макроорганізму. Крім того, НК-клітини беруть участь у регулюванні клітинної імунної відповіді: завдяки секреції IFN- γ фактор некрозу пухлини α та IL-2 впливають на розвиток Th1 реакції, посилюють фагоцитоз. У захисті від колонізації *C. albicans* беруть участь Т-лімфоцити різних популяцій, система комплементу, а також гуморальний імунітет [8, 24].

Гуморальна імунна відповідь до *C. albicans* має певні особливості. Цим грибам притаманні відносно невеликі імуногенні властивості, обсяг гуморальної імунної відповіді до них не така значна, як до вірусів і багатьох бактерій. Клітинна стінка *C. albicans* має міцну структуру, і активація системи комплементу не призводить до лізису клітин грибів. Протективний ефект антитіл виражається опосередковано через їх опсонізуючі властивості, що стримує розмноження гриба в організмі. Рівень синтезу антитіл при кандидозі визначається глибиною та поширенням патологічного процесу. У хворих з поверхневими формами інфекції стимуляція гуморальної імунної відповіді зазвичай не встановлюється. При інших формах інфекції титри антитіл частіше підвищенні. Підвищення титру імуноглобуліну IgM встановлюється набагато частіше ніж підвищення титру IgA. Секреторний імуноглобулін А (sIgA) має пряму фунгіцидну дію, перешкоджає адгезії, лізису білків макроорганізму, конкуренції грибів з нормальною мікрофлорою слизових. Зниження рівня sIgA посилює бактеріцидну адгезію, підвищує інτερстиальну проникливість та бактеріальну транслокацію крізь стінку кишечка [24].

Порушення клітинного імунітету є передумовою до виникнення поверхневих форм кандидозу, а ураження внутрішніх органів неможливо без тяжкого розладу фагоцитозу. В наш час доведені зміни в різних ланках імунітету як при глибинних, так і при поверхневих формах кандидозу верхнього відділу шлунково-кишкового тракту [6]. Здатність пригнічувати клітинну реакцію мають живі клітини *C. albicans*, а також культуральна

рідина та глікопротеїнні клітинні стінки гриба. Було висловлено припущення, що інгібуючу активність має манан клітинної стінки *C. albicans*, або манан-імуноглобуліновий комплекс, *in vitro* показано, що клітинна стінка життєздатних *C. albicans* може взаємодіяти з Fc-фрагментом IgG (але не з IgM та IgA) з наступним відділенням IgG від клітини гриба, при цьому Fc-фрагмент виявляється заблокованим або інактивованим. Вважають, що інактивацію Fc-фрагменту викликають протеїнази *C. albicans*. Цей ефект може бути однією з причин порушення поглинальної активності фагоцитів [24, 26].

У пацієнтів з кандидозною інфекцією верхнього відділу шлунково-кишкового тракту виявлені розлади імунної відповіді організму, які проявляються порушеннями Т-клітинної ланки імунітету і розладами гуморальної відповіді.

Висновки. Величезне різноманіття мікробних популяцій, які складають мікробіоту людини, створює динамічний і постійний імунологічний виклик для поверхонь слизових оболонок. Під час вродженого розпізнавання та реакції слизової оболонки на *C. albicans* функціонують численні складні та взаємопов'язані механізми. Патогенність кандиди може бути пов'язана з її морфологією, адгезією до тканин і виробленням позаклітинних протеаз. Крім того, виникненню кандидозу можуть сприяти руйнування місцевого захисного механізму та системні фактори, зокрема низька імунна функція, необґрунтоване застосування антибіотиків і гормонів, фізіологічна слабкість, ендокринні розлади, харчові чинники, хіміотерапія та СНІД.

Конфлікт інтересів відсутній.

Література/ References:

1. Frank D, Naseem S, Russo GL, Li C, Parashar K, Konopka JB, Carpino N. Phagocytes from Mice Lacking the Sts Phosphatases Have an Enhanced Antifungal Response to *Candida albicans*. *mBio*. 2018;9(4): e00782-18. doi: 10.1128/mBio.00782-18. PMID: 30018105.
2. Pellon A, Sadeghi Nasab SD, Moyes DL. New Insights in *Candida albicans* Innate Immunity at the Mucosa: Toxins, Epithelium, Metabolism, and Beyond. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:81. doi: 10.3389/fcimb.2020.00081. PMID: 32195196.
3. Kiyoura Y, Tamai R. Innate immunity to *Candida albicans*. *Japanese Dental Science Review*. 2015;51(3):59-64. doi: 10.1016/j.jdsr.2014.12.001.
4. Mohamed AA, Lu XL, Mounmin FA. Diagnosis and Treatment of Esophageal Candidiasis: Current Updates. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2019;2019:3585136. doi: 10.1155/2019/3585136. PMID: 31772927.
5. Verma N, Mishra S, Singh S, De A, Premkumar M, Taneja S, et al. Prevalence, Predictors, and Outcomes of Esophageal Candidiasis in Cirrhosis: An Observational Study With Systematic Review and Meta-Analysis (CANDID-VIEW). *J Clin Exp Hepatol*. 2022;12(1):118-128. doi: 10.1016/j.jceh.2021.03.005. PMID: 35068792.
6. Ogiso H, Adachi S, Mabuchi M, Horibe Y, Ohno T, Suzuki Y, et al. Risk factors for the development of esophageal candidiasis among patients in community hospital. *Sci Rep*. 2021;11(1):20663. doi: 10.1038/s41598-021-00132-w. PMID: 34667198.
7. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. *Nature reviews. Disease primers*. 2018;4:18026. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.26>.
8. Nikou SA, Kichik N, Brown R, Ponde NO, Ho J, Naglik JR, et al. *Candida albicans* Interactions with Mucosal Surfaces during Health and Disease. *Pathogens*. 2019;8(2):53. doi: 10.3390/pathogens8020053. PMID: 31013590.
9. Witchley JN, Penumetcha P, Abon NV, Woolford CA, Mitchell AP, Noble SM. *Candida albicans* Morphogenesis Programs Control the Balance between Gut Commensalism and Invasive Infection. *Cell Host Microbe*. 2019;25(3):432-443.e6. doi: 10.1016/j.chom.2019.02.008. PMID: 30870623.
10. Richardson JP, Moyes DL, Ho J, Naglik JR. *Candida* innate immunity at the mucosa. *Semin Cell Dev Biol*. 2019;89:58-70. doi: 10.1016/j.semcdb.2018.02.026. PMID: 29501618.
11. Traven A, Naderer T. Central metabolic interactions of immune cells and microbes: prospects for defeating infections. *EMBO Rep*. 2019;20(7):e47995. doi: 10.15252/embr.201947995. PMID: 31267653.

12. Jaumouillé V, Waterman CM. Physical Constraints and Forces Involved in Phagocytosis. *Front Immunol.* 2020;11:1097. doi: 10.3389/fimmu.2020.01097. PMID: 32595635.
13. Liang C, Lian N, Li M. The emerging role of neutrophil extracellular traps in fungal infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:900895. doi: 10.3389/fcimb.2022.900895. PMID: 36034717.
14. Gierlikowska B, Stachura A, Gierlikowski W, Demkow U. Phagocytosis, Degranulation and Extracellular Traps Release by Neutrophils-The Current Knowledge, Pharmacological Modulation and Future Prospects. *Front Pharmacol.* 2021;12:666732. doi: 10.3389/fphar.2021.666732. PMID: 34017259.
15. Liew PX, Kubes P. The Neutrophil's Role During Health and Disease. *Physiol Rev.* 2019;99(2):1223-1248. doi: 10.1152/physrev.00012.2018. PMID: 30758246.
16. Ries F, Alflen A, Aranda Lopez P, Beckert H, Theobald M, Schild H, et al. Antifungal Drugs Influence Neutrophil Effector Functions. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(6):e02409-18. doi: 10.1128/AAC.02409-18. PMID: 30910895.
17. Decker C, Wurster S, Lazariotou M, Hellmann AM, Einsele H, Ullmann AJ, et al. Analysis of the in vitro activity of human neutrophils against *Aspergillus fumigatus* in presence of antifungal and immunosuppressive agents. *Med Mycol.* 2018;56(4):514-519. doi: 10.1093/mmy/myx069. PMID: 29420763.
18. Yang L, Zhong L, Ma Z, Sui Y, Xie J, Liu X, et al. Antifungal effects of alantolactone on *Candida albicans*: An in vitro study. *Biomed Pharmacother.* 2022;149:112814. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112814. PMID: 35290888.
19. Mortaz E, Alipoor SD, Adcock IM, Mumby S, Koenderman L. Update on Neutrophil Function in Severe Inflammation. *Front Immunol.* 2018;9:2171. doi: 10.3389/fimmu.2018.02171. PMID: 30356867.
20. Bojang E, Ghuman H, Kumwenda P, Hall RA. Immune Sensing of *Candida albicans*. *J Fungi (Basel).* 2021;7(2):119. doi: 10.3390/jof7020119. PMID: 33562068.
21. Pathakumari B, Liang G, Liu W. Immune defence to invasive fungal infections: A comprehensive review. *Biomed Pharmacother.* 2020;130:110550. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110550. PMID: 32739740.
22. Wall G, Montelongo-Jauregui D, Vidal Bonifacio B, Lopez-Ribot JL, Uppuluri P. *Candida albicans* biofilm growth and dispersal: contributions to pathogenesis. *Curr Opin Microbiol.* 2019;52:1-6. doi: 10.1016/j.mib.2019.04.001. PMID: 31085405.
23. Lohse MB, Gulati M, Johnson AD, Nobile CJ. Development and regulation of single- and multi-species *Candida albicans* biofilms. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(1):19-31. doi: 10.1038/nrmicro.2017.107. PMID: 29062072.
24. Shukla M, Chandley P, Rohatgi S. The Role of B-Cells and Antibodies against *Candida* Vaccine Antigens in Invasive Candidiasis. *Vaccines (Basel).* 2021;9(10):1159. doi: 10.3390/vaccines9101159. PMID: 34696267.
25. Bacher P, Hohnstein T, Beerbaum E, Röcker M, Blango MG, Kaufmann S, et al. Human Anti-fungal Th17 Immunity and Pathology Rely on Cross-Reactivity against *Candida albicans*. *Cell.* 2019;176(6):1340-1355.e15. doi: 10.1016/j.cell.2019.01.041. PMID: 30799037.
26. Brandsma AM, Schwartz SL, Wester MJ, Valley CC, Blezer GLA, Vidarsson G, et al. Mechanisms of inside-out signaling of the high-affinity IgG receptor FcγRI. *Sci Signal.* 2018;11(540):eaq0891. doi: 10.1126/scisignal.aq0891. PMID: 30042128.

Робота надійшла в редакцію 12.05.2023 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

Кашенко О. А., Ляшенко С. Л. Стоянов О. М., Талалаєв К. О. Заяць Л. М., Бербек В. Л. Волощук Д. А., Громадченко А. О. ВПЛИВ ФРОНТАЛЬНОГО ВІДДІЛУ КОРИ ВЕЛИКИХ ПІВКУЛЬ НА ФОРМУВАННЯ НЕСУДОМНИХ ФОРМ ПОВЕДІНКИ ПРИ ПЛОКАР- ПІН-ІНДУКОВАНОМУ ХРОНІЧНОМУ ЕПІЛЕПТОГЕНЕЗІ..... 135	Kashchenko O. A., Lyashenko S. L. Stoyanov O. M., Talayev K. O. Zayats L. M., Berbek V. L. Voloshchuk D. A., Hromadchenko A. O. FRONTAL CORTEX INFLUENCE ON NON-CONVULSIVE BEHAVIOUR FORMATION IN CONDITIONS OF PILOCARPINE-INDUCED CHRONIC EPILEPTOGENESIS135
Олекшій П. В., Регеда М. С. ХАРАКТЕРИСТИКА ЗМІН ПРО- ТЕЇНАЗНО-ІНГІБІТОРНОЇ СИСТЕМИ В ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА В ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРОДОНТИТУ146	Olekshij P. V, Regeda M. S. CHARACTERISTICS OF CHANGES IN THE PROTEINASE-INHIBITORY SYSTEM IN PERIODONTAL TISSUES IN THE DYNAMICS OF EXPERIMENTAL PERIODONTITIS DEVELOPMENT146
Тірон О. І. ПАТОЛОГІЧНА ДИЗРЕГУЛЯЦІЯ ОРГАНІВ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ ЗА УМОВ ТЕРМІЧНОГО УРАЖЕННЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ150	Tiron O. I. ABDOMINAL ORGANS PATHOLOGICAL DYSREGULATION IN CONDITIONS THYROID GLAND BURNING150
Слободян Ж. Г., Савицький І. В. ДИНАМІКА ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ІНСУЛЬТУ ТА КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ164	Slobodyan Zh. H, Savytskyi I. V. DYNAMICS OF CYTOKINE STATUS IN RATS UNDER THE CONDITIONS OF EXPERIMENTAL STROKE AND COMORBID PATHOLOGY164
Павленко К. В., Насібулін Б. А. Гоженко А. І., Бадюк Н. С. Дехтярь Ю. Н., Павленко С. В. Уварова О. Б., Заїн А. І. ДИНАМІКА ЗМІНИ ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ ОСТЕОГЕНЕЗУ ВІДПОВІДНО ДО РІЗНИХ СТИМУЛЮЮЧИХ ФАКТОРІВ170	Pavlenko K. V., Nasibulin B. A. Gozhenko A. I., Badiuk N. S. Dekhtyar Yu. N., Pavlenko S. V. Uvarova O. B., Zain A. I. DYNAMICS OF CHANGES IN LABORATORY INDICATORS OF OSTEOGENESIS ACCORDING TO VARIOUS STIMULATING FACTORS..... 170
ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ	REVIEWS
Черненко О. В., Гоженко А. І. ПРОФЕСІЙН ПСИХОЛОГІЧНИЙ ВІДБІР МОРЯКІВ175	Chernenko E. V., Gozhenko A. I. PROFESSIONAL PSYCHOPHYSIOLOGICAL EXAMINATION OF SEAFARERS..... 175
Дехтярь Ю. М., Грузевський О. А., Шевчук Г. Ю., Куртова М. М. ІМУНІТЕТ ПРИ КАНДИДОЗІ ВЕРХНЬОГО ВІДДІЛУ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ182	Dekhtiar Y., Hruzevskiy O., Shevchuk H., Kurtova M. IMMUNITY IN CANDIDIASIS OF THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT182