



Клиническая фармакология Суперлимфа при заболеваниях урогенитального тракта через призму уровней реализации его эффектов

Т.А. Юшкова, д.м.н., Е.В. Слабинская, А.А. Яковлев

Адрес для переписки: Елизавета Вадимовна Слабинская, slabliza@yandex.ru

Для цитирования: Юшкова Т.А., Слабинская Е.В., Яковлев А.А. Клиническая фармакология Суперлимфа при заболеваниях урогенитального тракта через призму уровней реализации его эффектов. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (37): 44–53.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-37-44-53

В статье рассматриваются механизмы действия лекарственного препарата Суперлимф в соответствии с уровнем реализации его эффекта при заболеваниях урогенитального тракта.

Ключевые слова: иммунотропный препарат, комплекс естественных цитокинов, интерлейкины, Toll-подобные рецепторы, фактор некроза опухоли альфа, противомикробные пептиды, врожденный и адаптивный иммунитет

Введение

Иммунотропный препарат Суперлимф представляет собой фракцию противомикробных (протегрин-подобных) пептидов и естественный комплекс цитокинов, в частности интерлейкинов (ИЛ) 1, 2, 6, фактора некроза опухоли альфа, фактора, ингибирующего миграцию фагоцитов, трансформирующего фактора роста бета. Суперлимф обладает широким спектром влияния на клетки, участвующие в реакциях врожденного иммунитета: макрофаги, нейтрофилы и естественные киллеры. Препарат активирует фагоцитоз, выработку ИЛ, фактора некроза опухоли (ФНО) альфа, интерферона (ИФН) альфа и гамма моноцитами, индуцирует противоопухолевую активность макрофагов, способствует гибели внутриклеточных паразитов, регулирует миграцию лейкоцитов. Вследствие активации клеток макрофагально-моноцитарного ряда под влиянием Суперлимфа активируются механизмы адаптивного клеточного и гуморального иммунного ответа. Рассмотрим механизмы действия лекарственного препарата в соответствии с уровнем реализации эффекта при заболеваниях урогенитального тракта.

Механизмы действия Суперлимфа в соответствии с уровнем реализации эффекта

Согласно Государственному реестру лекарственных средств, препарат Суперлимф определяется по фармакотерапевтической группе как стимулятор репа-

рации тканей. Репаративной называют регенерацию, протекающую вследствие повреждения или утраты какой-либо части тела или ткани. Это сложный динамичный процесс, высокодинамичный каскад сигналов, поддерживаемый множеством клеточных событий, которые должны быть тесно скоординированы для эффективного восстановления. В настоящее время регенерация представляет собой отдельное направление медицины – регенеративная медицина.

К сожалению, практикующий врач нечасто сталкивается с достижениями регенеративной медицины в силу того, что данное направление зачастую носит экспериментальный характер. Методы и препараты не входят в клинические рекомендации, нередко имеют высокую стоимость, а о принципах и механизмах действия рассказывается только на профильных образовательных мероприятиях. Вместе с тем известно, что методы регенеративной медицины направлены на адекватное восстановление структуры и функции поврежденного органа или ткани. Значит, они способны повышать качество жизни, продлевать трудоспособный возраст, снижать затраты на длительное лечение пациентов с хроническими заболеваниями [1].

Методы регенеративной медицины принято ассоциировать с использованием стволовых клеток, клеток-предшественников, выделенных из разных аллогенных органов, задействованных в процессе производства организмом новых клеток для замещения старых и нормализации работы имеющихся [1].



За последние два десятилетия были проведены исследования с использованием стволовых клеток при ряде хронических урологических состояний, при которых традиционная терапия оказалась неудовлетворительной, например дисфункции мочевого пузыря, стрессовом недержании мочи, эректильной дисфункции, травме уретры, острой почечной недостаточности и ишемической травме почек [2].

Доказано, что трансплантация разных стволовых клеток из разнообразных источников в полость матки влияет на эндометрий (предотвращает развитие фиброза, повышает количество желез, стимулирует ангиогенез, увеличивает толщину эндометрия, лучше формирует тканевые структуры), что приводит к повышению частоты наступления беременности [3, 4].

Нередко механизм действия объясняется высвобождением различных биоактивных молекул трансплантированными стволовыми клетками, которые модулируют воспаление, различные иммунные реакции. В конечном счете активируются тканеспецифичные клетки-предшественники, что приводит к регенерации [5–8].

Несмотря на впечатляющие эффекты стволовых клеток, сохраняется ряд серьезных негативных рисков, в частности опасность неконтролируемого роста (при пересадке некоторые клетки остаются недифференцированными и пролиферирующими), неопределенность в отношении долгосрочных эффектов индуцированного плюрипотентного состояния. Кроме того, известно, что соматические клетки за время жизни организма накапливают в своих геномах изменения, которые могут отражаться на свойствах полученных из них плюрипотентных клеток. Пере-программирование может активировать онкогены, из-за чего возрастает риск возникновения опухолей или тератокарцином [9, 10].

Наряду с методом стволовых клеток существуют другие методы, демонстрирующие регенеративный эффект, с использованием аллогенных клеток. Имеются доказательства применения аутологичной плазмы, богатой тромбоцитами, для стимуляции регенерации эндометрия в клинических ситуациях с нарушением роста эндометрия и рубцеванием [11]. В обзорах данный метод расценивают как альтернативную стратегию лечения пациенток с тонким эндометрием и рецидивирующими неудачами имплантации [12].

В урологической практике аутологичную плазму, богатую тромбоцитами, успешно используют в качестве инстилляций и инъекций при заболеваниях мочевого пузыря в качестве стимулятора регенерации [13–17].

Посредством секреции альфа-гранул тромбоцитов плазма, богатая тромбоцитами, увеличивает высвобождение факторов роста, молекул адгезии и хемокинов, которые, взаимодействуя с местной средой, способствуют дифференцировке, пролиферации и регенерации клеток [18, 19]. Вместе с тем тромбоциты как основные компоненты плазмы, богатой

тромбоцитами, содержат свыше 1100 различных регуляторных молекул [20]. То есть механизм действия обеспечивается не собственно введенными клетками, а непосредственно содержащимися в них сигнальными эффекторами.

Для регенеративных эффектов структур эндометрия доказано использование другого типа клеток из аутологичной периферической крови – мононуклеаров (МНК), состоящих из Т-, В- и NK-клеток, моноцитов и дендритных клеток. Это направление также расценивают как новую лечебную процедуру, при которой развивается начальное воспаление, необходимое для имплантации. Данная процедура демонстрирует высокую эффективность [21]. Установлено, что введение мононуклеаров периферической крови независимо от стадии эмбриона и типа цикла увеличивает частоту клинической беременности и живорождения у пациенток, перенесших рецидивирующие неудачи имплантации [22]. На данный момент качество доказательств, полученных в рандомизированных клинических исследованиях внутриматочной инфузии МНК, остается умеренным, в то время как для всех остальных видов терапии/вмешательств оно варьируется от низкого до очень низкого [23].

В целом механизм действия любой клеточной терапии включает выработку цитокинов, факторов роста, блокирование антител, пролиферацию В-клеток, снижение активности NK-клеток, увеличение количества Th2 и Treg и уменьшение числа Th1 и Th17 [24] за счет совокупности всех веществ-мессенджеров, выпущенных имплантированными клетками наружу, включая микровезикулы и экзосомы, а также другие важные факторы, растворенные в жидкости. Обширный арсенал биоактивных молекул, секретируемых клетками, именуют секретом. Секретом продемонстрировал значительный терапевтический эффект в регенеративной медицине. Изучение терапевтического потенциала секретом позволило исследователям воспроизвести противовоспалительные, проангиогенные и трофические эффекты клеточных технологий без использования самих клеток. В настоящее время секретом считается наиболее предпочтительным для регенеративной медицины по сравнению с традиционной клеточной терапией [25].

Использование бесклеточного секретома позволяет избежать проблем с tumorigenностью, иммунореактивностью и неправильной дифференцировкой, связанной с клеточной терапией [26–29]. Более того, доказано, что супернатанты (жидкая фаза, остающаяся после того, как нерастворимые вещества осаждаются в процессе центрифугирования или осаждения), полученные из МНК, незначительно отличаются от секретома стволовых клеток в отношении пролиферации клеток [30].

В настоящее время исследования использования секретома с целью регенерации тканей охватывают большое количество областей медицины – от диабетической стопы до урологической практики, где



демонстрируется значительная эффективность [25]. В Европе на основе секретома МНК готовится к выпуску коммерческий препарат [31]. Тем не менее разработка секретомной терапии в мире все еще происходит медленно: крайне необходимы масштабируемые и соответствующие GMP процедуры выделения, информация о терапевтическом механизме действия, дозировках, способах введения и новых рецептурах, способных доставлять растворимые белки неинвазивным способом [32].

К тому моменту, когда в современной литературе секретомную терапию назвали прорывом в регенеративной медицине, а клиническое исследование 2015 г. (ClinicalTrials.gov: NCT02284360) стало первым в мире исследованием регенерации кожи на основе секретома [33], в России уже был разработан и опубликован (1987 г.) метод извлечения секретома из мононуклеаров и его стабилизации. В 2005 г. была опубликована работа, обобщающая клинический опыт комплексного лечения осложненного раневого процесса [34]. Термин «секретом» был введен только в 2004 г. [35]. На момент создания методики в России существовал термин «лимфокины» – биологически активные вещества, синтезируемые и выделяемые всеми популяциями лимфоцитов. С их помощью осуществляются кооперация, координация и регуляция функции клеток [36]. Соответственно метод, а впоследствии и препарат, разрешенный к обращению на территории России, содержащий супернатант лимфокинов (секретома) МНК, был назван Суперлимфом. Примечательно, что до настоящего времени данный метод имеет самый большой опыт клинического применения (при разных нозологиях). Метод, неоднократно демонстрировавший регенеративный, противовоспалительный и антибактериальный эффекты и отсутствие побочных явлений, подтвержден в более чем 200 научно-клинических работах [37].

Выделяют следующие уровни реализации эффектов: системный, органный, клеточный, субклеточный, рецепторный, биохимический и генетический. Действие Суперлимфа начинается на рецепторном уровне, а именно с взаимосвязи с Toll-подобными рецепторами (Toll-like receptors, TLR). TLR – сигнальные образ-распознающие рецепторы (pattern-recognition receptors, PRR) врожденной иммунной системы, через которые запускаются гены, ответственные за синтез провоспалительных цитокинов. Система врожденного иммунитета сфокусирована на нескольких высококонсервативных структурах микроорганизмов, которые получили название молекулярных паттернов, ассоциированных с патогеном (pathogen-associated molecular patterns, PAMP), а соответствующие им рецепторы – образ-распознающих рецепторов, или PRR [38]. Лекарственный препарат связывается с TLR-2- и TLR-4-, а также TLR-3-, TLR-7-, TLR-9-рецепторами (причем TLR-2 отвечает за защиту клетки от апоптоза, TLR-4 проявляет себя как важный регулятор выживаемости нейтрофилов, а TLR-3, TLR-7, TLR-9 отвечают за активацию лизосомальных ферментов). Эффект Суперлимфа на генетическом уровне заключается в повышении экспрессии TLR. Эта взаимосвязь очень важна, поскольку при хроническом эндометрите первичным звеном в формировании реактивности эндометрия к чужеродным агентам считаются TLR. При активации TLR бактериями, вирусами, простейшими и любыми другими экзогенными и эндогенными факторами запускается каскад последовательных внутриклеточных реакций, инициирующих в ядре транскрипцию генов провоспалительных цитокинов, ИФН и антимикробных пептидов. Так, на фоне применения Суперлимфа при дисплазии шейки матки уменьшается вирусная нагрузка, что обусловлено активацией показателей врожденного иммунитета как в слизистой оболочке цервикального канала, так и во влагалище за счет активации экспрессии генов TLR-2 и TLR-9 (рис. 1) [39].

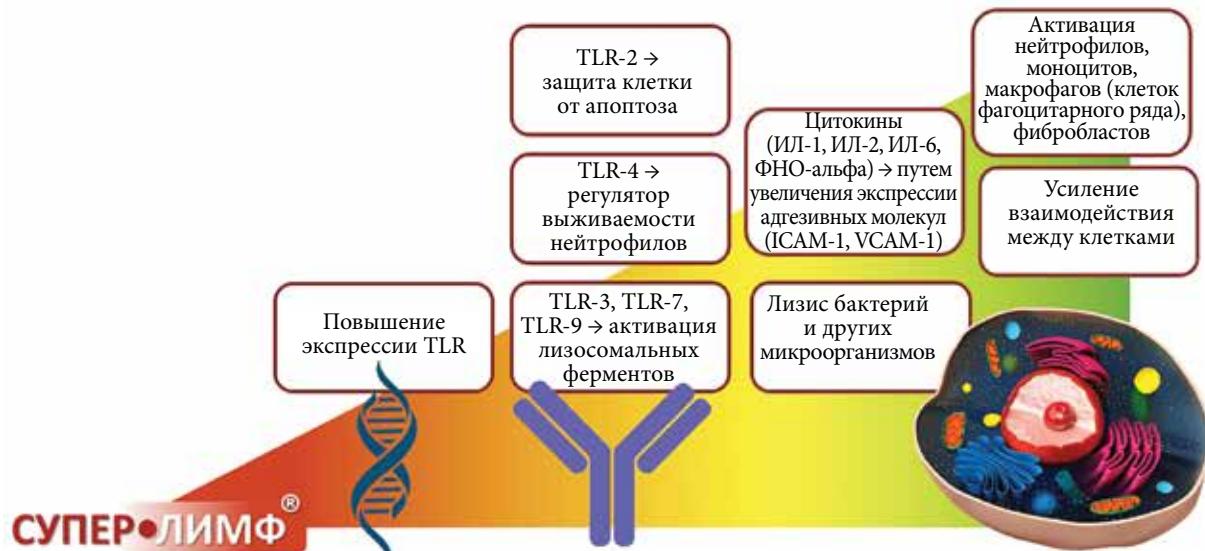


Рис. 1. Эффекты Суперлимфа при дисплазии шейки матки

Клеточный уровень



Рис. 2. Эффекты Суперлимфа в комплексном лечении пациенток с хроническим сальпингоофоритом

Реализация эффектов регуляции состояния TLR неоднократно отмечалась в исследованиях у больных хроническим рецидивирующими циститом, при котором значительную роль играет дисбаланс факторов врожденного иммунитета. Наиболее значимыми из них при инфекции мочевыводящих путей являются мембранные рецепторы TLR-2 и TLR-4 и противомикробный пептид бета-дифензин-1 (HBD-1). У пациенток с хроническим бактериальным циститом отмечалось достоверное увеличение экспрессии генов TLR-2 в 6,9 раза, TLR-4 – в 2,6 раза, а также снижение экспрессии гена HBD-1 в 13,6 раза по сравнению со здоровыми женщинами. Соответственно при инстилляции препарата Суперлимф непосредственно в мочевой пузырь спустя шесть месяцев после комбинированной терапии с применением антибиотиков у больных циститом наблюдалась нормализация показателей уровня экспрессии генов TLR-2, TLR-4 и HBD-1 до аналогичных значений в группе здоровых женщин, что позволило сократить количество рецидивов у женщин с хроническим бактериальным циститом [40].

Исследование с использованием препарата в суппозиториях расширило понимание регуляции экспрессии генов TLR. В начале терапии отмечалось увеличение экспрессии гена TLR-2 у женщин, получавших Суперлимф 25 ЕД, в 4,5 раза ($p = 0,08$), что свидетельствовало об усиленном распознавании лигандов и активации защитной функции мукозального иммунитета мочеполового тракта. Ближе к завершению курса терапии уровни ФНО-альфа, TLR-2, TLR-4 снижались, что свидетельствовало об уменьшении воспалительной реакции и наступлении фазы реконвалесценции, а следовательно, об иммунорегуляторном действии препарата Суперлимф [41]. Клеточный уровень реализации эффекта лекарственного препарата характеризуется активацией нейтро-

филов, моноцитов, макрофагов (клеток фагоцитарного ряда), фибробластов и усилением взаимодействия между этими клеточными элементами. Развитие молекулярного уровня реализации Суперлимфа заключается в увеличении концентрации внутриклеточных ионов кальция и последующей модуляции кислородного метаболизма фагоцитарных клеток за счет активных форм кислорода и азота, что приводит к активации данных клеток (макрофагов, нейтрофилов). Это отражает биохимический и субклеточный уровни реализации. Например, действие препарата на фибробlastы кожи человека, пародонта и роговицы состоит в регуляции синтеза коллагена, гликозаминогликанов и их пролиферативной активности [42, 43], тем более что фибробlastы кожи, являющейся самостоятельным эндокринным и иммунным органом, регулируют процессы репарации. Это в свою очередь характеризует тканевой и органный уровни реализации эффектов. Неполнота первичного звена реагирования, то есть нарушение базовых механизмов врожденного иммунитета, таких как распознавание и фагоцитоз возбудителя, приводят к недостаточной продукции провоспалительных цитокинов и развитию хронической воспалительной реакции. Наличие последнего в высоком цилиндрическом эпителии матки препятствует наступлению беременности. Хронический эндометрит – самостоятельная причина бесплодия у 18,8% женщин и фактор невынашивания беременности у 52,1% пациенток [44–46]. Например, на фоне применения Суперлимфа в комплексном лечении пациенток с хроническим сальпингоофоритом повышается уровень нейтрофильных пептидов лейкоцитов в сыворотке крови, что в свою очередь активирует противомикробную защиту и регулирует механизмы врожденного и адаптивного иммунитета (рис. 2) [47].

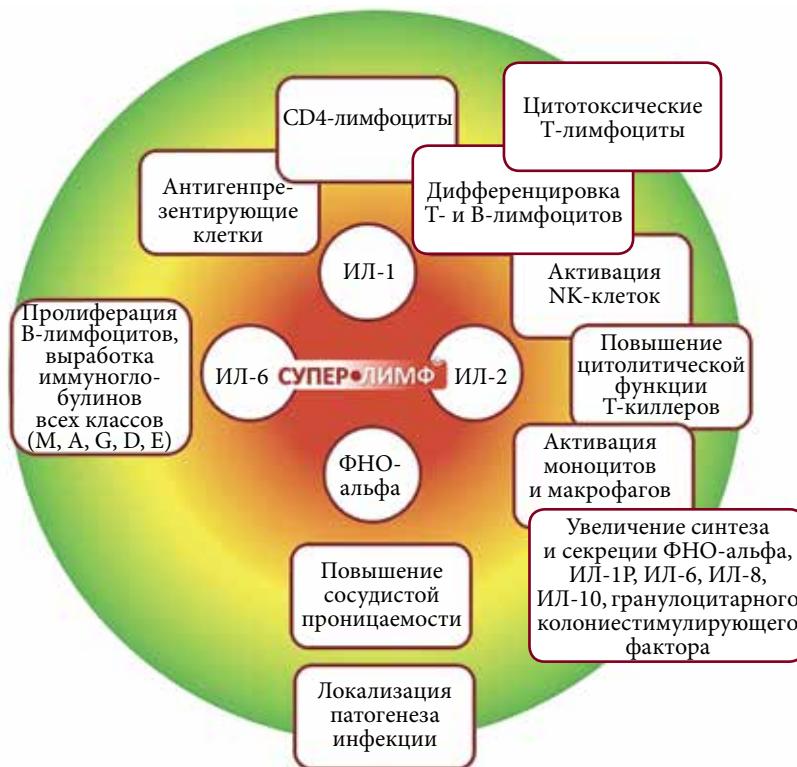


Рис. 3. Системные эффекты Суперлимфа, связанные с выработкой медиаторов воспаления

Цитокины (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО-альфа) активизируют хемотаксис нейтрофилов, усиливают адгезию гранулоцитов и моноцитов к эндотелию за счет увеличения экспрессии адгезионных молекул, в частности молекул межклеточной адгезии 1-го типа ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) и молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1), с последующим их выходом из сосудистого русла в очаг повреждения, что приводит к бурной воспалительной реакции и быстрому уничтожению инфекционных агентов, поскольку:

- ИЛ-1 активирует антигенпрезентирующие клетки и CD4-лимфоциты, влияет на дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, активирует цитотоксические Т-лимфоциты и NK-клетки, участвует в регуляции продукции других цитокинов;
- ИЛ-2 повышает цитолитическую функцию Т-киллеров и NK-клеток, активирует моноциты и макрофаги, которые повышают синтез и секрецию ФНО-альфа, ИЛ-1-бета, ИЛ-6, ИЛ-8, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора;
- ИЛ-6 является кофактором пролиферации В-лимфоцитов и самостоятельным дифференцировочным фактором. Он равномерно стимулирует выработку иммуноглобулинов всех классов;
- лекарственный препарат активирует и контролирует дифференцировку и выживаемость В-лимфоцитов (этот путь активации В-лимфоцитов сопровождается усиливанием выброса кальция, фосфорилированием некоторых киназ, усиливанием эндоцитоза, синтеза

иммуноглобулинов (M, A, G, D, E) и рассматривается как альтернативный путь активации В-лимфоцитов;

- под влиянием ФНО-альфа местно повышается сосудистая проницаемость, которая направлена на локализацию патогенеза инфекции у входных ворот и характеризуется классическими признаками воспаления (отек, болезненность, покраснение). Системные эффекты связаны с выработкой медиаторов воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ИФН-гамма) (рис. 3) [46].

Так, применение Суперлимфа у больных хроническим бактериальным простатитом (ХБП)/синдромом хронической тазовой боли воспалительного характера эффективно в 72% случаев. При этом существенно изменяется уровень провоспалительных (ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокинов в эякуляте, что свидетельствует о регуляции механизмов врожденного иммунитета в простате при использовании комплекса цитокинов в лечении больных ХБП [48, 49].

В современных работах показано, что в группе Суперлимфа увеличение активности противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13) и снижение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-12) влияют на более выраженное увеличение подвижности сперматозоидов на 42,3%, снижение уровня MAR-теста на 64,7%, окислительного стресса сперматозоидов на 56,1%, а также фрагментацию ДНК сперматозоидов на 25,6% по сравнению с группой без Суперлимфа [50]. В свою очередь у больных абактериальным хроническим простатитом в ассоциации с герпетической инфекцией Суперлимф демонстрирует хорошие непосредственные и отдаленные результаты, уменьшают выраженность клинических симптомов заболевания в более короткие сроки и положительно влияет на динамику воспалительного процесса [51, 52].

Тенденция к снижению ИЛ-8 отмечается также и в цервикальной слизи при хроническом эндометриите. Положительные значения изучаемого показателя наблюдаются у 100% обследованных. Уровни ИЛ-8 у пациенток, получающих Суперлимф, колеблются в пределах 1588–2100 пг/мл в отличие от первоначальных результатов – 2000–4000 пг/мл. Следовательно, Суперлимф оказывает иммунорегулирующее действие на уровень ИЛ-8, который стимулирует функциональную активность лейкоцитов и макрофагов в очаге инфекции [45, 47, 53].

Экзогенная цитокинотерапия, то есть применение Суперлимфа, при хроническом эндометриите способствует восстановлению процессов ангиогенеза в ткани эндометрия и улучшает показатели ее репродуктивной функции [44]. Эффективность подтверждена в проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом ослепленном исследовании, в котором посредством иммуногистохимического изучения биоптатов эндометрия доказано статистически значимое снижение выраженной хронического эндометрита. В частности, добавление локальной цитокинотерапии в адьювантном режиме к противомикробной терапии хронического эндометрита приводило к более высокому удельному весу элиминации микробных агентов из полости матки [54].

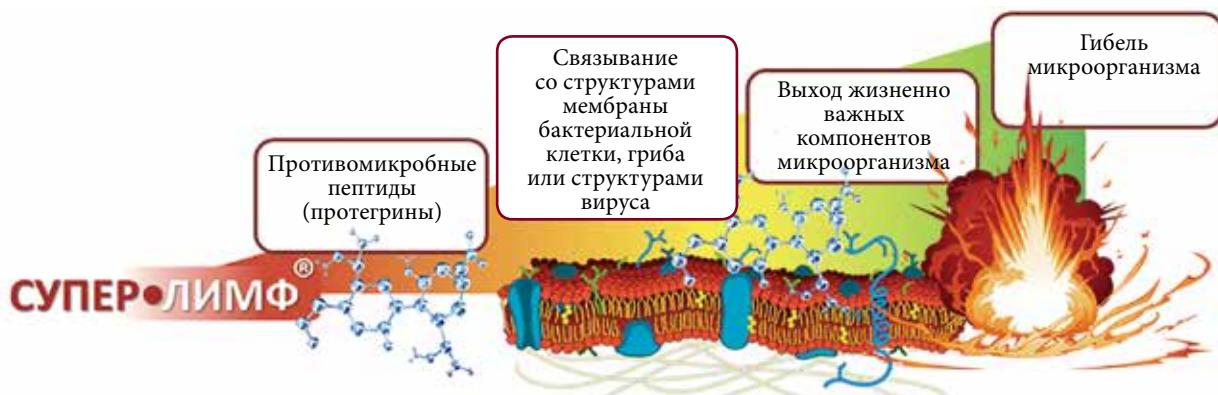


Рис. 4. Реализация противовоспалительного эффекта Суперлимфа

В рандомизированном контролируемом исследовании с участием 2252 пациенток самым значимым доказательством иммунологических эффектов на органном маточном уровне в группе Суперлимфа по сравнению с группой без него стало увеличение показателей наступления беременности в 1,5 раза независимо от приема прогестерона. У пациенток с продолжительностью бесплодия пять лет и более частота наступления беременности увеличилась более чем в три раза, риск выкидышей в ранние сроки снизился в 6,3 раза, риск преждевременных родов – в 2,5 раза, риск преэклампсии, гипоксии и задержки роста плода – в два раза [55, 56].

Кроме того, под влиянием экзогенных цитокинов меняется собственный цитокиновый фон тканей, что индуцирует приток в очаг в основном мононуклеарных фагоцитов, в связи с чем воспалительная реакция приобретает локальный и менее выраженный характер. Это определяет системный уровень реализации противовоспалительного эффекта препарата и имеет большое значение при воспалении предстательной железы, когда наиболее выраженные изменения наблюдаются в системе врожденного иммунитета: страдает функциональная активность моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, изменяется баланс про- и противовоспалительных цитокинов (рис. 4) [48].

30 ЛЕТ
научных исследований

БОЛЕЕ 150
научных работ
www.dissertcart.com

БОЛЕЕ 18 ЛЕТ
клинической практики

СУПЕРЛИМФ®

стандартизированный комплекс антимикробных пептидов и цитокинов

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА

СУПЕРЛИМФ® 25 ЕД
СУППОЗИТОРИИ РЕКТАЛЬНЫЕ И ВАГИНАЛЬНЫЕ
16 суппозиториев по 1,5 г.

Состав активных веществ: Суперлимф® субстанции – 25 ЕД
Молозивные белки – 1,5 г.
Лейкоциты базофильные – 0,1 г.

Назначение для интраперitoneальной
Состав пропиленгликоль, вода очищенная, крахмал картофельный.

РУ ЛС 000148 от 30.09.2021

ЗАЩИТА И ВОССТАНОВЛЕНИЕ

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЦИСТИТА, ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСЛОЖНЕННЫХ БАКТЕРИАЛЬНОЙ И ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ¹.

Больше информации
на сайте:

www.superlimf.ru



ООО «ЦИ «ИммуноХелп»
105187 г. Москва,
ул. Щербаковская д.53 к.15,
Тел/факс: +(495) 729-49-20
email: info@immunohelp.ru

1. Инструкция по медицинскому применению
2. Ковалчук Л.В., Ганковская Л.В., Лавров В.Ф., Баркевич О.А. "Подавление цитопатического действия вируса герпеса простого первого типа комплексом природных цитокинов (препарат Суперлимф) in vitro". //Курорт ЖМЗ. - 2005. - №1. С.57-60.
3. Ковалчук Л.В., Ганковская Л.В., Никанникова Л.В., Долгина Е.Н., Штепловитова О.Н. "От аутоглимикоин терапии к контролируемому препарату комплекса цитокинов - Суперлимф." //Аллергия астма и клиническая иммунология. - 2001 - №6. - С. 28-33.
4. Ковалчук Л.В., Ганковская Л.В., Мороз А.Ф., Авербова Т.А., Москвина С.Н. "Противомикробные пептиды иммунной системы: клинические аспекты." //Аллергология и иммунология, 2003, том 4 №2, стр. 20-26.



Противовоспалительный компонент лекарственного средства, представленный противомикробными пептидами (протегрины), не позволяет процессу принять гиперергический характер с аутолизом неповрежденных тканей. Протегрины, будучи поверхностно-активными веществами, электростатически связываются с отрицательно заряженными структурами мембранны бактериальной клетки и образуют мультимерные поры, через которые осуществляется выход жизненно важных компонентов микроорганизма (ионов калия, фосфорсодержащих соединений, аминокислот, нуклеотидов, коферментов). В результате происходит подавление дыхания, окислительного фосфорилирования, репликации, транскрипции и синтеза белков, то есть ключевых метаболических процессов микробных клеток, и соответственно их гибель. Так, при воспалительных процессах мочеполовой системы коррекция иммунных нарушений и антибактериальное действие за счет противомикробных пептидов лекарственного препарата позволяют повысить эффективность элиминации патогенов, в том числе адгезированных, в слизистую оболочку уrogenитального тракта и нормализовать уровень условно-патогенных возбудителей [41, 57, 58].

Действие Суперлимфа на микобактерии туберкулеза реализуется по крайней мере через два механизма. В случае с чувствительным штаммом *Mycobacterium tuberculosis* наблюдается прямое антимикобактериальное действие за счет противомикробных пептидов, входящих в состав препарата. В то же время эффект на резидентный штамм *M. tuberculosis* связан с регуляцией функций макрофагов, фагоцитировавших *M. tuberculosis*. В данном случае бактерицидная активность фагоцитов стимулируется цитокинами лекарственного препарата, что приводит к усилению выработки ими активных форм кислорода и азота, продукции аутологичных цитокинов и в целом способствует уничтожению внутриклеточных патогенов [59].

Вместе с тем лекарственный препарат оказывает прямое и опосредованное действие за счет цитокинов – активирует выход лизосомальных ферментов лейкоцитов, в частности катепсинов, которые лизируют бактерии и расщепляют захваченные в процессе фагоцитоза чужеродные агенты. Установлено прямое ингибирующее действие препарата на рост *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, на вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов [43, 60].

Суперлимф демонстрирует и антикандидозную активность в отношении музейных штаммов и клинических изолятов *Candida albicans*. Нормоценоз наблюдается у 83% пациентов после семи дней терапии Суперлимфом совместно со стандартным лечением (66% в отсутствие Суперлимфа) и сохраняется у 70% в течение шести месяцев (52% без Суперлимфа).

Применение Суперлимфа в составе комплексной терапии хронического рецидивирующего цервициита позволяет добиться статистически значимых результатов в отношении элиминации вируса папилломы человека высокого онкогенного риска: у 93,02% пациенток рецидивы хронического цервициита в течение года отсутствуют [61, 62].

На фоне цитокинотерапии при дисплазии шейки матки у беременных вирусная нагрузка снижается в 1,2 раза для вируса папилломы человека онкогенного типа группы A9 и в 1,8 раза – для группы A7. Отмечается двукратное увеличение экспрессии ФНО-альфа и десятикратное – HBD-1 и TLR-9 и TLR-2 в цервикальном канале. В эпителии влагалища уровень TLR-9 возрастает в 5,3 раза [44, 63].

Особенностью терапевтического эффекта Суперлимфа является топическая физиологическая регуляция патологического процесса [64]. Физиологичность действия лекарственного препарата выражается в локальной (топической) стимуляции функциональной активности клеток фагоцитарного ряда (моноцитов и нейтрофилов). Препарат активирует фагоцитоз, выработку собственных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа), индуцирует противоопухолевую цитотоксичность макрофагов, способствует гибели внутриклеточных паразитов, регулирует миграцию клеток в очаг воспаления, не только увеличивает активность естественных киллеров, но и индуцирует выброс противовоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10), осуществляющих хелперную функцию формирования как клеточного, так и гуморального иммунитета. За счет противомикробных пептидов (эндогенных антибиотиков) лекарственный препарат снижает гиперразвитие воспалительных реакций, локализует очаг воспаления, стимулирует регенерацию и эпителизацию раневых дефектов, способствует ангиогенезу.

Эффективность препарата Суперлимф подтверждают результаты европейских исследований секретома, выделенного из мононуклеаров периферической крови. Такие данные получены в доклинических испытаниях на моделях животных и в клинических исследованиях с участием людей [65].

Фармакологические знания расширяются благодаря использованию современных научных методов, подтверждающих, что секретом мононуклеаров периферической крови изменяет сигнатуру транскриптома в сердце, печени и селезенке после экспериментального острого инфаркта миокарда [66], ослабляет активацию тучных клеток и базофилов [67], активирует проангидрогенные и антипротеолитические процессы в клетках цельной крови и защищает эндотелиальный барьер [68], подавляет образование нейтрофильных внеклеточных ловушек [69], ослабляет гипертрофическое рубцевание кожи [70].



Заключение

Клиническая фармакология лекарственного препарата Суперлимф, являющегося стимулятором репарации тканей, иммуномодулятором с противомикробной активностью, при фармакотера-

пии заболеваний уrogenитального тракта связана с реализацией его эффектов через рецепторный, генетический, клеточный, молекулярный, биохимический, субклеточный, органный и системный уровни.

Литература

1. Пронина Е.А., Попыхова Э.Б., Степанова Т.В., Иванов А.Н. Современные направления и перспективы развития регенеративной медицины. Современные проблемы науки и образования. 2019; 3.
2. Panda A. Stem cell in urology – are we at the cusp of a new era? *Transl. Androl. Urol.* 2018; 7 (4): 653–658.
3. Lv Q., Wang L., Luo X., Chen X. Adult stem cells in endometrial regeneration: molecular insights and clinical applications. *Mol. Reprod. Dev.* 2021; 88 (6): 379–394.
4. Azizi R., Aghebati-Maleki L., Nouri M., et al. Stem cell therapy in Asherman syndrome and thin endometrium: stem cell-based therapy. *Biomed. Pharmacother.* 2018; 102: 333–343.
5. Saha S., Roy P., Corbitt C., Kakar S.S. Application of stem cell therapy for infertility. *Cells.* 2021; 10 (7): 1613.
6. Watt F.M., Ryan R.D. The therapeutic potential of stem cells. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2010; 365 (1537): 155–163.
7. Mao F., Tu Q., Wang L., et al. Mesenchymal stem cells and their therapeutic applications in inflammatory bowel disease. *Oncotarget.* 2017; 8 (23): 38008–38021.
8. Carvello M., Lightner A., Yamamoto T., et al. Mesenchymal stem cells for perianal Crohn's disease. *Cells.* 2019; 8 (7): 764.
9. Акопян А.С., Белоусов Д.Ю., Рысулы М.Р., Куликов А.В. Некоторые актуальные проблемы клинических исследований стволовых клеток. Качественная клиническая практика. 2010; 1: 22–28.
10. Корель А.В., Кузнецова С.Б. Направленное перепрограммирование соматических клеток: преимущества и недостатки индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (обзор литературы). Сибирский научный медицинский журнал. 2018; 4.
11. Aghajanova L., Houshdaran S., Balayan S., et al. In vitro evidence that platelet-rich plasma stimulates cellular processes involved in endometrial regeneration. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2018; 35 (5): 757–770.
12. Maleki-Hajiagha A., Razavi M., Rouholamin S., et al. Intrauterine infusion of autologous platelet-rich plasma in women undergoing assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *J. Reprod. Immunol.* 2020; 137: 103078.
13. Jhang J.F., Jiang Y.H., Hsu Y.H., et al. Improved urothelial cell proliferation, cytoskeleton and barrier function protein expression in the patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome after intravesical platelet-rich plasma injection. *Int. Neurourol. J.* 2022; 26 (Suppl 1): S57–S67.
14. Jiang Y.H., Jhang J.F., Hsu Y.H., et al. Urothelial health after platelet-rich plasma injection in intractable recurrent urinary tract infection: improved cell proliferation, cytoskeleton, and barrier function protein expression. *Low Urin. Tract Symptoms.* 2021; 13: 271–278.
15. Donmez M.I., Inci K., Zeybek N.D., et al. The early histological effects of intravesical instillation of platelet-rich plasma in cystitis models. *Int. Neurourol. J.* 2016; 20: 188–196.
16. Jiang Y.H., Kuo Y.C., Jhang J.F., et al. Repeated intravesical injections of platelet-rich plasma improve symptoms and alter urinary functional proteins in patients with refractory interstitial cystitis. *Sci. Rep.* 2020; 10: 15218.
17. Mirzaei M., Daneshpajoh A., Farsinezhad A., et al. The therapeutic effect of intravesical instillation of platelet rich plasma on recurrent bacterial cystitis in women: a randomized clinical trial. *Urol. J.* 2019; 16: 609–613.
18. Mercuri S.R., Vollono L., Paolino G. The Usefulness of platelet-rich plasma (PRP) for the treatment of vitiligo: state of the art and review. *Drug Des. Devel. Ther.* 2020; 14: 1749–1755.
19. Hessler M.J., Shyam N. Platelet-rich plasma and its utility in medical dermatology: a systematic review. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019; 81: 834–846.
20. Boswell S.G., Cole B.J., Sundman E.A., et al. Platelet-rich plasma: a milieu of bioactive factors. *Arthroscopy.* 2012; 28: 429–439.
21. Sheikhansari G., Pourmoghadam Z., Danaii S., et al. Etiology and management of recurrent implantation failure: a focus on intra-uterine PBMC-therapy for RIF. *J. Reprod. Immunol.* 2020; 139: 103121.
22. Maleki-Hajiagha A., Razavi M., Rezaeinejad M., et al. Intrauterine administration of autologous peripheral blood mononuclear cells in patients with recurrent implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *J. Reprod. Immunol.* 2019; 131: 50–56.
23. Busnelli A., Somigliana E., Cirillo F., et al. Efficacy of therapies and interventions for repeated embryo implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 1747.
24. Pourakbari R., Ahmadi H., Yousefi M., Aghebati-Maleki L. Cell therapy in female infertility-related diseases: emphasis on recurrent miscarriage and repeated implantation failure. *Life Sci.* 2020; 258: 118181.
25. Sun D.Z., Abelson B., Babbar P., Damaser M.S. Harnessing the mesenchymal stem cell secretome for regenerative urology. *Nat. Rev. Urol.* 2019; 16 (6): 363–375.



26. Breitbach M., Bostani T., Roell W., et al. Potential risks of bone marrow cell transplantation into infarcted hearts. *Blood*. 2007; 110 (4): 1362–1369.
27. Kunter U., Rong S., Boor P., et al. Mesenchymal stem cells prevent progressive experimental renal failure but maldifferentiate into glomerular adipocytes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18 (6): 1754–1764.
28. Foudah D., Redaelli S., Donzelli E., et al. Monitoring the genomic stability of in vitro cultured rat bone-marrow-derived mesenchymal stem cells. *Chromosome Res.* 2009; 17 (8): 1025–1039.
29. Jeong J.O., Han J.W., Kim J.M., et al. Malignant tumor formation after transplantation of short-term cultured bone marrow mesenchymal stem cells in experimental myocardial infarction and diabetic neuropathy. *Circ. Res.* 2011; 108 (11): 1340–1347.
30. Korf-Klingebiel M., Kempf T., Sauer T., et al. Bone marrow cells are a rich source of growth factors and cytokines: implications for cell therapy trials after myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2008; 29 (23): 2851–2858.
31. Beer L., Mildner M., Gyöngyösi M., Ankersmit H.J. Peripheral blood mononuclear cell secretome for tissue repair. *Apoptosis*. 2016; 21 (12): 1336–1353.
32. Bari E., Ferrarotti I., Torre M.L., et al. Mesenchymal stem/stromal cell secretome for lung regeneration: the long way through 'pharmaceuticalization' for the best formulation. *J. Control. Release*. 2019; 309: 11–24.
33. https://cluster.meduniwien.ac.at/mnc/news/single-view/?tx_ttnews%5Btt_news%5D=1817&cHash=317a1cd9f936f63b862e121fa90ddb02.
34. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Ярыгин Н.В., Ярема В.И. Суперлимф в комплексном лечении осложненного раневого процесса // www.immunopathology.com/ru/article.php?carticle=169.
35. Tjalsma H., Antelmann H., Jongbloed J.D.H., et al. Proteomics of protein secretion by bacillus subtilis: separating the 'secrets' of the secretome. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2004; 68 (2): 207–233.
36. Биологический энциклопедический словарь. 2-е изд., испр. М.: Советская энциклопедия, 1986.
37. <https://www.dissercat.com/search?q=%D1%81%D1%83%D0%BF%D0%B5%D1%80%D0%BB%D0%B8%D0%BC%D1%84>.
38. Козлов И.Г. Лекарственные воздействия через рецепторы врожденного иммунитета. М., 2005.
39. Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Боровкова Е.И. и др. Совершенствование тактики ведения беременных с дисплазией шейки матки путем коррекции показателей врожденного иммунитета. Акушерство и гинекология. 2018; 11: 22–29.
40. Свитич О.А., Ганковская Л.В., Беренштейн А.В. и др. Исследование показателей врожденного иммунитета (TLR2, TLR4 И HBD1) в эпителиальных клетках слизистой оболочки уретры при хроническом бактериальном цистите. Медицинская иммунология. 2016; 18 (5): 469–474.
41. Сайдова А.С., Аполихина И.А., Ганковская Л.В. и др. Эффективность применения цитокинотерапии в комплексном лечении пациенток с хроническим рецидивирующим циститом. Медицинский оппонент. 2021; 2 (14): 59–69.
42. Ковальчук Л.В., Чадаев А.П. Влияние комплекса цитокинов на раневой процесс в эксперименте. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1997; 6: 680–689.
43. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Ярыгин Н.В. и др. «Суперлимф» в комплексном лечении осложненного раневого процесса. М., 2006.
44. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Скальная В.С. и др. Клинико-иммунологические параллели у пациенток с бесплодием и хроническим эндометритом до и после экзогенной цитокинотерапии. Акушерство и гинекология. 2019; 12: 98–104.
45. Elweza A.E., Ezz M.A., Acosta T.J., et al. A proinflammatory response of bovine endometrial epithelial cells to active sperm in vitro. *Mol. Reprod. Dev.* 2018; 85 (3): 215–226.
46. Trimble C.L., Method M., Leitao M., et al. Management of endometrial precancers. *Obstet. Gynecol.* 2012; 120: 1160.
47. Брошюра исследователя «Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование в параллельных группах по изучению эффективности и безопасности препарата „Суперлимф”, суппозитории ректальные и вагинальные 25 ЕД, производства ООО „Альтфарм”, Россия в комплексной терапии у пациенток с острым приступом хронического рецидивирующего неосложненного цистита». Версия документа: 1.0 от 25.01.2017. ООО «ЦИ «ИММУНОХЕЛП», Россия.
48. Вирясов А.В. Роль комплекса цитокинов (Суперлимф) в лечении больных хроническим бактериальным и абактериальным простатитом: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2007.
49. Сивков А.В., Ромих В.В., Захарченко А.В. Хронический простатит категории 3В/синдром хронической тазовой боли и сексуальной дисфункции. Андрология и генитальная хирургия. 2015; 16 (4): 18–26.
50. Овчинников Р.И., Попова А.Ю., Вторушина В.В. и др. Применение комплекса природных противомикробных пептидов и цитокинов при мужском бесплодии и хроническим простатите. Урология. 2022; 2: 43–53.
51. Кульчавеня Е.В., Шевченко С.Ю., Баранчукова А.А. Антимикробные пептиды в лечении больных хроническим простатитом, ассоциированным с вирусом герпеса. Вестник урологии. 2023; 11 (1): 42–51.
52. Ізургієв Т.А., Кузьменко А.В., Кузьменко В.В. Ефективність різних режимів цитокінотерапії в комплексному лікуванні чоловіків з хронічним абактеріальним простатитом. Урологія. 2023; 1.



53. Дикке Г.Б., Остроменский В.В. Нарушение иммунного статуса при хроническом эндометрите и опыт его коррекции посредством локальной цитокинотерапии. Акушерство и гинекология. 2019; 9: 139–146.
54. Тапильская Н.И., Толибова Г.Х., Савичева А.М. и др. Эффективность локальной цитокинотерапии хронического эндометрита пациенток с бесплодием. Акушерство и гинекология. 2022; 2.
55. Дикке Г.Б., Суханов А.А., Остроменский В.В., Кукарская И.И. Течение и исходы беременности у пациенток с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции, получавших комплексное лечение с использованием препарата суперлимф (рандомизированное клиническое исследование «ТЮЛЬПАН»). Акушерство и гинекология. 2023; 1.
56. Дикке Г.Б., Суханов А.А., Кукарская И.И., Остроменский В.В. Цитокиновый профиль пациенток с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20 (6).
57. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Левченко В.А. Иммунокоррекция цитокинами. Вестник РГМУ. 2002; 3: 6–11.
58. Чернова Н.И., Перламутров Ю.Н., Петрова И.С. Эффективность комплекса противомикробных пептидов в терапии рецидивирующих воспалительных заболеваний нижних отделов мочеполового тракта, обусловленных сочетанной инфекцией. Клиническая дерматология и венерология. 2018; 17 (3): 70–79.
59. Гвоздева Ю.В. Изучение антимикобактериального действия комплекса природных цитокинов и противомикробных пептидов: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2010.
60. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Лавров В.Ф., Баркевич О.А. Подавление цитопатического действия вируса герпеса простого первого типа комплексом природных цитокинов (препарата Суперлимф) *in vitro*. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2005; 1: 57–60.
61. Межевитинова Е.А., Донников А.Е., Абакарова П.Р., Прилепская В.Н. Локальная цитокинотерапия в комплексном лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. Гинекология. 2019; 21 (1).
62. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Панфилова Ю.О., Шматкова А.С. Новый подход к лечению рецидивирующего хронического цервицита, ассоциированного с ВПЧ-инфекцией, с помощью локальной цитокинотерапии. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019; 18 (4): 19–27.
63. Селина Н.Н., Роговская С.И., Созаева Л.Г. и др. Индукторы мукозального иммунитета в комбинации с радиоволновой эксцизией шейки матки при лечении пациенток с тяжелыми интраэпителиальными поражениями шейки матки. Клинические и иммунологические аспекты. Российский вестник акушера-гинеколога. 2018; 18 (2): 107–118.
64. Ковальчук Л.В. Врожденный и приобретенный иммунитет: клинические проблемы. Золотые страницы Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М.: Видокс, 2016; 128–141.
65. Laggner M., Gugerell A., Bachmann C., et al. Reproducibility of GMP-compliant production of therapeutic stressed peripheral blood mononuclear cell-derived secretomes, a novel class of biological medicinal products. Stem. Cell Res. Ther. 2020; 11 (1): 9.
66. Mildner C.S., Copic D., Zimmermann M., et al. Secretome of stressed peripheral blood mononuclear cells alters transcriptome signature in heart, liver, and spleen after an experimental acute myocardial infarction: an *in silico* analysis. Biology (Basel). 2022; 11 (1): 116.
67. Laggner M., Acosta G.S., Kitzmüller C., et al. The secretome of irradiated peripheral blood mononuclear cells attenuates activation of mast cells and basophils. EBioMedicine. 2022; 81: 104093.
68. Copic D., Direder M., Schossleitner K., et al. Paracrine factors of stressed peripheral blood mononuclear cells activate proangiogenic and anti-proteolytic processes in whole blood cells and protect the endothelial barrier. Pharmaceutics. 2022; 14 (8): 1600.
69. Klas K., Ondracek A.S., Hofbauer T.M., et al. The effect of paracrine factors released by irradiated peripheral blood mononuclear cells on neutrophil extracellular trap formation. Antioxidants (Basel). 2022; 11 (8): 1559.
70. Vorstandlechner V., Copic D., Klas K., et al. The secretome of irradiated peripheral mononuclear cells attenuates hypertrophic skin scarring. Pharmaceutics. 2023; 15 (4): 1065.

Clinical Pharmacology Superlymph in Diseases of the Urogenital Tract Through the Prism of the Levels of Implementation of Its Effects

T.A. Yushkova, PhD, Ye.V. Slabinskaya, A.A. Yakovlev

Perm State Pharmaceutical Academy

Contact person: Yelizaveta V. Slabinskaya, slabliza@yandex.ru

The article discusses the mechanisms of action of the drug Superlymph in accordance with the level of realization of its effect in diseases of the urogenital tract.

Keywords: immunotropic drug, natural cytokine complex, interleukins, Toll-like receptors, tumor necrosis factor alpha, antimicrobial peptides, innate and adaptive immunity