

ПЛЕЙОТРОПНОСТЬ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ ВЛИЯНИЙ СИНТЕТИЧЕСКОГО ТИМИЧЕСКОГО ГЕКСАПЕПТИДА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА У ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН

Нестерова И.В.^{1,2}, Ковалева С.В.¹, Пиктурно С.Н.¹, Чулкова А.М.¹,
Куранова Н.Н.¹, Пирогова А.И.¹, Поезжаев Е.А.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. Причиной затяжного течения и частого рецидивирования хронических инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта (ХИВЗГТ) является дефектное функционирование иммунной системы, что диктует необходимость поиска эффективных иммунотерапевтических подходов. Цель: уточнить особенности функционирования иммунной системы, системы интерферонов, профиля про- и противовоспалительных цитокинов в период обострения ХИВЗГТ у женщин и на этой основе разработать таргетную иммуномодулирующую терапию с использованием гексапептида с оценкой ее клинико-иммунологической эффективности. Исследуемые иммунокомпromетированные женщины 20-40 лет с обострением ХИВЗГТ по терапевтической тактике были разделены на 4 группы исследования (ГИ): ГИ1 (n = 22) и ГИ2 (n = 70) до лечения; ГИ1а – ГИ1, получавшая стандартную терапию; ГИ2а – ГИ2, получавшая стандартную терапию и гексапептид (ГП, Имунфан®). Группа сравнения (ГС) – 20 условно здоровых женщин. Определяли параметры клеточного и гуморального иммунитета, уровни сывороточных интерферонов, цитокинов. При обострении ХИВЗГТ выявлено снижение IFN α в обеих группах и IFN γ , более выраженное в ГИ1. В ГИ1 были увеличены уровни двух системных провоспалительных цитокинов, IL-6 и TNF α и снижен уровень нейтрофил-ассоциированного цитокина IL-8. В ГИ2 был повышен уровень провоспалительного ци-

Адрес для переписки:

Нестерова Ирина Вадимовна
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы»
117513, Россия, Москва, Ленинский пр., 123, кв. 1
Тел.: 8 (916) 187-73-41.
E-mail: inesterova1@yandex.ru

Address for correspondence:

Irina V. Nesterova
P. Lumumba Peoples' Friendship University of Russia
123 Leninsky Ave, Apt 1
Moscow
117513 Russian Federation
Phone: +7 (916) 187-73-41.
E-mail: inesterova1@yandex.ru

Образец цитирования:

И.В. Нестерова, С.В. Ковалева, С.Н. Пиктурно,
А.М. Чулкова, Н.Н. Куранова, А.И. Пирогова,
Е.А. Поезжаев «Плейотропность
иммуномодулирующих влияний синтетического
тимического гексапептида при хронических
инфекционно-воспалительных заболеваниях
генитального тракта у иммунокомпromетированных
женщин» // Российский иммунологический журнал,
2024. Т. 27, № 2. С. 307-316.
doi: 10.46235/1028-7221-16740-POI

© Нестерова И.В. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

I.V. Nesterova, S.V. Kovaleva, S.N. Pikturino, A.M. Chulkova,
N.N. Kuranova, A.I. Pirogova, E.A. Poezhaev "Pleiotropicity
of immunomodulating effects of synthetic thymic hexapeptide
in chronic infectious and inflammatory diseases of the genital
tract in immunocompromized women", Russian Journal
of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2024,
Vol. 27, no. 2, pp. 307-316.
doi: 10.46235/1028-7221-16740-POI

© Nesterova I.V. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16740-POI

токаина IL-6. Отмечено повышение противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 в обеих группах. На фоне дефицита IFN α , IFN γ и дисбаланса цитокинов в обеих группах исследования наблюдалось значимое снижение Т-лимфоцитов CD3⁺CD19⁻, Т-хелперов CD3⁺CD4⁺, В-лимфоцитов CD3⁻CD19⁺. После проведения стандартного лечения (ГИ1а) не отмечалось восстановления IFN α и IFN γ . Из противовоспалительных цитокинов снижался только TNF α , а уровни IL-1 β , IL-6 были повышены к окончанию лечения, при этом отсутствовал компенсаторный рост противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10), что также не сопровождалось восстановлением клеточного и гуморального иммунитета. Полученные результаты создают предпосылки для поддержания хронического воспаления с возникновением обострения ХИВЗГТ уже через 3 месяца после лечения. После комплексного лечения с включением фГП (ГИ2а) IFN α восстанавливался в 50% случаев. Показано снижение ранее повышенных IL-1 β и TNF α на фоне отсутствия значимых изменений уровней нейтрофил-ассоциированных цитокинов IL-8 и IL-18. Разрешение воспаления сопровождалось ростом противовоспалительного цитокина IL-10. Модулирующий эффект влияния фГП на интерфероны и цитокины способствовал восстановлению Т-клеточного и гуморального иммунитета, что тесно взаимосвязано с наступлением клинической ремиссии ХИВЗГТ в более ранние сроки и увеличением длительности межрецидивного периода. Позитивная клинико-иммунологическая эффективность включения в комплексное лечение иммунокомпрометированных женщин с обострением ХИВЗГТ таргетной иммуномодулирующей терапии Имунфаном[®] обусловлена его плеiotропными эффектами влияния, что дает существенные преимущества по сравнению с использованием только стандартной терапии.

Ключевые слова: хронические воспалительные заболевания генитального тракта, иммунокомпрометированность, иммунотерапия, гексапептид, цитокины, интерфероны

PLEIOTROPICITY OF IMMUNOMODULATING EFFECTS OF SYNTHETIC THYMIC HEXAPEPTIDE IN CHRONIC INFECTIOUS AND INFLAMMATORY DISEASES OF THE GENITAL TRACT IN IMMUNOCOMPROMIZED WOMEN

Nesterova I.V.^{a, b}, Kovaleva S.V.^a, Pikturno S.N.^a, Chulkova A.M.^a,
Kuranova N.N.^a, Pirogova A.I.^a, Poezzhaev E.A.^a

^a Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

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

Abstract. A reason for a protracted course and frequent recurrence of pelvic inflammatory diseases (PID) is dysfunction of the immune system, which dictates the need of effective immunotherapeutic approaches. Objective: to clarify the features of immune system functioning, the interferon system, the profile of cytokines during the period of exacerbation of PID in women; to develop targeted immunotherapy using hexapeptide with assessment of its effectiveness. The studied immunocompromised women 20-40 years old with exacerbation of PID were divided into study groups (SG): SG1 (n = 22), SG2 (n = 70) before treatment; SG1a, SG1 receiving standard therapy; SG2a, SG2, receiving standard therapy and hexapeptide (HP, Imunofan[®]). The parameters of cellular and humoral immunity, levels of serum interferons, cytokines were determined. During exacerbation of PID, a decrease in IFN α was in both groups and IFN γ , more pronounced in SG1. In SG1, the levels of IL-6, TNF α were increased, the level of IL-8 was decreased. In SG2, the level of IL-6 was increased. An increase in IL-4, IL-10 was noted in both groups. Against the background of IFN α , IFN γ deficiency and cytokine imbalance, a significant decrease in T lymphocytes, T helper cells, B lymphocytes was observed in both study groups. After standard treatment, there was no recovery of IFN α , IFN γ . Only TNF α decreased, the levels of IL-1 β , IL-6 were increased at the end of treatment, there was no increase in IL-4, IL-10 and restoration of cellular and humoral immunity. It leads to maintaining chronic inflammation and exacerbation of PID within 3 months after treatment. After immunotherapy including fHP, IFN α was restored in 50% cases.

There was a decrease in IL-1 β , TNF α without significant changes in the levels of IL-8, IL-18. Resolution of inflammation was accompanied by an increase in IL-10. The modulating effect of fHP on interferons and cytokines contributed to the restoration of T cell and humoral immunity, which is related to the onset of clinical remission of PID at an earlier time and an increase in the duration of the inter-relapse period. The positive effectiveness of immunotherapy with Imunofan[®] is due to its pleiotropic effects, which provides significant advantages compared to the use of standard therapy only.

Keywords: chronic inflammatory diseases of the genital tract, immunocompromise, immunotherapy, hexapeptide, cytokines, interferons

Введение

В настоящее время одной из важнейших проблем адаптивной медицинской иммунологии является создание методов интеграционной реабилитации иммунной системы, которые могут быть использованы для восстановления адаптационных возможностей иммунной системы при нетипично протекающих хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях, ассоциированных с приобретенными/вторичными иммунодефицитами [7]. В этой связи большой интерес представляет разработка новых иммунотерапевтических подходов к лечению нетипично протекающих хронических инфекционно-воспалительных заболеваний. Эта патология стабильно остается одной из основных в практической гинекологии, ввиду высокой частоты обращений к гинекологу, сложности диагностики и особенностей клинических проявлений, нередко приводящих к нарушению репродуктивных функций [2]. Поддержание хронического нетипично протекающего воспалительного процесса у женщин с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта (ХИВЗГТ) связано с недостаточной эффективностью формирования адекватного иммунного ответа на инфекционные патогены на фоне вторичного иммунодефицита [6], что ведет к нарушению элиминации и длительной персистенции этиопатогенов. Показано, что у женщин с ХИВЗГТ стандартные этиотропные методы лечения недостаточно эффективны и имеют кратковременность действия. Эти факты свидетельствуют о недостаточной эффективности противоинфекционной иммунной защиты и о невозможности полноценного восстановления адекватного функционирования иммунной системы (ИС) на фоне стандартной терапии. В связи с изложенным определенным интерес представляет разработка новых методов таргетной иммуномодулирующей терапии, которые могли бы быть включены в комплексную терапию женщин с ХИВЗГТ с целью достижения позитивной клинико-иммунологической эффективности. В этой связи определенный

интерес представляет иммунотропный препарат Имунофан[®], действующей субстанцией которого является синтетический гексапептид аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин (ГП). ГП является активным центром гормона тимуса тимопоэтина и обладает не только широким спектром иммунорегуляторных воздействий, но и способностью вызывать инактивацию свободно-радикальных и перекисных соединений, восстанавливать баланс окислительно-антиокислительных реакций при инфекционно-воспалительных заболеваниях, усиливать действие антибактериальных препаратов, проявляя при этом определенный синергизм [4].

Цель исследования – уточнить особенности функционирования иммунной системы, системы интерферонов, профиля про- и противовоспалительных цитокинов в период обострения ХИВЗГТ у женщин и на этой основе разработать таргетную иммуномодулирующую терапию с использованием гексапептида с оценкой ее клинико-иммунологической эффективности.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 92 женщины репродуктивного возраста от 20 до 40 лет с ХИВЗГТ в период обострения, поступивших в дневной стационар Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

В зависимости от клинико-иммунологических особенностей и терапевтической тактики пациентки с обострением ХИВЗГТ были разделены на группы исследования (ГИ): ГИ1 – 22 женщины до лечения; ГИ1а – после лечения женщин ГИ1, получавших традиционную терапию, которая включала антибактериальную, противогрибковую, местную противовоспалительную терапию и витаминотерапию; ГИ2 – 70 женщин до лечения; ГИ2а – после лечения женщин ГИ2, получавших комплексную терапию, включавшую традиционную терапию и иммунотерапию фармпрепаратом на основе ГП (фГП, Имунофан[®]) 45 мкг/мл 1 мл внутримышечно 1 раз в сутки в течение 10 дней (курсовая доза 450 мкг). ГИ2а разделена на груп-

пы ГИ2а.1 и ГИ2а.2 в зависимости от ответа системы интерферонов.

Группу сравнения составили 20 условно здоровых женщин репродуктивного возраста, обратившихся в клинику с целью контрацепции (установка внутриматочной спирали).

Методом проточной цитофлуориметрии (FC500, Beckman Coulter, США) с соответствующими МКАТ Beckman Coulter International S.A. (Франция) проведено иммунофенотипирование Т- и В-лимфоцитов (CD3⁺CD19⁻, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD3⁻CD19⁺), естественных киллерных клеток (ЕКК – CD3⁻CD16⁺CD56⁺) периферической крови (ПК), рассчитан иммунорегуляторный индекс (ИРИ – CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺). Методом ИФА определяли уровни сывороточных IgA, IgM, IgG, IFN α , IFN γ , цитокинов – IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-8, IL-18, IL-4, IL-10 (тест-системы АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, Россия). При проведении статистического анализа использовали непараметрические статистические критерии Вилкоксона и Манна–Уитни. (программы Microsoft Excel 2016 и StatPlus 2010). Результаты представляли в виде медианы (верхний и нижний квартиль) – Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}). Статистически значимые различия определяли при p < 0,05.

Результаты и обсуждение

ХИВЗГТ у исследуемых женщин характеризовались длительным анамнезом заболевания (более 5 лет), частыми обострениями (3 и более раз в год) или вялотекущим затяжным течением обострений, отсутствием стойкого клинического эффекта при использовании традиционной системной и местной противовоспалительной терапии. Клиническое течение ХИВЗГТ позволяет

отнести данных женщин к иммунокомпromетированным [5].

При изучении данных анамнеза у женщин ГИ1 в 31,8% и женщин ГИ2 в 35,7% были выявлены дополнительные критериальные признаки иммунокомпromетированности [3]: наличие в анамнезе микст-герпесвирусных инфекций – ГВИ (ВПГ I и II типов инфекции, генитальной и орофациальной локализации с частотой обострений до 5-6 раз в год), ВПЧ-инфекции (кондиломы аногенитальной области), рекуррентные ОРВИ (6-8 и более раз в год).

При оценке интерферонового статуса у женщин ГИ1 в период обострения ХИВЗГТ было выявлено снижение уровня IFN α в 9,5 раза до 1,2 (0,95-2,2) пг/мл против 11,4 (8,3-11,4) пг/мл в ГС (p < 0,05) и незначительное уменьшение IFN γ относительно показателей ГС (p < 0,05) (табл. 1).

В ГИ2 уровень IFN α был в 38 раз ниже уровня отмечаемого в ГС- 0,3 (0,3-1,3) пг/мл против 11,4 (8,3-11,4) пг/мл в ГС (p < 0,05) и в 4 раза ниже значений в ГИ1. При этом уровень IFN γ статистически значимо не отличался от показателей ГС (p > 0,05) (табл. 1).

Выявленное снижение IFN α , наиболее выраженное в ГИ2, у исследуемых иммунокомпromетированных женщин с ХИВЗГТ и неадекватные для обострения воспалительного процесса уровни IFN γ как в ГИ1 [1], так и ГИ2 свидетельствуют о дефектности системы интерферонов, нарушении противовирусных иммунных механизмов, что ассоциировано с персистирующей вирусной инфекцией, а также дисрегуляторными нарушениями, препятствующими полноценному взаимодействию иммунокомпromетированных клеток в иммунном ответе на патогены.

ТАБЛИЦА 1. УРОВНИ СЫВОРОТОЧНЫХ ИНТЕРФЕРОНОВ IFN α И IFN γ ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН В ПЕРИОД ОБОСТРЕНИЯ ХИВЗГТ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. SERUM INTERFERON LEVELS OF IFN α AND IFN γ IN IMMUNOCOMPROMISED WOMEN DURING THE PERIOD OF EXACERBATION OF PID DURING TREATMENT, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

	ГС CG	ГИ1 SG1	ГИ2 SG2	ГИ1а SG1а	ГИ2а SG2а
IFN α , пг/мл IFN α , pg/mL	11,4 (8,3-11,4)	1,2 (0,95-2,20)*	0,3 (0,3-1,3)*	1,6 (1,6-4,0)*	ГИ2а.1 – 0,8 (0,6-10,9) SG2а.1 – 0,8 (0,6-10,9) ГИ2а.2 – 15,8 (13,6-20,5) SG2а.2 – 15,8 (13,6-20,5)
IFN γ , пг/мл IFN γ , pg/mL	12,8 (12,3-3,0)	11,6 (11,2-2,2)*	14,35 (11,95-15,60)	11,4 (11,4-13,5)	12,7 (12,10-14,45)

Примечание. * – различия показателей ГИ1, ГИ1а, ГИ2, ГИ2а, ГИ2а.1, ГИ2а.2 от показателей ГС (p < 0,05).

Note. *, differences between the indicators of SG1, SG1а, SG2, SG2, SG2а, SG2а.1, SG2а.2 from the indicators of CG, p < 0.05.

ТАБЛИЦА 2. ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН В ПЕРИОД ОБОСТРЕНИЯ ХИВЗГТ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 2. CYTOKINE PROFILE OF IMMUNOCOMPROMISED WOMEN DURING THE PERIOD OF EXACERBATION OF PID DURING TREATMENT, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

	ГС CG	ГИ1 SG1	ГИ2 SG2	ГИ1а SG1a	ГИ2а SG2a
IL-1β, пг/мл IL-1β, pg/mL	4,3 (2,2-5,5)	5,5 (4,2-7,8)	10,7 (1,9-12,0)	6,7 (6,6-12,7)*	4,1 (2,40-7,45)
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	5,2 (3,3-11,1)	11,6 (11,4-11,9)*	12,3 (11,8-12,7)*	11,3 (11,2-12,5)*	10,4 (1,8-11,0)#
TNFα, пг/мл TNFα, pg/mL	6,9 (6,0-7,6)	11,4 (8,0-12,9)*	10,0 (6,3-10,1)	5,8 (5,7-9,8)	5,7 (5,5-6,5)
IL-8, пг/мл IL-8, pg/mL	12,0 (9,7-20,7)	6,8 (5,5-7,8)*	6,5 (4,5-9,8)	5,2 (5,1-9,6)*	9,5 (5,8-17,5)
IL-18, пг/мл IL-18, pg/mL	166,4 (128,0-197,9)	175,7 (163,4-180,8)	176,8 (167,8-212,8)	188,2 (188,1-243,8) [§]	234,6 (193,8-238,1)
IL-4, пг/мл IL-4, pg/mL	4,9 (4,5-20,1)	18,4 (10,8-35,7)	17,4 (14,3-32,0)	7,7 (7,5-24,4)	5,4 (4,3-20,3)
IL-10, пг/мл IL-10, pg/mL	6,9 (5,7-8,7)	8,1 (6,4-8,7)	10,6 (9,5-16,1)* ^	7,7 (7,6-12,8)	18,5 (18,0-21,5)* #

Примечание. * – различия показателей ГИ1 и ГИ2 от показателей ГС (p < 0,05); ^ – различия показателей ГИ2 от показателей ГИ1 (p < 0,05); § – различия показателей ГИ1а от показателей ГИ1 (p < 0,05); # – различия показателей ГИ2а от показателей ГИ2 (p < 0,05).

Note. *, differences in GI1 and GI2 indicators from CG indicators (p < 0.05); ^, differences in SG2 indicators from SG1 indicators (p < 0.05); §, differences between SG 1a indicators and SG 1 indicators (p < 0.05); #, differences in SG2a indicators from SG2 indicators (p < 0.05).

Так, у пациенток исследуемых групп отмечалось снижение содержания Т-лимфоцитов CD3⁺CD19, Т-хелперов CD3⁺CD4⁺ (p₁₋₂ < 0,05), более выраженное в ГИ2, а количество ЕКК CD3-CD16⁺CD56⁺ не превышало показателей ГС (рис. 1А, Б).

При оценке уровня провоспалительных цитокинов в ГИ1 было выявлено увеличение уровней 2 системных цитокинов, отвечающих за запуск воспалительного процесса: IL-6 в 2,2 раза (11,6 (11,4-11,9) пг/мл против 5,2 (3,3-11,1) пг/мл в ГС) и TNFα в 1,6 раза (11,4 (8,05-12,9) пг/мл против 6,9 (6,0-7,6) пг/мл в ГС (p₁₋₂ < 0,05). Уровень IL-1β составил 5,5 (4,2-7,8) пг/мл и статистически значимо не отличался от показателей ГС (p > 0,05). При этом было показано снижение уровня нейтрофил-ассоциированного цитокина IL-8 в 1,7 раза до 6,8 (5,5-7,8) пг/мл против 12,0 (9,7-20,7) пг/мл относительно ГС (p < 0,05), а уровень IL-18 – 175,7 (163,4-180,8) пг/мл, не отличался от ГС – 166,4 (128,0-197,9) пг/мл (p > 0,05) (табл. 2).

В ГИ2 был повышен 2,4 раза уровень IL-6 (12,3 (11,8-12,7) пг/мл против 5,2 (3,3-11,1) пг/мл в ГС (p < 0,05), тогда как концентрации других изучаемых цитокинов (IL-1β, TNFα, IL-8, IL-18) статистически значимо не отличались от ГС (p > 0,05) (табл. 2). Низкие концентрации ней-

трофил-ассоциированных цитокинов, вероятно, не обеспечивают полноценного включения НГ в реализацию воспалительного процесса, также ранее нами были выявлены у иммунокомпromетированных женщин с обострением ХИВЗГТ нарушения эффекторных функций НГ [3], что во многом объясняет поддержание и рецидивирование у женщин хронического инфекционно-воспалительного процесса.

Отмечено повышение противовоспалительных цитокинов: IL-4 в ГИ1 в 3,7 раза (p > 0,05), в ГИ2 в 3,5 раза (p > 0,05) и IL-10 в ГИ1 в 1,3 раза (p > 0,05), в ГИ2 в 1,5 раза (p < 0,05) относительно значений в ГС (табл. 2). Однако на этом фоне в обеих группах было зарегистрировано снижение количества В-лимфоцитов CD3-CD19⁺ (p_{1,2} < 0,05). В ГИ1 и ГИ2 показатели концентрации иммуноглобулинов не отличались от ГС (p₁₋₃ > 0,05) (табл. 2, рис. 1А, Б).

После проведения стандартного лечения в ГИ1а не отмечалось значимых изменений уровней как IFNα, так и IFNγ. Так, уровень IFNα в ГИ1а составил 1,7 (1,6-4,0) пг/мл по сравнению с 1,2 (0,95-2,2) пг/мл в ГИ1 до лечения (p > 0,05), оставаясь ниже значений ГС – 11,4 (8,3-11,4) пг/мл (p < 0,05). Уровень IFNγ в ГИ1а составил 11,4 (11,4-13,5) пг/мл против 11,6 (11,2-12,2) пг/мл в

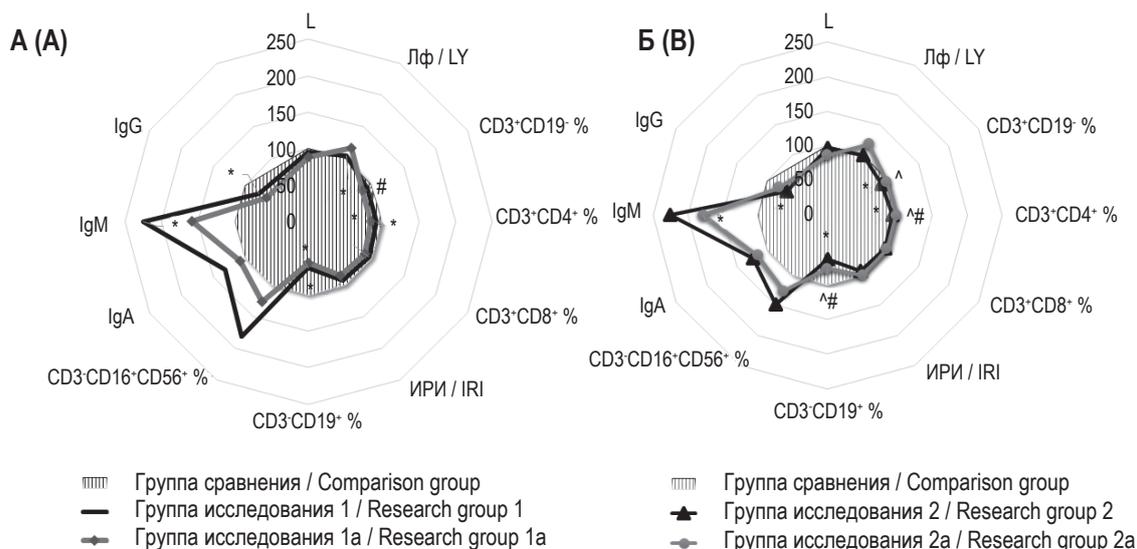


Рисунок 1. Показатели клеточного и гуморального звена иммунной системы иммунокомпromетированных женщин в период обострения ХИВЗГТ на фоне лечения: А – на фоне курса стандартной терапии; Б – на фоне комплексной терапии, включавшей традиционную терапию и иммунотерапию фармпрепаратом на основе ГП.

Примечание. * – достоверность различий показателей от значений ГС, $p < 0,05$; ^ – достоверность различий показателей до и после лечения: ГИ1а и ГИ2а по отношению к ГИ1 и ГИ2 соответственно; $p < 0,05$; # – достоверность различий показателей ГИ2а от ГИ1а.

Figure 1. Indicators of the cellular and humoral components of the immune system of immunocompromised women during the period of exacerbation of PID during treatment: A, against the background of a course of standard therapy; B, against the background of complex therapy, including traditional therapy and immunotherapy with a pharmaceutical drug based on GP

Note: *, reliability of differences between indicators and CG values, $p < 0.05$; ^, reliability of differences in indicators before and after treatment: SG1a and SGI2a in relation to SG1 and SG2, respectively; $p < 0.05$; #, reliability of differences between SG2a and SG1a indicators.

ГИ1 и был в пределах ГС – 12,8 (12,3-13,0) пг/мл ($p > 0,05$). Также не было выявлено и позитивных эффектов в отношении Т-лимфоцитарного звена иммунитета, показатели которого не отличались от значений до лечения (рис. 1А).

На фоне комплексного лечения с включением фГП в зависимости от ответа системы интерферонов были выделены 2 группы. В ГИ2а.2 ($n = 35$) было выявлено восстановление уровня $IFN\alpha$: отмечалось повышение концентрации $IFN\alpha$ не только по отношению к показателям до начала лечения – 15,8 (13,6-20,5) пг/мл против 0,3 (0,3-1,3) в ГИ2 ($p < 0,05$), но и по отношению к показателям ГС – 11,4 (8,3-11,4) ($p < 0,05$). В ГИ2а.1 ($n = 35$) отмечалось увеличение $IFN\alpha$ в 2,7 раза в сравнении с показателями до лечения – 0,8 (0,6-10,9) пг/мл ($p < 0,05$), однако относительно ГС уровень $IFN\alpha$ оставался низким. При этом уровень $IFN\gamma$ в ГИ2а составил 12,7 (12,1-14,45) пг/мл и не отличался от показателей до лечения и ГС ($p_{1-2} > 0,05$) (табл. 1). Выявленные эффекты сопровождалась восстановлением количества Т-лимфоцитов $CD3^+CD19^+$, Т-хелперов $CD3^+CD4^+$ до значений ГС (рис. 1Б).

При оценке провоспалительных цитокинов иммунокомпromетированных женщин с обострением ХИВЗГТ после проведения стандартной терапии $TNF\alpha$ – 11,4 (8,0-12,9) пг/мл в ГИ1 снижался после лечения до 5,75 (5,75-9,8), достигая значений уровня ГС – 6,9 (6,0-7,6) пг/мл ($p > 0,05$). Уровень $IL-8$ не менялся в сравнении со значениями до лечения 6,8 (5,5-7,8) пг/мл и был снижен в 2,3 раза по отношению к ГС – 5,2 (5,1-9,6) пг/мл против 12,0 (9,7-20,7) условно здоровых женщин ($p < 0,05$). $IL-18$ имел тенденцию к повышению 188,2 (188,1-243,8) пг/мл относительно ГИ1 175,7 (163,4-180,8) пг/мл и ГС 166,4 (128,0-197,9) пг/мл. Другие провоспалительные цитокины $IL-1\beta$, $IL-6$ после проведения стандартной терапии были повышены, и при этом уровень $IL-6$ оставался в пределах значений до лечения ($p_1 > 0,05$), а уровень $IL-1\beta$ увеличивался в 1,6 раза по отношению к показателям до лечения ($p < 0,05$) (табл. 2).

Уровни противовоспалительных цитокинов $IL-4$ и $IL-10$ не менялись, сохраняясь на значениях до лечения ($p_{1-2} > 0,05$) (табл. 2). Также не было выявлено восстановления показателей, характеризующих гуморальный иммунный от-

вет (В-лимфоцитов CD3-CD19⁺, IgA, IgM, IgG) (рис. 1А).

На фоне комплексной терапии с использованием фГП в группе женщин с обострением ХИВЗГТ (ГИ2) показано снижение уровня IL-1β в 2,6 раза с 10,7 (1,9-12,0) пг/мл до лечения до 4,1 (2,4-7,45) пг/мл по окончании лечения ($p > 0,05$), что соответствует уровню условно здоровых женщин ($p > 0,05$), а также снижение уровня TNFα в 1,8 раза с 10,0 (6,3-10,1) пг/мл в ГИ2 до 5,7 (5,5-6,5) пг/мл в ГИ2а, достигнув показателей ГС ($p > 0,05$). Уровень IL-6 после лечения не менялся относительно ГИ2 10,4 (1,8-11,0) пг/мл против 11,6 (11,4-11,9) пг/мл ($p < 0,05$) и оставался повышенным в 2 раза по отношению к ГС – 5,2 (3,3-11,1) пг/мл ($p > 0,05$). Изменения уровней IL-8 и IL-18 после проведения иммуномодулирующей терапии фГП были незначительные ($p_{1-2} > 0,05$) и оставались в пределах показателей условно здоровых женщин ($p_{1-2} > 0,05$) (табл. 2).

Уровень противовоспалительного цитокина IL-10 в ГИ2а увеличивался до 18,5 (18,0-21,5) пг/мл относительно ГИ2 – 10,6 (9,5-16,1) пг/мл и ГС – 6,9 (5,7-8,7) ($p_{1-2} < 0,05$). Содержание IL-4 снижалось в 3 раза в ГИ2а до 5,4 (4,3-20,3) пг/мл с 17,4 (14,3-32,0) пг/мл относительно его уровня до лечения и не отличалось от показателей условно здоровых женщин – 4,9 (4,5-20,1) пг/мл ($p > 0,05$) (табл. 2). При этом отмечалось повышение содержания В-лимфоцитов CD3-CD19⁺ и IgG до показателей ГС ($p_1 < 0,05$; $p_2 > 0,05$) (рис. 1Б).

Таким образом, стандартная терапия при обострении ХИВЗГТ у иммунокомпрометированных женщин не привела к восстановлению уровня IFNα и дисбаланс цитокинов сохранился за счет преобладания провоспалительных цитокинов и отсутствия в ответ на воспаление компенсаторного роста противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10), что также не сопровождалось восстановлением клеточного и гуморального звеньев ИС. Полученные результаты свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе исхода обострения ХИВЗГТ с высоким риском поддержания воспалительного процесса и уменьшения длительности ремиссии, что подтверждается клиническими данными. Так, после проведения стандартной терапии в 13,6% случаев возникли обострения ХИВЗГТ уже через 3 месяца после лечения, а в анамнезе 6 месяцев рецидивы ХИВЗГТ были в 36,4% случаев.

Тогда как у иммунокомпрометированных женщин при обострении ХИВЗГТ на фоне комплексной терапии с использованием фГП отмечалась позитивная динамика в системе цитокинов и интерферонов. Так, восстановился уровень

IFNα у 50% иммунокомпрометированных женщин с обострением ХИВЗГТ, а повышенные до лечения уровни провоспалительных цитокинов IL-1β, TNFα к окончанию лечения нормализовались. Несмотря на отсутствие существенных изменений содержания нейтрофил-ассоциированных провоспалительных цитокинов IL-8 и IL-18, нами ранее было показано восстановление фагоцитарной и микробицидной функций нейтрофильных гранулоцитов (НГ), что можно объяснить таргетным воздействием фГП на НГ [3]. Среди противовоспалительных цитокинов наиболее значимые изменения отмечались в отношении IL-10, уровень которого повышался к окончанию комплексного лечения с включением фГП, что согласуется с известными данными о росте уровня противовоспалительных цитокинов при разрешении воспалительного процесса. Тогда как уровень IL-4 снизился до значений условно здоровых женщин, что сопровождалось восстановлением количества В-лимфоцитов CD3-CD19⁺ и гуморального иммунитета, в частности IgG, участвующих в реализации Th2-типа иммунного ответа, регулируемых IL-4 [8]. Устранение дисбаланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и дефицита IFNα при использовании фГП у иммунокомпрометированных женщин с обострением ХИВЗГТ тесно взаимосвязано с наступлением клинической ремиссии заболеваний в более ранние сроки и пролонгирует длительность межрецидивного периода. Так, через 6 месяцев после проведения комплексного лечения с включением иммуномодулирующей терапии фГП в 90% случаев обострений ХИВЗГТ не наблюдалось и лишь в 10% случаев возникло обострение ХИВЗГТ вследствие проведения медицинских манипуляций.

Заключение

Результаты настоящего исследования демонстрируют существенные преимущества включения в комплексное лечение иммунокомпрометированных женщин с обострением ХИВЗГТ таргетной иммуномодулирующей терапии Имунфаном® по сравнению с группой пациенток, получавших только стандартную терапию. Так, позитивная клиническая динамика ХИВЗГТ у женщин, получавших фГП, характеризовалась более ранним наступлением клинической ремиссии и значительным пролонгированием длительности межрецидивного периода. Позитивные клинические эффекты были получены на фоне устранения дисбаланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и дефицита IFNα при использовании фГП у иммунокомпрометированных женщин с обострением ХИВЗГТ.

Выявленные позитивные эффекты фГП на систему цитокинов и интерферонов носят иммуномодулирующий характер. Кроме того, фГП, участвуя, прежде всего, в тимической регуляции иммунного ответа, оказал модулирующее влияние на функционирование врожденного и адаптивного иммунитета. Установленная на фоне проведения таргетной иммуномодулирующей терапии Имунофаном® позитивная иммунологическая эффективность обусловлена, по нашему мнению, его плеiotропными эффектами влияния, что тесно коррелировало с полученными

позитивными клиническими эффектами у иммунокомпрометированных женщин с ХИВЗГТ. Таким образом, разработанный метод таргетной иммуномодулирующей терапии для иммунокомпрометированных женщин с ХИВЗГТ, включенный в комплекс стандартной терапии, позволил восстановить адаптационные возможности ИС и получить более выраженную позитивную клиническую эффективность, чем у женщин с ХИВЗГТ, получавших стандартную терапию, направленную, в основном, на элиминацию патогенов.

Список литературы / References

1. Блохин Б.М., Прохорова А.Д., Суюндукова А.С. Актуальные вопросы интерферонотерапии // Терапия, 2018. № 7-8 (25-26). С. 125-132. [Blokhin B.M., Prokhorova A.D., Suyundukova A.S. Topical issues of interferon therapy. *Terapiya = Therapy*, 2018, no. 7-8 (25-26), pp. 125-132. (In Russ.)]
2. Зиганшин А.М., Мудров В.А. Оптимизация комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин // Гинекология, 2019. № 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, no. 21 (3), pp. 30-34. (In Russ.)]
3. Ковалева С.В., Нестерова И.В., Пиктурно С.Н., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Тетерин Ю.В., Пирогова А.И., Просолупова Н.С., Чулкова А.М. Эффективность иммуномодулирующей терапии синтетическим аналогом активного центра гормона тимуса тимопоэтина в комплексном лечении иммунокомпрометированных женщин с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями органов малого таза // Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 3. С. 287-294. [Kovaleva S.V., Nesterova I.V., Pikturno S.N., Chudilova G.A., Lomtadidze L.V., Teterin Yu.V., Pirogova A.I., Prosolupova N.S., Chulkova A.M. Effectiveness of immunomodulatory therapy with a synthetic analogue of the active center of thymopoietin in the complex treatment of immunocompromised women with chronic infectious and inflammatory diseases of the pelvic organs. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2023, Vol. 26, no. 3, pp. 287-294. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-10011-EO.
4. Маркова Т.П., Чувилов Д.Г. Имунофан в комплексном лечении детей с повторными респираторными заболеваниями и микоплазменной инфекцией // Эффективная фармакотерапия, 2022. Т. 18, № 12. С. 12-18. [Markova T.P., Chuvirov D.G. Immunofan in the complex treatment of children with recurrent respiratory diseases and mycoplasma infection. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*, 2022, Vol. 18, no. 12, pp. 12-18. (In Russ.)]
5. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А., Пиктурно С.Н., Ломтатидзе Л.В., Чулкова А.М., Просолупова Н.С., Тетерин Ю.В. Позитивная клинико-иммунологическая эффективность препарата Имунофан® в комплексном лечении иммунокомпрометированных женщин с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта // Эффективная фармакотерапия, 2023. Т. 19, № 26. С. 8-14. [Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Chudilova G.A., Pikturno S.N., Lomtadidze L.V., Chulkova A.M., Prosolupova N.S., Teterin Yu.V. Positive clinical and immunological efficacy of the drug Imunofan® in the complex treatment of immunocompromised women with chronic infectious and inflammatory diseases of the genital tract. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*, 2023, Vol. 19, no. 26, pp. 8-14.
6. Нестерова И.В. Таргетная иммунотерапия при вторичных иммунодефицитах с инфекционным синдромом // Российский иммунологический журнал, 2019. Т. 13, № 4 (22). С. 1512-1516. [Nesterova I.V. Targeted immunotherapy for secondary immunodeficiency with infectious syndrome. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2019, Vol. 13, no. 4, pp. 1512-1516. (In Russ.)] doi: 10.31857/S102872210007074-6.

7. Нестерова И.В., Татаурщикова Н.С. Перспективы развития адаптивной медицинской иммунологии // Медицинская иммунология, 2023. Т. 25, № 6. С. 1277-1288. [Nesterova I.V., Tataurschikova N.S. Prospects for the development of adaptive medical immunology. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2023, Vol. 25, no. 6, pp. 1277-1288. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-PFT-2890

8. Нуралиев Н., Мустафаева Ф. Оценка иммунного статуса и эффективности иммуннокоррекции воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин // Вестник врача, Т. 1, № 3. С. 141-148. [Nuraliev N., Mustafayeva F. Assessment of the immune status and effectiveness of immunocorrection of inflammatory diseases of the pelvic organs in women. *Vestnik vracha = Bulletin of the Doctor*, 2020, Vol. 1, no. 3, pp. 141-148. (In Russ.)]

Авторы:

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 имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

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

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

Authors:

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 Faculty of Continuing Medical Education of the Medical Institute, P. Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

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, Allergology and Laboratory Diagnostics of FAT and PRS, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

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

Чулкова А.М. — к.м.н., заведующая дневным стационаром клиники ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Куранова Н.Н. — врач консультативно-диагностического отделения клиники ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Пирогова А.И. — ординатор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Поезжаев Е.А. — студент 6-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Chulkova A.M., PhD (Medicine), Head, Day Hospital Clinic, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Kuranova N.N., Doctor of the Consulting and Diagnostic Department Clinic, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Pirogova A.I., Resident, Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics of FAT and PRS, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Poezhaev E.A., 6th year Student of Pediatric Faculty, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Поступила 29.03.2024

Отправлена на доработку 01.04.2024

Принята к печати 12.04.2024

Received 29.03.2024

Revision received 01.04.2024

Accepted 12.04.2024