



<sup>1</sup> Кубанский  
государственный  
медицинский  
университет

<sup>2</sup> Российский  
университет дружбы  
народов  
им. Патриса Лумумбы

# Позитивное ремоделирование под влиянием синтетического тимического гексапептида негативно трансформированных субпопуляций CD16<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>CD63<sup>-</sup> и CD16<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>CD63<sup>+</sup> нейтрофильных гранулоцитов иммунокомпрометированных женщин с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта

И.В. Нестерова, д.м.н., проф.<sup>1,2</sup>, С.В. Ковалева, д.м.н.<sup>1</sup>, Г.А. Чудилова, д.б.н.<sup>1</sup>, С.Н. Пиктурно<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Ирина Вадимовна Нестерова, inesteroval@yandex.ru

Для цитирования: Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А., Пиктурно С.Н. Позитивное ремоделирование под влиянием синтетического тимического гексапептида негативно трансформированных субпопуляций CD16<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>CD63<sup>-</sup> и CD16<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>CD63<sup>+</sup> нейтрофильных гранулоцитов иммунокомпрометированных женщин с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (38): 54–60.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-38-54-60

*Увеличение количества хронических инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта (ХИВЗГТ), отличающихся резистентностью к общепринятой терапии, связано с нарушением функционирования нейтрофильных гранулоцитов (НГ).*

**Цель** – оценить эффекты влияния препарата Имунофан® – синтетического тимического гексапептида (ГП), включенного в комплексное лечение иммунокомпрометированных женщин с ХИВЗГТ, на клиническую эффективность и ремоделирование субпопуляций CD16<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>CD63<sup>-</sup>, CD16<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>CD63<sup>+</sup> нейтрофильных гранулоцитов.

**Материал и методы.** Проведено проспективное когортное исследование, в которое вошли 122 иммунокомпрометированные женщины (20–40 лет) в период обострения ХИВЗГТ. Группу сравнения (ГС) составили 20 условно здоровых женщин. Все женщины с ХИВЗГТ (n = 122) были исследованы до лечения (группа исследования (ГИ) до лечения), одна часть из них получала



в дальнейшем только традиционную терапию (ГИ ТТ,  $n = 22$ ), другая часть женщин получала комплексное лечение: традиционную терапию и иммунотерапию фармпрепаратом, действующей субстанцией которого является гексапептид (ГИ ТТ + ИТ,  $n = 100$ ).

В периферической крови методом проточной цитометрии определяли содержание (%НГ) субпопуляций  $CD16^+CD62L^+CD63^-$  и  $CD16^+CD62L^+CD63^+$  с оценкой плотности экспрессии исследуемых рецепторов по интенсивности флуоресценции (mean fluorescent index – MFI).

**Результаты.** В ГИ до лечения выявлено снижение основной субпопуляции  $CD16^+CD62L^+CD63^-$  НГ ( $p < 0,05$ ) и увеличение субпопуляции  $CD16^+CD62L^+CD63^+$  НГ ( $p > 0,05$ ) с высокой цитотоксической активностью, что поддерживает воспаление. В обеих субпопуляциях НГ отмечалась негативная трансформация фенотипа – снижение плотности экспрессии  $CD16$  и  $CD62L$ , ассоциированное с нарушением хемотаксиса и адгезии, и увеличение плотности экспрессии  $CD63$  в  $CD16^+CD62L^+CD63^+$  НГ, связанное с усилением дегрануляции. В ГИ ТТ содержание обеих субпопуляций и плотность экспрессии рецепторов сохранялись на уровне показателей ГИ до лечения, что свидетельствовало о неполноценном восстановлении НГ на фоне купирования обострения ХИВЗГТ. В ГИ ТТ + ИТ выявлено позитивное перепрограммирование негативно измененного фенотипа обеих субпопуляций НГ, а также снижение уровня субпопуляции с высокой цитотоксической активностью  $CD16^+CD62L^+CD63^+$  НГ и увеличение количества  $CD16^+CD62L^+CD63^-$  НГ, что сопровождалось регрессом симптомов обострения ХИВЗГТ в более короткие сроки по сравнению с таковым в ГИ ТТ и уменьшением частоты рецидивов в 90% случаев.

**Заключение.** Комплексная терапия иммунокомпрометированных женщин с обострением ХИВЗГТ, включавшая препарат Имунофан®, действующей субстанцией которого является синтетический тимический гексапептид, продемонстрировала положительный иммунологический и клинический эффекты. Показано позитивное ремоделирование субпопуляций НГ с достижением на этом фоне более быстрой и стойкой позитивной клинической эффективности по сравнению с группой исследования, получавшей только традиционное лечение ХИВЗГТ.

**Ключевые слова:** хронические инфекционно-воспалительные заболевания генитального тракта, иммунокомпрометированность, иммунотерапия, гексапептид, нейтрофильные гранулоциты, фенотип

**Х**ронические инфекционно-воспалительные заболевания (ХИВЗ) различной локализации и их осложнения являются сложной проблемой клинической медицины, поскольку существуют определенные трудности как для диагностики, так и для лечения этих заболеваний. Количество случаев ХИВЗ в популяции достигает 60–70%, при этом количество обострений ХИВЗ имеет широкую вариативность – от 2 до 12 раз в год, которая зависит от этиологического фактора и состояния иммунной системы [1].

К хроническим инфекционно-воспалительным заболеваниям генитального тракта (ХИВЗГТ) относят спектр воспалительных заболеваний верхнего отдела генитального тракта у женщин, которые могут быть представлены как одной формой (эндомиетрит, сальпингит, оофорит), так и их различными комбинациями. ХИВЗГТ по-прежнему остаются ведущими в структуре гинекологических заболеваний во всем мире. Ввиду высокой медицинской и социально-экономической значимости

данной патологии остро стоит вопрос углубленного изучения их иммунопатогенеза и разработки принципиально новых подходов к лечению [2, 3]. В ряде многоцентровых исследований показано, что особенностью современной этиологической структуры ХИВЗГТ является смешанный характер микробного пейзажа на фоне возрастания дисбиотических нарушений влагалища [4–6]. Несмотря на успехи, достигнутые в купировании воспалительного процесса в генитальном тракте, отмечается увеличение случаев заболеваний, трудно поддающихся лечению, носящих рецидивирующий характер, а также нередко непрерывно рецидивирующее течение. Эти клинические проявления могут свидетельствовать о наличии у женщин с ХИВЗГТ нарушений функционирования иммунной системы – вторичного иммунодефицита. В этой связи уделяется особое внимание разработке новых стратегий комплексного лечения ХИВЗГТ с использованием таргетной иммуномодулирующей терапии [7].



Одним из ключевых направлений для обоснования иммунопатогенетических подходов к лечению иммунокомпрометированных женщин с ХИВЗГТ является изучение вариантов нарушений функционирования нейтрофильных гранулоцитов (НГ), которые, являясь первой линией иммунной защиты, должны осуществлять мгновенную эффективную противобактериальную, противовирусную и противогрибковую защиту после контакта с патогенами, их захват, киллинг и элиминацию. При этом эффекторские функции НГ, необходимые для уничтожения патогенов, тесно связаны с основными поверхностными мембранными рецепторами.

CD16 (FcγRIII) – рецептор, отвечающий за цитотоксическое действие, дегрануляцию, кислородный взрыв [8, 9]. CD62L- и CD63-рецепторы регулируют активацию подвижности, адгезии и дегрануляции НГ [10–12]. С негативной трансформацией фенотипа субпопуляций НГ, экспрессирующих данные рецепторы, ассоциированы нарушения их микробицидной активности, что связано с возникновением нетипично протекающих инфекционно-воспалительных заболеваний. В связи с этим актуальным представляется изучение таргетного воздействия иммуностропных препаратов на дефектно функционирующие НГ.

Согласно современным данным, гексапептид (ГП, аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин), являющийся синтетическим аналогом активного центра гомона тимуса тимопоэтина, оказывает положительные клинико-иммунологические эффекты при различных иммунозависимых заболеваниях [13]. При этом эффекты влияния ГП на дефектно функционирующие НГ у иммунокомпрометированных женщин с ХИВЗГТ остаются малоизученными.

*Цель исследования* – оценить эффекты влияния препарата Имунофан® – синтетического тимического гексапептида, включенного в комплексное лечение иммунокомпрометированных женщин с ХИВЗГТ, на клиническую эффективность и ремоделирование субпопуляций CD16<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>CD63<sup>+</sup> и CD16<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>CD63<sup>+</sup> нейтрофильных гранулоцитов.

## Материал и методы

Проведено исследование НГ в образцах периферической крови (ПК) 122 женщин репродуктивного возраста (от 20 до 40 лет) в период обострения ХИВЗГТ, поступивших в отделение дневного стационара Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Группу исследования (ГИ) составили 122 женщины с ХИВЗГТ в период обострения до лечения (ГИ до лечения).

Для оценки клинико-иммунологической эффективности проводимого комплексного лечения были сформированы две группы исследования в соответствии с терапевтической тактикой. Груп-

па исследования (ГИ ТТ после лечения) – 22 женщины с обострением ХИВЗГТ, получавшие только традиционную терапию. Традиционная терапия включала прием антибактериальных препаратов группы цефалоспоринов третьего поколения (цефтриаксон) 250 мг внутримышечно один раз в сутки курсом 14 дней, макролидов (кларитромицин) 500 мг два раза в сутки, метронидазола 500 мг один раз в сутки в течение пяти дней, противогрибковых препаратов (флуконазол) 150 мг на первый, шестой и девятый дни лечения, витаминов группы В тиамин 50 мг и пиридоксин 10 мг внутримышечно с чередованием через день в течение 14 дней, а также местную антисептическую терапию – применение суппозиториев (хлоргексидин) вагинально в течение 14 дней.

Группа исследования (ГИ ТТ + ИТ после лечения) – 100 женщин с обострением ХИВЗГТ, получавшие традиционную терапию и иммунотерапию фармпрепаратом, основной действующей субстанцией которого является синтетический тимический гексапептид: 45 мкг/мл 1 мл внутримышечно один раз в сутки в течение десяти дней (курсовая доза – 450 мкг).

В группу сравнения (ГС) вошли 20 условно здоровых женщин репродуктивного возраста.

Тестирование НГ ПК проводилось в ГИ до лечения и через два-три дня после окончания курса лечения (ГИ ТТ и ГИ ТТ + ИТ). Определяли процентное содержание субпопуляций НГ (%НГ), одновременно несущих CD16-, CD62L-, CD63-рецепторы, и плотность экспрессии данных рецепторов по интенсивности флуоресценции (mean fluorescent index, MFI) методом проточной цитометрии (Cytomics FC-500, США) с применением соответствующих моноклональных антител.

Статистическую обработку данных осуществляли в компьютерных программах Microsoft Excel 2016 и StatPlus 2010. Использовали критерий Стьюдента для оценки клинических параметров ( $M \pm m$ ) и непараметрические статистические критерии Вилкоксона и Манна – Уитни для оценки иммунологических параметров ( $Me (Q1; Q3)$ ). Статистически значимые различия определяли при  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

У всех женщин исследуемой группы нами были уточнены основные критериальные клинические признаки иммунокомпрометированности, относящиеся к генитальной патологии [14]:

- ✓ значительная длительность анамнеза заболевания (более пяти лет);
- ✓ высокая частота обострений ХИВЗГТ (три и более раз в год);
- ✓ вялотекущий и затяжной характер течения обострений ХИВЗГТ;
- ✓ отсутствие или недостаточный клинический эффект от проведения традиционного лечения ХИВЗГТ (системной и местной антимикробной и антисептической терапии).



Кроме того, при изучении данных анамнеза у женщин с ХИВЗГТ были определены и дополнительные критерияльные признаки иммунокомпрометированности. Так, в 16,3% случаев присутствовали латентные или рецидивирующие герпесвирусные инфекции (ГВИ), вызванные вирусом простого герпеса (ВПГ) I и II типов, инфекции генитальной и орофациальной локализации с частотой обострений до пяти-шести раз в год, папилломавирусная инфекция (кондиломы аногенитальной области) выявлена в 20,5% случаев, рекуррентные ОРВИ с частотой эпизодов до семи-восьми раз год – в 8,2% случаев.

При оценке результатов исследования установлено, что в образцах ПК условно здоровых женщин (ГС) регистрировались две субпопуляции НГ –  $CD16^+CD62L^+CD63^-$ , количество которой составило 97,8 (97,5; 98,5)%, и  $CD16^+CD62L^+CD63^+$ , уровень которой составил 2,7 (1,5; 5,6)% (табл. 1). У иммунокомпрометированных женщин ГИ до лечения в период обострения ХИВЗГТ отмечалось снижение количества НГ субпопуляции  $CD16^+CD62L^+CD63^-$  до 96,6 (93,8; 97,1)% ( $p < 0,05$ ) на фоне увеличения количества НГ субпопуляции  $CD16^+CD62L^+CD63^+$  до 4,4 (2,4; 11,2)% относительно показателей ГС ( $p > 0,05$ ). Кроме того, выявлена негативная трансформация фенотипа обеих субпопуляций. Так, обращало на себя внимание снижение уровня экспрессии CD16 в 1,3 раза, CD62L в 1,3 раза в субпопуляции  $CD16^+CD62L^+CD63^-$  НГ относительно ГС ( $p_{1,2} < 0,05$ ). При этом в субпопуляции  $CD16^+CD62L^+CD63^+$  НГ зафиксировано статистически значимое уменьшение плотности экспрессии CD16 по MFI – в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ). Плотность экспрессии CD62L по MFI имела тенденцию к снижению – 8,0 (6,3; 11,8) ( $p > 0,05$ ), а плотность экспрессии CD63, наоборот, была повышена в 3,7 раза относительно ГС ( $p < 0,05$ ) (см. табл. 1).

Выявленные нарушения рецепторных функций НГ у иммунокомпрометированных женщин в период обострения ХИВЗГТ, регистрируемое снижение количества НГ субпопуляции  $CD16^+CD62L^+CD63^-$ , соответствующей зрелым функционально активным клеткам, и увеличение НГ субпопуляции  $CD16^+CD62L^+CD63^+$ , характеризующейся высокой цитотоксической активностью и повышенной способностью к образованию нейтрофильных экстрацеллюлярных сетей (NETs). Появление субпопуляции  $CD16^+CD62L^+CD63^+$  НГ, обладающей высокой цитотоксической активностью, вероятно, приводит к более выраженному повреждению ткани, усугублению течения воспалительного процесса. Трансформация фенотипа изучаемых субпопуляций свидетельствует о дефектах функционирования НГ: нарушении процессов хемотаксиса в очаге воспаления и адгезии НГ (снижение уровня экспрессии рецепторов CD16 и CD62L в обеих субпопуляциях) на фоне усиления процессов дегрануляции, о чем сви-

детельствует увеличение плотности экспрессии CD63 и повышение количества субпопуляции НГ  $CD16^+CD62L^+CD63^+$ , обладающей повышенной цитотоксической активностью.

Использование стандартной этиотропной терапии у иммунокомпрометированных женщин ГИ ТТ не привело к коррекции выявленных дисфункций НГ изучаемых субпопуляций. В ГИ ТТ сохранялся сниженный уровень субпопуляции  $CD16^+CD62L^+CD63^-$  НГ (95,8 (93,4; 97,2)%) относительно ГС ( $p < 0,05$ ), уровень экспрессии CD16 по MFI имел тенденцию к повышению (140,0 (126,0; 175,0)) относительно ГИ до лечения ( $p > 0,05$ ), а уровень экспрессии CD62L по MFI оставался сниженным и составлял 12,3 (11,5; 14,4) относительно ГС ( $p < 0,05$ ). Содержание субпопуляции  $CD16^+CD62L^+CD63^+$  НГ сохранялось на уровне показателей ГИ до лечения и было повышено относительно ГС – 5,2 (4,7; 11,9) против 2,7 (1,5; 5,6)% ( $p > 0,05$ ). Уровни плотности экспрессии изучаемых рецепторов в обеих субпопуляциях также статистически значимо не изменялись и не отличались от показателей у женщин с ХИВЗГТ до лечения. Эти данные свидетельствуют о неполноценном восстановлении функции НГ и, как следствие, сохранении признаков иммунокомпрометированности на фоне позитивных клинических эффектов, связанных с купированием основных симптомов обострения ХИВЗГТ. Полученные результаты указывают на то, что сохраняется риск поддержания воспалительного процесса и высокая вероятность возникновения рецидивов ХИВЗГТ в краткосрочном периоде после окончания терапии, что и было подтверждено. У женщин ГИ ТТ возникновения рецидива заболевания было зарегистрировано уже через три месяца после лечения в 13,6% случаев, а через шесть месяцев – в 36,4% случаев.

Применение иммуномодулирующей терапии показало позитивные изменения иммунологических показателей. Так, в ГИ ТТ + ИТ выявлено увеличение количества субпопуляции  $CD16^+CD62L^+CD63^-$  НГ до 97,2 (95,5; 97,9)% относительно ГИ до лечения и ГИ ТТ ( $p_{1,2} > 0,05$ ), которое достигло уровня условно здоровых женщин ( $p > 0,05$ ). Отмечалось также статистически значимое увеличение плотности экспрессии CD16 (142,0 (135,1; 173,0)) и CD62L (14,2 (12,4; 16,2)) относительно ГИ до лечения ( $p_{1,2} < 0,05$ ). Количество субпопуляции  $CD16^+CD62L^+CD63^+$  НГ имело тенденцию к снижению до 1,0 (0,4; 2,6)% относительно ГИ до лечения и ГИ ТТ + ИТ ( $p_{1,2} > 0,05$ ). При этом уровень экспрессии CD16 составил 85,5 (74,7; 150,0) ( $p > 0,05$ ). Плотность экспрессии CD62L имела тенденцию к повышению относительно ГИ до лечения и составила 10,4 (6,2; 14,2) ( $p > 0,05$ ), а уровень экспрессии CD63 статистически значимо снизился в 2,9 раза относительно ГИ до лечения ( $p < 0,05$ ) (см. табл. 1).

Таким образом, на фоне комплексного лечения иммунокомпрометированных женщин в период



**Таблица 1. Количественная и фенотипическая характеристика субпопуляций CD16<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>CD63<sup>-</sup> НГ и CD16<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>CD63<sup>+</sup> НГ у иммунокомпрометированных женщин с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями на фоне применения традиционной терапии и комплексного лечения, включающего традиционную терапию и иммунотерапию (Ме (Q1; Q3))**

Показатель	Группа сравнения	Группа исследования до лечения	Группа исследования ТТ после лечения	Группа исследования ТТ + ИТ после лечения
<b>CD16<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>CD63<sup>-</sup></b>				
%НГ	97,8 (97,5; 98,5)	96,6 (93,8; 97,1)*	95,8 (93,4; 97,2)*	97,2 (95,5; 97,9)
MFI CD16	154,5 (143,7; 155,7)	118,0 (96,2; 138,0)*	140,0 (126,0; 175,0)	142,0 (135,0; 173,0) <sup>^</sup>
MFI CD62L	15,05 (14,7; 17,4)	11,8 (8,3; 11,4)*	12,3 (11,5; 14,4)*	14,2 (12,4; 16,2) <sup>^</sup>
<b>CD16<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>CD63<sup>+</sup></b>				
%НГ	2,7 (1,5; 5,6)	4,4 (2,4; 11,2)	5,2 (4,7; 11,9)	1,0 (0,4; 2,6)
MFI CD16	146,5 (137,0; 153,7)	111,5 (62,2; 136,5)*	121,0 (82,7; 182,8)	85,5 (74,7; 150,0)
MFI CD62L	13,6 (11,1; 16,7)	8,0 (6,3; 11,8)	11,9 (8,8; 15,1)	10,4 (6,2; 14,2)
MFI CD63	3,1 (2,6; 4,9)	11,6 (5,8; 16,1)*	4,4 (2,7; 8,7)	4,0 (2,6; 5,6) <sup>^</sup>

\* Достоверность различий показателей от значений ГС,  $p < 0,05$ .

<sup>^</sup> Достоверность различий показателей по отношению к ГИ до лечения,  $p < 0,05$ .

**Таблица 2. Клиническая эффективность применения препарата Имунофан® у иммунокомпрометированных женщин при обострении ХИВЗГТ (M ± m)**

Клинический признак	Группа исследования ТТ после лечения	Группа исследования ТТ + ИТ после лечения
Болевой синдром до лечения, баллы	2,61 ± 0,16	2,74 ± 0,13
Болевой синдром после лечения, баллы	1,35 ± 0,10*	1,26 ± 0,07*
Длительность болевого синдрома, дни	9,57 ± 0,27	7,51 ± 0,17*#
Дискомфорт в области гениталий до лечения, баллы	2,48 ± 0,18	2,00 ± 0,16
Дискомфорт в области гениталий после лечения, баллы	1,91 ± 0,14*	1,23 ± 0,07*#
Длительность дискомфорта в области гениталий, дни	8,30 ± 0,24	6,50 ± 0,17*#

\* Достоверность различий показателей в ГИ ТТ и ГИ ТТ + ИТ до и после лечения,  $p < 0,05$ .

# Достоверность различий показателей ГИ ТТ от ГИ ТТ + ИТ,  $p < 0,05$ .

Примечание: оценка выраженности клинического признака в баллах: 1 балл – отсутствие признака, 2 балла – минимальная выраженность признака, 3 балла – умеренная выраженность признака, 4 балла – максимальная выраженность признака.

обострения ХИВЗГТ с включением ГП продемонстрированы положительные иммунологические эффекты, заключавшиеся в перепрограммировании негативно измененного фенотипа изучаемых субпопуляций НГ, а также в перераспределении соотношения функционально значимых субпопуляций – увеличении количества основной субпопуляции CD16<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>CD63<sup>-</sup> НГ и уменьшении субпопуляции CD16<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>CD63<sup>+</sup> НГ с высокой цитотоксической активностью и способностью к дегрануляции и образованию NETs.

Положительные иммунологические эффекты сопровождалась позитивной клинической динамикой при проведении таргетной иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении иммунокомпрометированных женщин в период обострения ХИВЗГТ.

Отмечен регресс воспалительного процесса при обострении ХИВЗГТ в виде более быстрого уменьшения болевого синдрома, изменения характера и количества выделений из половых путей, субъективных ощущений (табл. 2).

Оценка отдаленных результатов показала, что через шесть месяцев лечения в 90% случаев обострений ХИВЗГТ не было. Однако в 10% случаев возникло обострение ХИВЗГТ вследствие медицинских манипуляций (биопсия шейки матки, ЭКО с предшествующим введением глюкокортикостероидов) и незащищенных половых контактов. Кроме того, в 100% случаев как во время лечения препаратом на основе ГП, так и в более поздние сроки после лечения побочных эффектов иммунотерапии не зарегистрировано.



## Заключение

Новое решение проблемы лечения иммунокомпromетированных женщин с ХИВЗГТ предлагает использование новых, патогенетически обоснованных методов иммунодиагностики субпопуляций НГ, а также применение для восстановления нарушенных функций НГ иммунопатогенетически обоснованных иммуноотропных препаратов. Одним из таких перспективных препаратов является синтетический тимический ГП – действующая субстанция препарата Имунофан®, — таргетно влияющий на дефектно функционирующие НГ: восстанавливающий фагоцитарную функцию, нормализующий количество субпопуляций CD16<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>CD63<sup>+</sup> НГ и CD16<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>CD63<sup>-</sup> НГ, снижающий цитотоксическую активность НГ посредством перераспределения рецепторного оснащения изучаемых субпопуляций.

В настоящем исследовании нами продемонстрировано, что позитивное ремоделирование под влиянием ГП негативно трансформированных как количественных характеристик, так и фенотипических особенностей субпопуляций CD16<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>CD63<sup>+</sup> НГ и CD16<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>CD63<sup>-</sup> НГ у иммунокомпromетированных женщин с ХИВЗГТ сопровождалось позитивной клинической динамикой. Позитивная клиническая эффективность заключалась в более быстром регрессе симптомов обострения ХИВЗГТ и, что немаловажно, более быстром регрессе болевого синдрома. Кроме того, продемонстрировано достижение стойкого протективного эффекта, о чем свидетельствуют данные, полученные при оценке отдаленных результатов исследования. Так, показано при наблюдении в катамнезе, что через шесть месяцев после прове-

денного комплексного лечения, включавшего применение ГП, в 90% случаев обострений ХИВЗГТ не наблюдалось.

Ранее нашими исследованиями было установлено, что препарат Имунофан®, являясь синтетическим аналогом активного центра гормона тимуса тимопоэтина, способствовал у иммунокомпromетированных женщин с ХИВЗГТ восстановлению и других нарушенных механизмов противоинфекционной защиты, в частности дефектных функций Т-лимфоцитов, естественных киллерных клеток, повышению уровня сывороточного ИФН-α [14]. Кроме того, позитивная клиническая эффективность, с нашей точки зрения, достигается, по-видимому, и за счет того, что ГП, как показано другими авторами, обладает антиоксидантными свойствами, способен усиливать эффективность антибактериальной терапии и ингибировать множественную лекарственную устойчивость [15, 16].

Таким образом, нами показано, что нетипично протекающие инфекционно-воспалительные процессы у женщин с ХИВЗГТ ассоциированы с негативной трансформацией субпопуляций CD16<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>CD63<sup>+</sup> НГ и CD16<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>CD63<sup>-</sup> НГ, которая обуславливает нетипичность течения обострений ХИВЗГТ, их высокую частоту, вялотекущий и затяжной характер. Включение в стандартную терапию в период обострения ХИВЗГТ препарата, основной активной действующей субстанцией которого является ГП, оказало позитивное влияние на состояние изучаемых субпопуляций – их позитивное ремоделирование, а также позволило достичь позитивной клинической эффективности, в том числе протективного эффекта. 🍊

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Кукес И.В. Современные знания о воспалительных заболеваниях различной локализации и этиологии: новые возможности фармакотерапии. Фарматека. 2020; 14: 37–46.
2. Аполихина И.А., Маковская Д.С. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов: курс на рациональную противомикробную и противопаразитарную терапию. Доктор.Ру. 2023; 22 (5): 101–104.
3. Буралкина Н.А., Каткова А.С., Арутюнова Е.Э. и др. Воспалительные заболевания органов малого таза: патогенетические аспекты, диагностика, клиника, лечение (обзор литературы). Гинекология. 2018; 20 (3): 12–15.
4. Довлетханова Э.Р. Дисбиоз влагалища как кофактор развития воспалительных заболеваний гениталий. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2017; 4: 20–24.
5. Workowski K.A., Bachmann L.H., Chan P.A. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm. Rep. 2021; 70 (4): 1–187.
6. Cheok Y.Y., Lee C.Y., Cheong H.C., et al. Chronic inflammatory diseases at secondary sites ensuing urogenital or pulmonary Chlamydia infections. Microorganisms. 2020; 8 (1): 127.
7. Соловьев А.М. Иммуноотерапия в комплексном лечении рецидивирующих бактериальных инфекций урогенитального тракта. Consilium Medicum. 2017; 19 (6): 43–52.
8. Hong C.W. Current understanding in neutrophil differentiation and heterogeneity. Immune Netw. 2017; 17 (5): 298–306.
9. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А. и др. Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм (часть 2). Инфекция и иммунитет. 2018; 8 (1): 7–18.
10. Mastiej K., Adamiec R. Neutrophil surface expression of CD11b and CD62L in diabetic microangiopathy. Acta Diabetol. 2008; 45 (3): 183–190.



11. Zen K., Cui L.B., Zhang C.Y., Liu Y. Critical role of mac-1 sialyl lewis x moieties in regulating neutrophil degranulation and transmigration. *J. Mol. Biol.* 2007; 374 (1): 54–63.
12. Brazil C., Sumagin R., Cummings R.D., et al. Targeting of neutrophil Lewis X blocks transepithelial migration and increases phagocytosis and degranulation. *Am. J. Pathol.* 2016; 186 (2): 297–311.
13. Lebedev V.V., Novikov S.A. Hydrophilic hexapeptide Imunofan as a hyperactive regulator of transport proteins for multiple drug resistance. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2006; 142 (6): 693–695.
14. 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): 8–14.
15. Маркова Т.П. Имунофан в комплексном лечении детей с повторными респираторными заболеваниями и микоплазменной инфекцией. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (12): 12–18.
16. Кологривова Е.Н., Плешко Р.И., Щербик Н.В. и др. Влияние интраназального применения Имунофана на активность фагоцитов при комплексной терапии экссудативного среднего отита у детей. Медицинская иммунология. 2020; 22 (4): 741–750.

## Positive Remodeling of Negatively Transformed Subsets of CD16<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>CD63<sup>-</sup> and CD16<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>CD63<sup>+</sup> Neutrophil Granulocytes of Immunocompromised Women with Chronic Infectious and Inflammatory Diseases of the Genital Tract Using Synthetic Thymic Hexapeptide

I.V. Nesterova, MD, PhD, Prof.<sup>1,2</sup>, S.V. Kovaleva, MD, PhD<sup>1</sup>, G.A. Chudilova, DBS<sup>1</sup>, S.N. Pikturno<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kuban State Medical University

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University named after Patrice Lumumba

Contact person: Irina V. Nesterova, inesterova1@yandex.ru

*An increase in the number of chronic infectious and inflammatory diseases of the pelvic organs (pelvic inflammatory disease, PID), characterized by resistance to conventional therapy, is associated with impaired functioning of neutrophil granulocytes (NG).*

**Aim** – to evaluate the effect of hexapeptide (GP) on CD16<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>CD63<sup>-</sup>, CD16<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>CD63<sup>+</sup> neutrophil granulocytes subsets in the complex treatment of immunocompromised women with PID.

**Material and methods.** 122 immunocompromised women (20–40 years old) were examined during the exacerbation of PID (the study group before treatment – SG before treatment), who received treatment: traditional therapy (SG TT, n = 22), complex therapy, including traditional therapy and immunotherapy with a pharmaceutical drug, the main active substance of which is GP (SG TT + IT, n = 100). The comparison group (CP) consisted of 20 conditionally healthy women.

The content of CD16<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>CD63<sup>-</sup> and CD16<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>CD63<sup>+</sup> NG% subsets and receptor expression density were determined in peripheral blood by flow cytometry.

**Results.** The SG before treatment revealed a decrease in the main subset of CD16<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>CD63<sup>-</sup> NG ( $p < 0.05$ ) and an increase in the subset of CD16<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>CD63<sup>+</sup> NG ( $p > 0.05$ ) with high cytotoxic activity, which supports inflammation. In both subsets of NG, there is a negative transformation of the phenotype associated with impaired chemotaxis and adhesion (decrease in CD16 and CD62L) and increased degranulation (increase in CD63 in CD16<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>CD63<sup>+</sup> NG). In SG IT, the content of both subsets and the density of receptor expression remained at the level of SG before treatment, which indicates an incomplete recovery of NG against the background of relief of exacerbation of PID. In SG TT + IT, an increase in the number of CD16<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>CD63<sup>-</sup> NG and a decrease in a subset with high cytotoxic activity were revealed against the background of positive reprogramming of the negatively altered phenotype of NG subsets, which was accompanied by regression of symptoms of exacerbation of PID in a shorter time compared to SG TT and a decrease in the frequency of relapses in 90% of cases.

**Conclusion.** Complex therapy of immunocompromised women with exacerbation of PID, including the drug Imunofan®, the active substance of which is a synthetic thymic hexapeptide, demonstrated positive immunological and clinical effects. Positive remodelling of NG subpopulations was shown with achievement of faster and more persistent positive clinical efficacy against this background compared to the study group that received only conventional treatment of PID.

**Keywords:** chronic infectious and inflammatory diseases of the genital tract, immunocompromise, immunotherapy, hexapeptide, neutrophil granulocytes, phenotype



# ИМУНОФАН

## СОВРЕМЕННЫЙ ЭФФЕКТИВНЫЙ ИММУНОМОДУЛЯТОР

Восстанавливает нарушенные показатели  
клеточного и гуморального иммунитета

Сокращает гиперпродукцию провоспалительных цитокинов

Восстанавливает баланс  
окислительно-восстановительных реакций организма

Повышает генетическую стабильность клеток



📍 ООО НПП «БИОНОКС»: 111141, Москва,  
ул. 1-я Владимирская, д. 34, корп. 1, пом. VI, ком. 1-16

☎ Горячая линия 8 800 777 98 81    🌐 [www.imunofan.ru](http://www.imunofan.ru)

