

**ПЛЕЙОТРОПНОСТЬ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ ВЛИЯНИЙ
СИНТЕТИЧЕСКОГО ТИМИЧЕСКОГО ГЕКСАПЕПТИДА ПРИ
ХРОНИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГЕНИТЕЛЬНОГО 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 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар, Россия.

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Москва, Россия.

**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 Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnodar, Russian Federation.

^b Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation.

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, Имунофан®). Группа сравнения (ГС) – 20 условно-здоровых женщин. Определяли параметры клеточного и гуморального иммунитета, уровни сывороточных интерферонов, цитокинов. При обострении ХИВЗГТ выявлено снижение $IFN\alpha$ в обеих группах и $IFN\gamma$, более выраженное в ГИ1. В ГИ1 были увеличены уровни двух системных провоспалительных цитокинов, $IL6$ и $TNF\alpha$, и снижен уровень нейтрофил-ассоциированного цитокина $IL8$. В ГИ2 был повышен уровень провоспалительного цитокина $IL6$. Отмечено повышение противовоспалительных цитокинов $IL4$ и $IL10$ в обеих группах. На фоне дефицита $IFN\alpha$, $IFN\gamma$ 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 $IFN\alpha$ и $IFN\gamma$. Из провоспалительных цитокинов снижался только $TNF\alpha$, а уровни $IL1\beta$, $IL6$ были повышены к окончанию лечения, при этом отсутствовал компенсаторный рост противовоспалительных цитокинов ($IL4$, $IL10$), 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) $IFN\alpha$ восстанавливался в 50% случаев. Показано снижение ранее повышенных $IL1\beta$ и $TNF\alpha$ на фоне отсутствия значимых изменений уровней нейтрофил-ассоциированных цитокинов $IL8$ и $IL18$. Разрешение воспаления сопровождалось ростом противовоспалительного цитокина $IL10$. 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 иммунокомпromетированных женщин с обострением ХИВЗГТ таргетной иммуномодулирующей терапии Имунофаном®

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.

Abstract

A reason for the 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 IL6, TNF α were increased, the level of IL8 was decreased. In SG2, the level of IL6 was increased. An increase in IL4, IL10 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 IL1 β , IL6 were increased at the end of treatment, there was no increase in IL4, IL10 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 IL1 β , TNF α without significant changes in the levels of IL8, IL18. Resolution of inflammation was accompanied by an increase in IL10. 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.

1 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 ведёт 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 определенный 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.

2 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 терапии 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).

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 – IL1 β , TNF α , IL6, IL8, IL18, IL4, IL10 (тест-системы ООО «Вектор-Бест», Новосибирск). 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 (Q1; Q3). Статистически значимые различия определяли при $p < 0,05$.

3 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 иммунокомпрометированным [5].

При изучении данных анамнеза у женщин ГИ1 в 31,8% и женщин ГИ2 в 35,7% были выявлены дополнительные критериальные признаки иммунокомпрометированности [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).

89 При оценке интерферонового статуса у женщин ГИ1 в период
90 обострения ХИВЗГТ было выявлено снижение уровня $IFN\alpha$ в 9,5 раз до
91 1,2(0,95; 2,2) пг/мл против 11,4(8,3; 11,4) пг/мл в ГС ($p<0,05$) и незначительное
92 уменьшение $IFN\gamma$ относительно показателей ГС ($p<0,05$) (табл. 1).

93 В ГИ2 уровень $IFN\alpha$ был в 38 раз ниже уровня отмечаемого в ГС-
94 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
95 значений в ГИ1. При этом уровень $IFN\gamma$ статистически значимо не отличался
96 от показателей ГС ($p>0,05$) (табл. 1)

97 Выявленное снижение $IFN\alpha$, наиболее выраженное в ГИ2, у
98 исследуемых иммунокомпрометированных женщин с ХИВЗГТ и
99 неадекватные для обострения воспалительного процесса уровни $IFN\gamma$ как в
100 ГИ1 [1], так и ГИ2 свидетельствуют о дефектности системы интерферонов,
101 нарушении противовирусных иммунных механизмов, что ассоциировано с
102 персистирующей вирусной инфекцией, а также дисрегуляторными
103 нарушениями, препятствующими полноценному взаимодействию
104 иммунокомпетентных клеток в иммунном ответе на патогены.

105 Так, у пациенток исследуемых групп отмечалось снижение содержания
106 Т-лимфоцитов $CD3^+CD19^-$, Т-хелперов $CD3^+CD4^+$ ($p_{1-2}<0,05$), более
107 выраженное в ГИ2, а количество ЕКК $CD3^+CD16^+CD56^+$ не превышало
108 показателей ГС (рис. 1а, б).

109 При оценке уровня провоспалительных цитокинов в ГИ1 было выявлено
110 увеличение уровней 2 системных цитокинов отвечающих за запуск
111 воспалительного процесса: $IL6$ в 2,2 раза (11,6 (11,4; 11,9) пг/мл против 5,2
112 (3,3; 11,1) пг/мл в ГС) и $TNF\alpha$ в 1,6 раз (11,4 (8,05;12,9) пг/мл против 6,9
113 (6,0;7,6) пг/мл в ГС ($p_{1-2}<0,05$). Уровень $IL1\beta$ составил 5,5(4,2;7,8) пг/мл и
114 статистически значимо не отличался от показателей ГС($p>0,05$). При этом
115 было показано снижение уровня нейтрофил-ассоциированного цитокина $IL8$ в
116 1,7 раз до 6,8 (5,5;7,8) пг/мл против 12,0 (9,7; 20,7) пг/мл относительно ГС
117 ($p<0,05$), а уровень $IL18$ – 175,7 (163,4; 180,8) пг/мл, не отличался от ГС – 166,4
118 (128,0;197,9) пг/мл ($p>0,05$) (табл. 2).

119 В ГИ2 был повышен 2,4 раза уровень $IL6$ (12,3 (11,8;12,7) пг/мл против
120 5,2 (3,3; 11,1) пг/мл в ГС ($p<0,05$), тогда как концентрации других изучаемых
121 цитокинов ($IL1\beta$, $TNF\alpha$, $IL8$, $IL18$) статистически значимо не отличались от ГС
122 ($p>0,05$) (табл. 2). Низкие концентрации нейтрофил-ассоциированных
123 цитокинов, вероятно, не обеспечивают полноценного включения НГ в
124 реализацию воспалительного процесса, также ранее нами были выявлены у
125 иммунокомпрометированных женщин с обострением ХИВЗГТ нарушения
126 эффекторных функций НГ [3], что во многом объясняет поддержание и
127 рецидивирование у женщин хронического инфекционно-воспалительного
128 процесса.

129 Отмечено повышение противовоспалительных цитокинов: $IL4$ в ГИ1 в
130 3,7 раза ($p>0,05$), в ГИ2 в 3,5 раз ($p>0,05$) и $IL10$ в ГИ1 в 1,3раза ($p>0,05$), в ГИ2
131 в 1,5 раз ($p<0,05$) относительно значений в ГС (табл. 2). Однако, на этом фоне
132 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 ($p_{1-3}>0,05$) (табл. 2, рис. 1а, б).

После проведения стандартного лечения в ГИ1а не отмечалось значимых изменений уровней как IFN α так и IFN γ . Так, уровень IFN α 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 IFN γ в ГИ1а составил 11,4 (11,4; 13,5) пг/мл против 11,6 (11,2; 12,2) пг/мл в 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 ГИ2а было выявлено восстановление уровня IFN α . В 50% случаев ($n=35$) отмечалось повышение концентрации IFN α 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) ($p<0,05$). Также в 50% случаев ($n=35$) отмечалось увеличение IFN α в 2,7 раз в сравнении с показателями до лечения - 0,8 (0,6; 10,9) пг/мл ($p<0,05$), однако относительно ГС уровень IFN α оставался низким. При этом уровень IFN γ в ГИ2а составил 12,7 (12,1; 14,45) пг/мл и не отличался от показателей до лечения и ГС ($p_{1-2}>0,05$). Выявленные эффекты сопровождалось восстановлением количества Т-лимфоцитов CD3⁺CD19⁺, Т-хелперов CD3⁺CD4⁺ до значений ГС (рис. 1б).

При оценке провоспалительных цитокинов иммунокомпрометированных женщин с обострением ХИВЗГТ после проведения стандартной терапии TNF α –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 IL8 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 ($p<0,05$). IL18 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 IL1 β , IL6 после проведения стандартной терапии были повышены и при этом уровень IL6 оставался в пределах значений до лечения ($p_1>0,05$), а уровень IL1 β 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 ответ (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 IL1 β в 2,6 раз 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 TNF α в 1,8 раз 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 IL6 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 IL8 и IL18 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 IL10 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 IL4 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. 16).

Таким образом, стандартная терапия при обострении ХИВЗГТ у иммунокомпрометированных женщин не привела к восстановлению уровня IFN α и дисбаланс цитокинов сохранился за счет преобладания провоспалительных цитокинов и отсутствия в ответ на воспаление компенсаторного роста противовоспалительных цитокинов (IL4, IL10), 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 IFN α у 50% иммунокомпрометированных женщин с обострением ХИВЗГТ, а повышенные до лечения уровни провоспалительных цитокинов IL1 β , TNF α к окончанию лечения нормализовались. Несмотря на отсутствие существенных изменений содержания нейтрофил-ассоциированных провоспалительных цитокинов IL8 и IL18, 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 IL10, 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 IL4 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 IL4 [8]. Устранение дисбаланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и дефицита 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.

4 Заключение

Результаты настоящего исследования демонстрируют существенные преимущества включения в комплексное лечение иммунокомпрометированных женщин с обострением ХИВЗГТ таргетной иммуномодулирующей терапии Имунофаном® 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 ИФНа 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 плейотропными 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.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Уровни сывороточных интерферонов IFN α и IFN γ иммунокомпрометированных женщин в период обострения ХИВЗГТ на фоне лечения (Me (Q1; Q3)).

Table 1. Serum interferon levels of IFN α and IFN γ in immunocompromised women during the period of exacerbation of PID during treatment.

	ГС	ГИ1	ГИ2	ГИ1a	ГИ2a
	CG	SG1	SG2	SG1a	SG2a
IFN α , пг/мл	11,4 (8,3; 11,4)	1,2 (0,95; 2,2)*	0,3 (0,3;1,3)*	1,6 (1,6; 4,0)*	0,8 (0,6; 10,9)
					50%
					15,8 (13,6; 20,5) *50%
IFN γ , пг/мл	12,8 (12,3; 3,0)	11,6 (11,2; 2,2)*	14,35 (11,95;15,6)	11,4 (11,4; 13,5)	12,7 (12,1; 14,45)

Примечание: * – различия показателей ГИ1 и ГИ2 от показателей ГС ($p < 0,05$).

Note: * – differences between the indicators of SG1 and SG2 from the indicators of CG, $p < 0.05$.

Таблица 2. Цитокиновый профиль иммунокомпromетированных женщин в период обострения ХИВЗГТ на фоне лечения (Me (Q1; Q3)).

Table 2. Cytokine profile of immunocompromised women during the period of exacerbation of PID during treatment (Me (Q1; Q3)).

	ГС / CG	ГИ1/ SG1	ГИ2/ SG2	ГИ1a/ SG1a	ГИ2a/ SG2a
IL1 β , пг/мл/ 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 (2,4;7,45)
IL6, пг/мл/ 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) #
TNF α , пг/мл/ 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)
IL8, пг/мл/ 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)
IL18, пг/мл/ 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)
IL4, пг/мл	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)
IL10, пг/мл/ 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 ГИ1a от показателей ГИ1 ($p < 0,05$); #- различия показателей ГИ2a от показателей ГИ2 ($p < 0,05$).

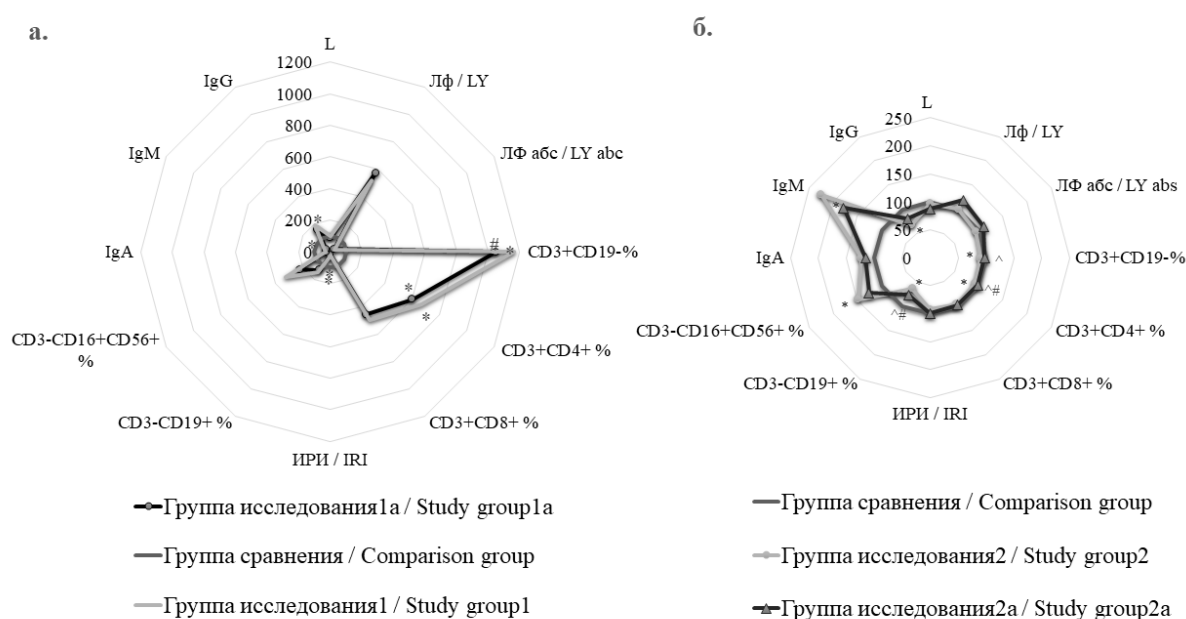
Note: * – differences in GI1 and GI2 indicators from CG indicators ($p < 0.05$); ^- differences in SG2 indicators from SG1 indicators ($p < 0.05$); \$ - differences between

SG 1a indicators and SG 1 indicators ($p < 0.05$); #- differences in SG2a indicators from SG2 indicators ($p < 0.05$).

РИСУНКИ

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

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.



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.

Note: * – reliability of differences between indicators and CG values, $p < 0.05$; ^ – reliability of differences in indicators before and after treatment: SG1a and SG12a in relation to SG1 and SG2, respectively; $p < 0.05$; # – reliability of differences between SG2a and SG1a indicators.

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Нестерова Ирина Вадимовна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела клинико-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар, Россия; профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института, РУДН, г. Москва, Россия;

адрес: 117513, г.Москва, Ленинский проспект, 123- 1;

телефон: 8(916)187-73-41;

e-mail: inesterova1@yandex.ru

Nesterova Irina Vadimovna – Doctor of Medical Sciences (MD), Professor, Chief Researcher of Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology, Central Scientific Research Laboratory, FSBI HPE «KubSMU» MOH Russia, Krasnodar, Russian Federation, Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Adaptology Faculty of Continuing Medical Education of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation;

address: 117513, Moscow, Leninsky prospect, 123- 1;

telephone: 8(916)187-73-41;

e-mail: inesterova1@yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах

Ковалева Светлана Валентиновна – доктор медицинских наук, 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 КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар, Россия;

Kovaleva Svetlana Valentinovna – Doctor of Medical Sciences (MD), Associate Professor, senior researcher of the department of clinical and experimental immunology and molecular biology of the Central Scientific Research Laboratory, Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics of FAT and PRS, FSBI HPE «KubSMU» MOH Russia, Krasnodar, Russian Federation;

Пиктурно Светлана Николаевна – аспирант кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС, ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар, Россия;

Pikturno Svetlana Nikolaevna – Postgraduate Student, Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics of FAT and PRS, FSBI HPE «KubSMU» MOH Russia, Krasnodar, Russian Federation;

Чулкова Алла Михайловна – кандидат медицинских наук, заведующая дневного стационара Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар, Россия;

Chulkova Alla Mikhailovna – PhD (Medical Sciences), Head of the Day Hospital Clinic FSBI HPE «KubSMU» MOH Russia, Krasnodar, Russian Federation;

Куранова Нелли Ноевна – врач консультативно-диагностического отделения Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар, Россия;

Kuranova Nelli Noevna – doctor of the consulting and diagnostic department Clinic FSBI HPE «KubSMU» MOH Russia, Krasnodar, Russian Federation;

Пирогова Анна Ивановна – ординатор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС, ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар, Россия;

Pirogova Anna Ivanovna – Resident, Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics of FAT and PRS, FSBI HPE «KubSMU» MOH Russia, Krasnodar, Russian Federation;

Поезжаев Елисей Андреевич – студент 6 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар, Россия;

Poezzhaev Elisey Andreyevich – 6th year student of pediatric faculty, FSBI HPE «KubSMU» MOH Russia, Krasnodar, Russian Federation.

Блок 3. Метаданные статьи

ПЛЕЙОТРОПНОСТЬ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ ВЛИЯНИЙ
СИНТЕТИЧЕСКОГО ТИМИЧЕСКОГО ГЕКСАПЕПТИДА ПРИ
ХРОНИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА У
ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН
PLEIOTROPICITY OF IMMUNOMODULATING EFFECTS OF SYNTHETIC
THYMIC HEXAPEPTIDE IN CHRONIC INFECTIOUS AND
INFLAMMATORY DISEASES OF THE GENITAL TRACT IN
IMMUNOCOMPROMIZED WOMEN

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ИММУНОТЕРАПИЯ ГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ
IMMUNOTHERAPY FOR GENITAL PATHOLOGY

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

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

Объединенный иммунологический форум 2024.

Количество страниц текста – 6,

Количество таблиц – 2,

Количество рисунков – 1.

29.03.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядков ый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее DOI.
1	Блохин, Б. М. Актуальные вопросы интерферонотерапии / Б. М. Блохин, А. Д. Прохорова, А. С. Суюндукова // Терапия. – 2018. – № 7-8(25-26). – С. 125-132. –	Blokhin, B. M. Topical issues of interferon therapy / B. M. Blokhin, A. D. Prokhorova, A. S. Suyundukova .Therapy, 2018; Vol 7-8(25-26),pp. 125-132.	DOI 10.18565/therapy.2018.7- 8.125-132. – EDN YTYCZN
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. Gynecology,2019; Vol 21 (3): pp.30–34.	DOI:10.26442/20795696.2019. 3.190465
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	S.V. Kovaleva, I.V. Nesterova, S.N. Pikturno, G.A. Chudilova, L.V. Lomtadidze, Yu.V. Teterin, A.I. Pirogova, N.S. Prosolupova, A.M. Chulkova “Effectiveness of immunomodulatory therapy with a synthetic analogue of the active center of thymopoietin in the complex treatment of immunocompromised	doi: 10.46235/1028-7221- 10011-EO

	иммунокомпрометированных женщин с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями органов малого таза» // Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 3. С. 287-294	women with chronic infectious and inflammatory diseases of the pelvic organs”. <i>Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskij Zhurnal</i> , 2023, Vol. 26, no. 3, pp. 287-294.	
4	Маркова Т. П., Чувиров 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. Imunofan in the complex treatment of children with recurrent respiratory diseases and mycoplasma infection. <i>Effective pharmacotherapy</i> , 2022, vol. 18 (12), pp. 12–18.	DOI 10.33978/2307-3586-2023-18-12-12-18
5	Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А. и др. Позитивная клинико-иммунологическая эффективность препарата Имунофан® в комплексном лечении иммунокомпрометированных женщин с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта. Эффективная фармакотерапия.- 2023.№-19 (26).С. 8–14.	Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Chudilova G.A.. 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. <i>Effective pharmacotherapy</i> , 2023;Vol 19 (26).pp. 8-14.	DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-26-8-14

6	Нестерова, И. В. Таргетная иммунотерапия при вторичных иммунодефицитах с инфекционным синдромом / И. В. Нестерова // Российский иммунологический журнал. – 2019-. Т. 13, № 4(22).- С. 1512-1516.	Nesterova, I. V. Targeted immunotherapy for secondary immunodeficiency with infectious syndrome . <i>Russian Immunological Journal</i> , 2019; Vol. 13, pp. 1512-1516.	DOI: 10.31857/S102872210007074-6
7	Нестерова И.В.,Татаурщикова Н.С. Перспективы развития адаптивной медицинской иммунологии //Медицинская иммунология.-2023.- Т25, №6.-С. 1277-1288.	Nesterova I.V., Tataurschikova N.S. Prospects for the development of adaptive medical immunology. <i>Medical Immunology</i> ,2023, Vol. 25, no. 6, pp. 1277-1288.	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. Журнал вестник врача, 1(3), 141–148	Nuraliev, N., Mustafayeva, F. Assessment of the immune status and effectiveness of immunocorrection of inflammatory diseases of the pelvic organs in women. <i>Journal Bulletin of the doctor</i> ,2020,Vol 1(3), pp 141-148	https://inlibrary.uz/index.php/doctors_herald/article/view/2057