

КЛИНИЧЕСКАЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ГЕКСАПЕПТИДА, АССОЦИИРОВАННАЯ С ВОССТАНОВЛЕНИЕМ СУБПОПУЛЯЦИЙ CD11b⁺CD64⁻CD32⁺CD16⁺ И CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

Ковалева С.В.¹, Нестерова И.В.^{1,2}, Чудилова Г.А.¹, Пиктурно С.Н.¹,
Ломтатидзе Л.В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
г. Краснодар, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

Резюме. Одной из причин затяжного течения и рецидивирования хронических инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза (ХВЗОМТ) является несостоятельность противоинфекционной иммунной защиты. Цель – оценить эффект влияния гексапептида (ГП) на негативно измененные субпопуляции нейтрофильных гранулоцитов (НГ) CD11b⁺CD64⁻CD32⁺CD16⁺ и CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺, их фенотип и ассоциированные с ними эффекторные функции у иммунокомпromетированных женщин с ХВЗОМТ.

Исследовали 35 женщин (20–40 лет) с ХВЗОМТ в период обострения – группа исследования 1 (ГИ1) и после лечения с включением гексапептида (ГП) 45 мкг/мл 1 мл внутримышечно 1 раз в сутки 10 дней – группа исследования 1а (ГИ1а). Группа сравнения (ГС) – 20 условно здоровых женщин. Определяли количество субпопуляций CD11b⁺CD64⁻CD32⁺CD16⁺НГ и CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺НГ и плотность экспрессии рецепторов, фагоцитарную и микробицидную функцию НГ.

Адрес для переписки:

Ковалева Светлана Валентиновна
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения РФ
350912, Россия, г. Краснодар,
ул. Ярославского, 99, кв. 12.
Тел.: 8 (918) 989-11-76.
E-mail: 3483335@mail.ru

Address for correspondence:

Svetlana V. Kovaleva
Kuban State Medical University
99 Yaroslavsky St, Apt 12
Krasnodar
350912 Russian Federation
Phone: +7 (918) 989-11-76.
E-mail: 3483335@mail.ru

Образец цитирования:

С.В. Ковалева, И.В. Нестерова, Г.А. Чудилова,
С.Н. Пиктурно, Л.В. Ломтатидзе «Клиническая
и иммунологическая эффективность
иммуномодулирующего гексапептида, ассоциированная
с восстановлением субпопуляций CD11b⁺CD64⁻
CD32⁺CD16⁺ и CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺
нейтрофильных гранулоцитов у женщин
с хроническими инфекционно-воспалительными
заболеваниями органов малого таза» // Российский
иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 4. С. 697–704.
doi: 10.46235/1028-7221-13931-CAI

© Ковалева С.В. и соавт., 2023

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

S.V. Kovaleva, I.V. Nesterova, G.A. Chudilova,
S.N. Pikturno, L.V. Lomtadidze “Clinical and immunological
efficacy of immunomodulating hexapeptide associated
with the restoration of CD11b⁺CD64⁻CD32⁺CD16⁺ and
CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺ neutrophil granulocytes subset
in women with chronic infectious and inflammatory diseases
of the pelvic organs”, Russian Journal of Immunology/
Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2023, Vol. 26, no. 4,
pp. 697–704. doi: 10.46235/1028-7221-13931-CAI

© Kovaleva S.V. et al., 2023

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-13931-CAI

В ГИ1 выявлено снижение количества мажорной субпопуляции CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺НГ ($p < 0,05$), тенденция к увеличению количества минорной субпопуляции CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺НГ ($p > 0,05$). В субпопуляции CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺НГ отмечено снижение уровня экспрессии CD16 в 1,4 раза, CD11b в 2 раза ($p_{1,2} < 0,05$). В минорной субпопуляции CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺НГ – уменьшение плотности экспрессии CD16 в 1,7 раз, CD11b в 2,1 раза ($p_{1,2} < 0,05$). Одновременно снижались фагоцитарная и микробицидная функции НГ. На фоне иммуномодулирующей терапии препаратом на основе ГП выявлены позитивные изменения иммунологических показателей. В ГИ1а наблюдалось увеличение количества мажорной субпопуляции НГ с увеличением плотности экспрессии CD16 в 1,2 раза, CD11b в 1,7 раза относительно ГИ1 ($p_{1,2} < 0,05$). Содержание минорной субпопуляции НГ имело тенденцию к снижению, и при этом плотность экспрессии CD16 достигла показателей ГС, а CD11b – увеличилась в 1,3 раза относительно ГИ1 ($p < 0,05$). Повысилось количество «активно фагоцитирующих» НГ и их киллинговой способности. Клинически наблюдался регресс симптомов обострения ХВЗОМТ в более короткие сроки и уменьшение частоты рецидивов через 6 месяцев после лечения в 88,6% случаев.

Позитивные иммуномодулирующие эффекты препарата на основе ГП на измененные субпопуляции НГ CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺ и CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺, их фенотип и ассоциированные с ними эффекторные функции демонстрируют возможности его применения для коррекции дисфункций НГ у иммунокомпromетированных женщин с ХВЗОМТ, что обеспечивает стойкую клинико-иммунологическую ремиссию и протективный эффект.

Ключевые слова: хронические воспалительные заболевания органов малого таза, нейтрофильные гранулоциты, фенотип, иммунокомпromетированность, иммунотерапия, гексапептид

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFICACY OF IMMUNOMODULATING HEXAPEPTIDE ASSOCIATED WITH THE RESTORATION OF CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺ AND CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺ NEUTROPHIL GRANULOCYTES SUBSET IN WOMEN WITH CHRONIC INFECTIOUS AND INFLAMMATORY DISEASES OF THE PELVIC ORGANS

Kovaleva S.V.^a, Nesterova I.V.^{a,b}, Chudilova G.A.^a, Pikturino S.N.^a, Lomtadze L.V.^a

^a Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

^b P. Lumumba Peoples' Friendship University, Moscow, Russian Federation

Abstract. Failure of anti-infectious immune protection is considered a reason for the prolonged course and recurrence of chronic infectious and inflammatory diseases of pelvic organs (PID). Our aim was to evaluate the effect of an original hexapeptide (HP) on negatively altered subpopulations of neutrophil granulocytes (NG) CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺ and CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺, their phenotype and associated effector functions in immunocompromised women with PID.

35 women (20–40 years old) with PID were studied during the period of clinical exacerbation (study group 1, SG1). Study group 1a (SG1a) consisted of patients who underwent treatment including the HP injections (45 mcg/mL, 1 ml intramuscularly once a day for 10 days). The comparison group (CG) consisted of 20 conditionally healthy women. The numbers of CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺NG and CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺NG cell subsets and the density of receptor expression, phagocytic and microbicidal function of NG were determined.

In SG1, decreased counts of the major NG subpopulation (CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺NG) was revealed ($p < 0.05$), with a trend for increase of minor subset CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺NG ($p > 0.05$). In the CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺NG subset, we noted a decreased expression of CD16 (1.4-fold), CD11b (2-fold) ($p_{1,2} < 0.05$). In the minor subset CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺NG, the expression densities were decreased in

CD16 (1.7-fold), CD11b (2.1-fold, $p_{1,2} < 0.05$). At the same time, the phagocytic and microbicidal functions of NG were found to be decreased. In the course of immunomodulatory therapy with the HP-based drug, positive changes in immunological parameters were revealed. In SG1a, an increased number of major NC subset was observed, with an increase in the expression density of CD16 by 1.2 times, CD11b by 1.7 times relative to SG1 ($p_{1,2} < 0.05$). The contents of minor NG subset tended to decrease, along with CD16 expression density reaching the indices of comparison group. CD11b increased 1.3 times relative to SG1 ($p < 0.05$). Higher ratios of actively phagocytizing NG and their killing ability have been registered. Clinically, we observed faster regression of clinical PID exacerbation symptoms and decreased frequency of relapses 6 months after treatment in 88.6% of cases. The positive immunomodulatory effects of the HP-based drug upon altered subsets of CD11b⁺CD64⁻CD32⁺CD16⁺ and CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺ NGs, their phenotype and associated effector functions suggest an opportunity of its usage for the correction of NG dysfunctions in immunocompromised women with PID, thus providing stable clinical and immunological remission and protective effect.

Keywords: chronic inflammatory diseases, pelvic organs, innate immunity, adaptive immunity, immunocompromised, immunotherapy, hexapeptide

Введение

Несмотря на пристальное внимание исследователей к проблеме хронических воспалительных заболеваний органов малого таза (ХВЗОМТ), они по-прежнему занимают лидирующее место по частоте встречаемости среди гинекологических заболеваний [1, 2]. Частота хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов женщины обусловлена особенностями их клинического течения, создающими значительные трудности ранней диагностики воспалительного процесса, а также недостаточно высокой эффективностью стандартных методов лечения. Одной из причин затяжного течения воспалительного процесса и частого рецидивирования заболевания является несостоятельность защитных механизмов организма, которая проявляется в изменении клеточного и гуморального иммунитета, что способствует формированию или усугублению вторичной иммунной недостаточности и, как следствие, недостаточной эффективности стандартной терапии с развитием антибиотикорезистентности и преобладанием в качестве возбудителей условно-патогенных микроорганизмов и ко-инфицирования [5]. Хронические воспалительные процессы внутренних половых органов у женщин репродуктивного возраста следует рассматривать как общее полисистемное заболевание. Оно сопровождается вовлечением в патологический процесс систем, с которыми связано течение адаптационных процессов в организме женщины: иммунной, эндокринной, симпатoadреналовой, что свидетельствует о необходимости разработки комплексного подхода к лечению ХВЗОМТ с включением иммуномодулирующей терапии [4].

Одним из приоритетных направлений является изучение особенностей функционирования нейтрофильных гранулоцитов (НГ) при ХВЗОМТ, которые первыми осуществляют про-

тивобактериальную, противовирусную и противогрибковую защиту. Особый интерес представляет изучение рецепторного арсенала НГ, от которого зависит реализация полноценного иммунного ответа организма. «Противомикробная активность НГ ассоциирована с ведущими поверхностными мембранными рецепторами. CD16 (FcγRIII) – рецептор, отвечающий за цитотоксическое действие, дегрануляцию, кислородный взрыв и пролиферацию [3]. Повышение уровня экспрессии CD16 подтверждает функциональную активность НГ, а его низкий уровень на мембранной поверхности НГ характерен для незрелых НГ» [8]. «CD32 (FcγRII) – цитоплазматический иммунорецептор активации тирозина, экспрессия которого приводит в действие NADPH-оксидазный комплекс, опосредует эндоцитоз, стимулирует секреторную активность, цитотоксическое действие и иммуномодулирующую функцию НГ» [9]. «CD11b (Mac-1 или рецептор к компоненту комплемента CR3a) – сигнальный партнер для других рецепторов, регулирует хемотаксис НГ в очаг воспаления, адгезию, фагоцитоз, респираторный взрыв и дегрануляцию. Следствием блокировки CD11b является дефект в активации Fcγ-рецепторов и нарушение фагоцитарной функции НГ» [6]. «CD64 (FcγRI) – рецептор практически не экспрессируется на мембране НГ периферической крови здоровых лиц, а только на активированных НГ. Повышение экспрессии CD64 на мембране НГ происходит при бактериальной инфекции. Рецепторы CD64 и CD11b являются диагностическими маркерами бактериальной инфекции, тяжести заболевания, продолжительности и исхода воспалительного процесса» [7, 10].

В литературе описаны положительные клинико-иммунологические эффекты различных иммуномодулирующих препаратов, однако вопрос изучения таргетного воздействия иммунотроп-

ных препаратов на дефектно функционирующие НГ остается открытым. Учитывая иммуномодулирующий эффект гексапептида (ГП, аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин), являющегося синтетическим аналогом активного центра гомона тимуса тимопоэтина, представляет интерес возможность его влияния на фенотип и ассоциированную с ним функциональную активность НГ при лечении женщин с ХВЗОМТ.

Цель исследования – оценить эффект влияния гексапептида (ГП) на негативно измененные субпопуляции НГ CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺ и CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺, их фенотип и ассоциированные с ними эффекторные функции у иммунокомпromетированных женщин с ХВЗОМТ.

Материалы и методы

Проведено исследование НГ в образцах периферической крови (ПК) 35 женщин репродуктивного возраста от 20 до 40 лет с ХВЗОМТ в период обострения, поступивших в отделение дневного стационара Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Были сформированы 2 группы исследования. Группа исследования 1 (ГИ1) – до начала комплексного лечения иммунокомпromетированных женщин с ХВЗОМТ в период обострения и группа исследования 1а (ГИ1а) – после комплексного лечения с включением иммуномодулирующей терапии. Группу сравнения составили 20 условно здоровых женщин репродуктивного возраста, обратившихся в клинику с целью контрацепции (установка внутриматочной спирали).

ХВЗОМТ у женщин ГИ1 характеризовались длительным анамнезом (более 5 лет), частыми обострениями (3 и более раз в год) и/или вялотекущим затяжным течением обострений, отсутствием стойкого клинического эффекта при использовании традиционной системной и местной противовоспалительной терапии.

В лечении использовали традиционные терапевтические подходы (антибактериальная, противогрибковая, противовоспалительная), а также дополнительно применяли иммуномодулирующую терапию, включающую препарат на основе ГП (действующее вещество лекарственного препарата Имунфан) в дозе 45 мкг/мл 1 мл внутримышечно 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Тестирование НГ ПК проводилось у женщин с ХВЗОМТ до лечения (ГИ1) и через 2-3 дня после проведения комплексного лечения с включением препарата на основе ГП (ГИ1а) и у условно здоровых женщин.

В образцах периферической крови (ПК) определяли процентное содержания субпопуляций НГ (%НГ), одномоментно несущих CD11b, CD64,

CD16, CD32-рецепторы, и плотность экспрессии данных рецепторов по MFI «методом проточной цитометрии (CYTOMICS FC500, США) с применением соответствующих моноклональных антител. Также была изучена фагоцитарная активность НГ с оценкой завершенности фагоцитоза со *S. aureus* (штамм 209), по показателям: количество активно фагоцитирующих НГ (%ФАН), процессов захвата (ФЧ, ФИ), переваривающей активности (%П, ИП); NADPH-оксидазная активность – по показателям спонтанного и стимулированного (*S. aureus*) NBT-теста, учитывая % формазан-позитивных НГ (%ФПК), средний цитохимический индекс (СЦИ), по соотношению %ФПКст/%ФПКсп рассчитывался коэффициент мобилизации (КМ)».

Для статистической обработки полученных данных использовались пакеты программ Microsoft Excel 2016, StatPlus 2010 и непараметрические тесты – критерии Вилкоксона и Манна–Уитни. Результаты выражали в виде медианы (верхний и нижний квартиль) – Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}). Статистически значимыми различия принимали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При оценке результатов исследования выявлено, что в образцах ПК группы сравнения (условно здоровые женщины) мажорная субпопуляция CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺НГ встречается в 94,90 (93,98-97,40) %, а минорная субпопуляция CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺НГ – в 1,24 (0,29-5,41) %.

У женщин ГИ1 в период обострения ХВЗОМТ выявлено снижение количественного состава мажорной субпопуляции, которая составила 87,6 (85,62-90,61)% ($p < 0,05$), а количество минорной субпопуляций имело тенденцию к увеличению и составило 5,44 (4,65;7,53)% относительно показателей группы сравнения ($p > 0,05$). Выявлена негативная трансформация фенотипа обеих субпопуляций. Так, в мажорной субпопуляции CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺НГ обращает на себя внимание снижение уровня экспрессии CD16 в 1,4 раза, CD11b в 2 раза ($p < 0,05$), а уровень CD32 не менялся относительно группы сравнения ($p > 0,05$). При этом в минорной субпопуляции CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺НГ отмечалось статистически значимое уменьшение плотности экспрессии CD16 по MFI – в 1,7 раза, CD11b в 2,1 раза ($p < 0,05$). Плотность экспрессии CD 32 также не менялась относительно группы сравнения (табл. 1).

Изменения содержания функционально-значимых субпопуляций и негативная трансформация их фенотипа влияют на способность НГ

ТАБЛИЦА 1. ИЗМЕНЕНИЕ СУБПОПУЛЯЦИЙ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺, CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺ И ПЛОТНОСТИ ЭКСПРЕССИИ (MFI) ПОВЕРХНОСТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ CD64, CD16, CD32, CD11b У ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН В ПЕРИОД ОБОСТРЕНИЯ ХВЗОМТ И ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ВКЛЮЧЕНИЕМ ГЕКСАПЕПТИДА, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. CHANGES IN THE SUBSET OF NEUTROPHIL GRANULOCYTES CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺, CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺ AND THE EXPRESSION DENSITY (MFI) OF SURFACE RECEPTORS CD64, CD16, CD32, CD11b IN IMMUNOCOMPROMISED WOMEN DURING THE EXACERBATION OF PID AND AFTER COMPLEX TREATMENT WITH THE INCLUSION OF HEXAPEPTIDE, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатель Indicator	Группа сравнения Comparison group	Группа исследования 1 (ГИ1) Study group (SG1)	Группа исследования 1а (ГИ1а) Study group 1a (SG1a)
CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺			
%НГ %NG	94,9 (93,98-97,40)	87,6 (85,62-90,61)*	92,74 (91,96-96,93)^
MFI CD16	118 (108,00-146,25)	86 (64,95-92,55)*	100,00 (96,40-126,00)^
MFI CD32	3,79 (3,50-4,73)	3,57 (2,93-4,84)	3,23 (2,93-3,70)
MFI CD11b	25,10 (21,60-27,15)	12,2 (9,57-17,00)*	21,1 (18,77-25,60)^
CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺			
%НГ %NG	1,24 (0,29-5,41)	5,44 (4,65-7,53)	3,33 (2,83-4,24)
MFI CD64	2,40 (2,07-5,06)	2,79 (1,73-7,61)	2,12 (1,76-2,71)
MFI CD16	149,00 (128,00-157,00)	89,9 (55,45-108,00)*	100,65 (75,82-129,75)
MFI CD32	5,84 (4,24-9,34)	5,71 (4,42-9,12)	4,24 (3,56-5,11)
MFI CD11b	33,70 (24,10-37,40)	15,8 (12,67-20,05)*	19,7 (17,70-23,00)*

Примечание. * – достоверность различий показателей от значений группы сравнения, $p < 0,05$; ^ – достоверность различий показателей по отношению к группе исследования 1, $p < 0,05$.

Note. *, the reliability of differences in indicators from the values of the comparison group, $p < 0.05$; ^, the reliability of differences in indicators in relation to research group 1, $p < 0.05$.

полноценно осуществлять эффекторные функции. Выявлены дефекты функционирования системы НГ в виде отсутствия количественного прироста НГ в ответ на обострение хронического воспалительного процесса и снижения их эффекторных функций. Так, показано снижение %ФАН 54,0 (47,5-56,5) % против 61,0 (60,0-63,0) % в группе сравнения ($p < 0,05$), снижение переваривающей активности НГ – %П 40,6 (39,8-45,0) % против 56,0 (51,0-58,0) % в группе сравнения ($p < 0,05$), и ИП 0,8 (0,6-1,0) против 1,6 (1,4-2,4) в группе сравнения ($p < 0,05$). Нарушение NADPH-оксидазной активности связано отсутствием ответа как на воспалительный процесс в спонтанном NBT-тесте, так и на дополнительную индукцию *S. aureus* в стимулированном NBT-тесте (рис. 1). Дефекты эффекторных функций НГ иммунокомпromетированных женщин в период обострения ХВЗОМТ могут быть причиной поддержания хронического воспалительного процесса и отсутствия стойкого позитивного

эффекта от проводимой этиопатогенетической терапии.

На фоне проводимой иммуномодулирующей терапии выявлены позитивные изменения иммунологических показателей. Так, в ГИ1а выявлено увеличение количества мажорной субпопуляции НГ до 92,74 (91,96-96,93) % относительно ГИ1 – 87,6 (85,62-90,61) % ($p < 0,05$), которое достигло уровня условно здоровых женщин ($p > 0,05$). Также отмечалось увеличение плотности экспрессии CD16 в 1,2 раза и CD11b в 1,7 раза относительно ГИ1 ($p < 0,05$). Количество минорной субпопуляции НГ имело тенденцию к снижению до 3,33 (2,83-4,24) относительно ГИ1 – 5,44 (4,65-7,53) % ($p > 0,05$). При этом наблюдалось увеличение уровня экспрессии CD11b в 1,3 раза относительно ГИ1 ($p > 0,05$). Плотность экспрессии CD16 увеличилась до 100,65 (75,82-129,75) против 89,9 (55,45-108) в ГИ1, достигнув показателей группы сравнения 149,00 (128,00-157,00) ($p_{1,2} > 0,05$).

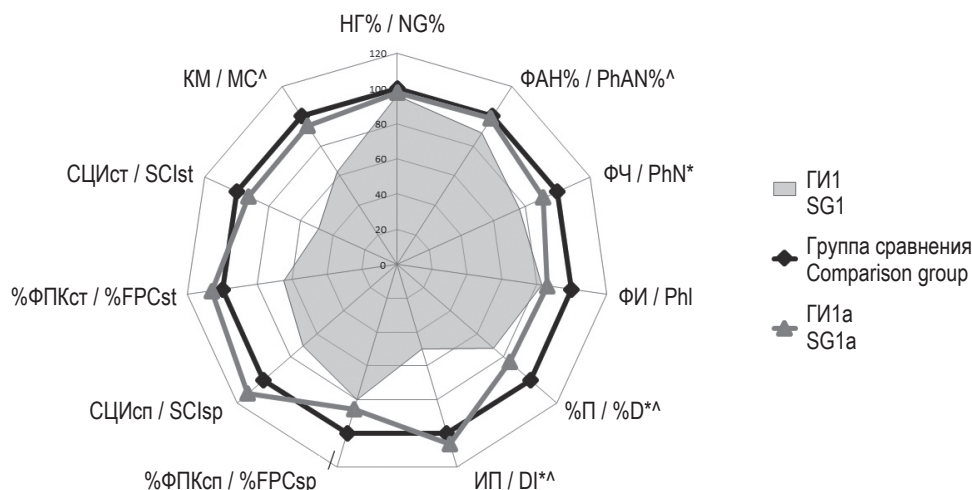


Рисунок 1. Показатели фагоцитарной и NADPH-оксидазной активности иммунокомпromетированных женщин в период обострения ХВЗОМТ на фоне лечения препаратом на основе гексапептида (процент от группы сравнения)

Примечание. * – достоверность различий показателей от значений группы сравнения, $p < 0,05$; ^ – достоверность различий показателей по отношению к группе исследования 1, $p < 0,05$.

Figure 1. Indicators of phagocytic and NADPH-oxidase activity of immunocompromised women during the period of exacerbation of PID against the background of treatment with a hexapeptide-based drug (percentage of the comparison group)

Note. *, the reliability of differences in indicators from the values of the comparison group, $p < 0.05$; ^, the reliability of differences in indicators in relation to research group 1, $p < 0.05$.

Уровень экспрессии CD32 в обеих субпопуляциях НГ значимо не менялся.

Анализ показателей фагоцитарной и микробицидной активности НГ на фоне комплексной терапии с включением препарата на основе ГП выявил усиление фагоцитарной активности НГ, которое проявлялось в повышении количества «активно фагоцитирующих» НГ и, что особенно важно, киллинговой способности НГ. Так, в GI1a %П составил 47,3 (46,0-52,5) % против 40,6 (39,8-45,0) % в GI1 ($p < 0,05$) и достиг показателя группы сравнения 56,0 (51,0-58,0) ($p > 0,05$). Кроме того, отмечено и увеличение микробицидной активности каждого НГ – ИП составил 1,7 (1,5-3,0) против 0,8 (0,6-1,0) в GI1 и 1,6 (1,4-2,4) ($p < 0,05$) в группе сравнения ($p > 0,05$). Улучшение переваривающей активности НГ произошло, прежде всего, за счет активации кислородзависимых микробицидных механизмов (NADPH-оксидаз). При оценке NBT-теста отмечалось повышение %ФПК как в спонтанном, так и в стимулированном тесте с сохранением резервного потенциала НГ – КМ 2,0 (1,96-3,2) в GI1a после лечения против 1,34 (1,26-1,56) в GI1 до лечения ($p < 0,05$) (рис. 1).

Включение препарата на основе ГП в лечение иммунокомпromетированных женщин с ХВЗОМТ имело положительные иммунологические эффекты. Перепрограммирование негативно измененного фенотипа субпопуляций НГ в

GI1a связано с увеличением количества мажорной субпопуляции CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺НГ и уменьшением минорной субпопуляции CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺НГ, а также значительным изменением плотности экспрессии рецепторов, ответственных за эффекторные функции НГ – увеличением уровня экспрессии CD16 и CD11b в мажорной и минорной субпопуляциях. Кроме того, позитивные иммунологические эффекты связаны с восстановлением фагоцитарной и микробицидной активности НГ.

Одновременно на фоне комплексной терапии получены положительные клинические эффекты – регрессия воспалительного процесса при обострении ХВЗОМТ у иммунокомпromетированных женщин в виде уменьшения болевого синдрома, изменения характера и количества выделений из половых путей, субъективных ощущений. Оценка отдаленных результатов показала, что через 6 месяцев лечения в 88,6% случаев обострений ХВЗОМТ не было. Однако в 11,4% случаев возникло обострение ХВЗОМТ вследствие медицинских манипуляций (биопсия шейки матки, ЭКО с предшествующим введением глюкокортикостероидов) и незащищенных половых контактов. Кроме того, в 100% случаев как во время лечения препаратом на основе ГП, так и в более поздние сроки после лечения побочных эффектов иммунотерапии не зарегистрировано.

Заключение

Полученные в результате исследования иммуномодулирующие эффекты влияния препарата на основе ГП на негативно измененные субпопуляции НГ CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺, CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺, ассоциированные с нарушением эффекторных функций НГ, обосновывают возможность его использования в комплексной терапии у иммунокомпрометированных женщин с ХВЗОМТ в период обострения. Применение препарата на основе ГП позволило реорганизовать субпопуляционный состав НГ

и их оснащенность поверхностными мембранными рецепторами, что сопровождалось восстановлением их фагоцитарной и киллинговой активности. Позитивные иммуномодулирующие эффекты влияния препарата на основе ГП демонстрируют перспективные возможности его применения, направленные на коррекцию дефектного функционирования НГ у иммунокомпрометированных женщин с ХВЗОМТ в период обострения, что обеспечивает стойкую клинико-иммунологическую ремиссию и протективный эффект.

Список литературы / References

1. Гинекология: национальное руководство / Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 1008 с. [Gynecology: national guide / ed. G.M. Savelieva, G.T. Sukhikh, V.N. Serov, V.E. Radzinsky, I.B. Manukhin. 2nd ed., revised and additional]. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 1008 p.
2. Зиганшин А.М., Мудров В.А. Оптимизация комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин // Гинекология, 2019. Т. 21, № 3. С. 30-34. [Ziganshin A.M., Mudrov V.A. Optimization of complex therapy of inflammatory diseases of women pelvic organs. *Ginekologiya = Gynecology*, 2019, Vol. 21, no. 3, pp. 30-34. (In Russ.)]
3. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., Евглевский А.А., Нгуен Т.З.Л. Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм (Часть 2) // Инфекция и иммунитет, 2018. Т. 8, № 1. С. 7-18. [Nesterova I.V., Kolesnikova N.V., Chudilova G.A., Lomtadidze L.V., Kovaleva S.V., Evglevsky A.A., Nguyen T.D.L. The new look at neutrophilic granulocytes: rethinking old dogmas. Part 2. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2018, Vol. 8, no. 1, pp. 7-18. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2017-3-219-230.
4. Смирнова Л.Е. Применение иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов // Consilium Medicum, 2010. Т. 12, № 6. С. 21-25. [Smirnova L.E. The use of immunomodulatory therapy in the complex treatment of chronic inflammatory diseases of the internal genital organs. *Consilium Medicum=Consilium Medicum*, 2010, Vol. 12, no. 6, pp. 21-25. (In Russ.)]
5. Darville T. Pelvic inflammatory disease due to neisseria gonorrhoeae and chlamydia trachomatis: immune evasion mechanisms and pathogenic disease pathways. *J. Infect. Dis.*, 2021, Vol. 224, no. 12, Suppl. 2, pp. 39-S46.
6. de Jong E., de Lange D.W., Beishuizen A., van de Ven P.M., Girbes A.R.J., Huisman A. Neutrophil CD64 expression as a longitudinal biomarker for severe disease and acute infection in critically ill patients. *Int. J. Lab. Hematol.*, 2016, Vol. 38, no. 5, pp. 576-584.
7. el-Madbouly A.A., el Sehemawy A.A., Eldesoky N.A., Abd Elgalil H.M., Ahmed A.M. Utility of presepsin, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, and neutrophil CD64 for early detection of neonatal sepsis. *Infect. Drug Resist.*, 2019, Vol. 12, pp. 311-319.
8. Hong C.W. Current understanding in neutrophil differentiation and heterogeneity. *Immune Netw.*, 2017, Vol. 17, no. 5, pp. 298-306.
9. Skilbeck C.A., Lu X., Sheikh S., Savage C.O., Nash G.B. Capture of flowing human neutrophils by immobilised immunoglobulin: Roles of Fc-receptors CD16 and CD32. *Cell. Immunol.*, 2006, Vol. 241, no. 1, pp. 26-31.
10. Yin W.P., Li J.B., Zheng X.F., An L., Shao H., Li C.S. Effect of neutrophil CD64 for diagnosing sepsis in emergency department. *World J. Emerg. Med.*, 2020, Vol. 11, no. 2, pp. 79-86.

Авторы:

Ковалева С.В. — д.м.н., доцент, старший научный сотрудник отдела клинико-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории, доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Authors:

Kovaleva S.V., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Senior Research Associate of the Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology, Central Scientific Research Laboratory, Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergy and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Нестерова И.В. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела клинико-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар; профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

Чудилова Г.А. — д.б.н., доцент, заведующая отделом клинико-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Пиктурно С.Н. — аспирант кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Ломатидзе Л.В. — к.б.н., старший научный сотрудник отдела клинико-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории, доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Nesterova I.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Research Associate, Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology, Central Scientific Research Laboratory, Kuban State Medical University, Krasnodar; Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Adaptology, Medical Institute, P. Lumumba Peoples' Friendship University, Moscow, Russian Federation

Chudilova G.A., PhD, MD (Biology), Associate Professor, Head of the Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology of the Central Research Laboratory, Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Pikturno S.N., Postgraduate Student, Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Lomtatidze L.V., PhD (Biology), Senior Research Associate of the Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology, Central Scientific Research Laboratory, Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Поступила 10.07.2023
Принята к печати 12.07.2023

Received 10.07.2023
Accepted 12.07.2023