

Эффективное применение глицирризиновой кислоты при вирусных инфекциях половых органов

А.В. Шуршалина,

д.м.н.

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова

Вирусные инфекции половых органов продолжают привлекать пристальное внимание исследователей и клиницистов вследствие роста заболеваемости, значительной контагиозности и потенциальной онкогенности.

Исследования последних лет показали, что вирусы способны поддерживать воспалительный процесс в зоне поражения с изменением структурно-функциональных характеристик ткани, вызывать изменения антигенной структуры инфицированных клеток, индуцируя появление аутоантител, могут быть индукторами неопластических трансформаций. Локальные изменения слизистых оболочек и кожи при вирусной инвазии проявляются появлением в ткани воспалительных инфильтратов, активацией клеток иммунной системы, изменением уровня цитокинов, факторов роста и протеолитических ферментов, активацией ангиогенеза, изменением экспрессии генов.

Корень солодки *Glycyrrhiza glabra* – одно из наиболее известных лекарств в мире, которое было известно еще шумерам и является классическим средством в китай-

ской и тибетской медицине. О нем в своих работах упоминал Гиппократ, Феофраст описывал его как «скифский корень с Азовского моря». В целом солодка используется в качестве лечебного средства более 5000 лет. В конце 70-х годов прошлого столетия впервые было показано, что вещество, выделенное из корня солодки, подавляет активность вирусов. Наиболее активным веществом солодкового корня можно назвать глицирризиновую кислоту, которая сходна по строению со стероидными гормонами, в частности с фенантреновой частью стероидов.

Препараты солодки обладают многосторонней биологической активностью и оказывают противовоспалительное, противовирусное и иммуномодулирующее действие. Противовоспалительное действие заключается в купировании воспалительных реакций, вызываемых гистамином, серотонином и брадикинином. Кислота ингибирует активность фосфолипазы А и образование простагландина Е2 в активированных макрофагах, ускоряет миграцию лейкоцитов в зону воспаления. При этом угнетается как экссудативная, так и пролиферативная фаза воспалительного процесса. Как показали исследования,

глицирризиновая кислота обладает также выраженным противовирусным действием. Первое исследование противовирусных свойств глицирризиновой кислоты было проведено в 1979 году, а в 90-е годы было установлено, что она прерывает репликацию вирусов на ранних стадиях за счет ингибирования киназы Р.

В ряде исследований было показано, что мутантные штаммы вирусов, резистентные к ацикловиру, сохраняют чувствительность к глицирризиновой кислоте. При взаимодействии кислоты с вирионами изменяются различные фазы вирусного цикла, что сопровождается необратимой инактивацией вирусных частиц, находящихся в свободном состоянии вне клеток; блокируется внедрение активных вирусных частиц внутрь клетки, нарушается способность вируса к индукции синтеза новых вирусных частиц.

Глицирризиновая кислота обладает также выраженным иммуномодулирующим действием. Показана способность глицирризиновой кислоты индуцировать образование ИФН и активировать неспецифические факторы клеточного иммунитета.

С целью исследования локального действия глицирризиновой кислоты (экстракт *Glycyrrhiza glabra*, препарат Эпиген-интим, «Chemipova») при вирусных инфекциях половых органов в исследование были включены 100 женщин в возрасте от 17 до 40 лет, наличие инфицирования у которых доказано путем детекции в половом тракте вирусной ДНК методом полимераз-

Терапия препаратом Эпиген-интим привела к повышению протективных свойств слизистой оболочки – выявлено повышение до контрольных значений уровня тканевых ингибиторов металлопротеиназ: уровень TIMP-1 достоверно повысился в I и II группах ($p < 0,05$ по отношению к исходным значениям).

ной цепной реакции.

Все пациентки были разделены на группы:

- I группа – 30 женщин с папилломавирусной инфекцией половых органов;
- II группа – 30 женщин с типичной формой генитального герпеса (легкой и средней степени тяжести);
- III группа – 30 женщин с цитомегаловирусной инфекцией половых органов;
- контрольная группа – 10 здоровых женщин репродуктивного возраста.

В исследовании с целью оценки механизма действия исследуемого препарата использовалась модель моноинфекции и монотерапии. В каждой группе пациенткам проводили местную терапию глицирризиновой кислотой (n = 20) или препаратом плацебо (n = 10) в течение 1 мес., препарат наносили ежедневно по 2-3 раза на слизистые оболочки половых органов путем распыления, при локализации поражений на шейке матки препарат применяли интравагинально с помощью специальной насадки. Назначение препарата или плацебо в группах проводили слепым методом. Во время исследования лечение другими противовирусными препаратами не проводилось. Клиническую эффективность терапии оценивали в ходе лечения, период последующего наблюдения составил 6 мес.

С целью оценки локального действия глицирризиновой кислоты (до лечения и сразу после его окончания) исследовали слизь цервикального канала на содержание провоспалительных Th1-цитокинов – IL-1 β , IL-6, TNF- α и IFN- γ , противовоспалительных Th2-цитокинов – IL-4, IL-10, а также матриксных металлопротеиназ MMP-1 и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ TIMP-1.

Слизь из цервикального канала брали универсальным зондом, встряхиванием на вортексе в течение 1 минуты, смывали в 1 мл фосфатно-солевого раствора. Далее центрифугировали в течение 3 мин. при 3000 об./мин. Надосадок немедленно замораживали и хра-

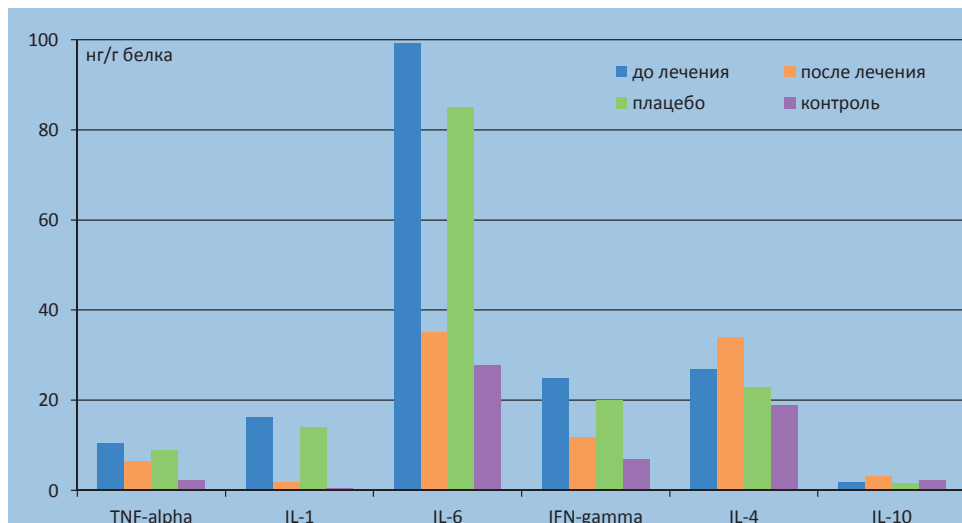


Рисунок 1. Динамика уровня цитокинов в цервикальном канале после применения глицирризиновой кислоты/плацебо при генитальном герпесе

нили до выполнения реакций при температуре 80°C. В образцах слизи из цервикального канала с помощью иммуноферментного анализа определяли содержание IL-1 β , IL-6, IL-10, IFN- γ , TNF- α , IL-4 («Цитокин», Россия), а также тканевых MMP-1 и TIMP-1 («Chemicon», США). Уровни факторов в цервикальной слизи нормировали по содержанию белка в пробах, который определяли колориметрическим методом с помощью бичинхониновой кислоты («Sigma», США).

Анализ динамики клинических симптомов инфекции после применения глицирризиновой кислоты свидетельствует о высокой клинической эффективности препарата. При типичной форме генитального герпеса на фоне лечения длительность и клиническая выраженность рецидивов герпеса по субъективной оценке больных значительно уменьшилась, что позитивно повлияло на качество жизни пациенток. По сравнению с плацебо на фоне применения глицирризиновой кислоты отмечалось быстрое купирование симптомов вульводирии (зуда, жжения, дискомфорта в области герпетических высыпаний вульвы и влагалища); более быстрое заживление поражений (в среднем на 2 \pm 0,78 дня по сравнению с плацебо); ускорение процессов эпителизации зон поражения;

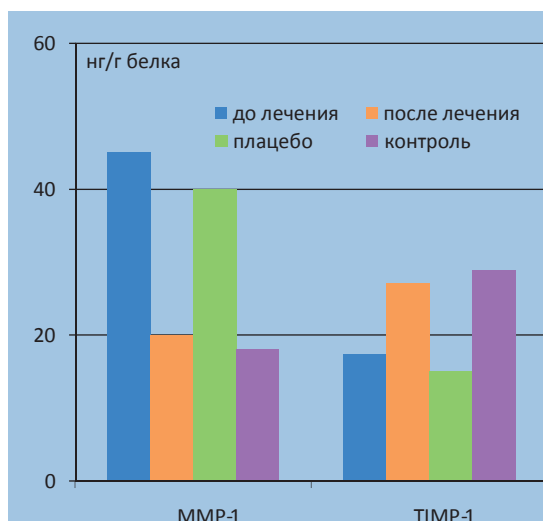


Рисунок 2. Динамика уровня MMP-1 и TIMP-1 в цервикальном канале после применения глицирризиновой кислоты/плацебо при генитальном герпесе

значительное сокращение зоны гиперемии вокруг герпетических элементов и реакции регионарных лимфатических узлов. Значительное снижение на фоне лечения местной воспалительной реакции, окружающей герпетические элементы, и ускорение процессов репарации ткани способствовало снижению риска присоединения вторичной бактериальной инфекции и развитию осложнений.

На фоне терапии глицирризи-



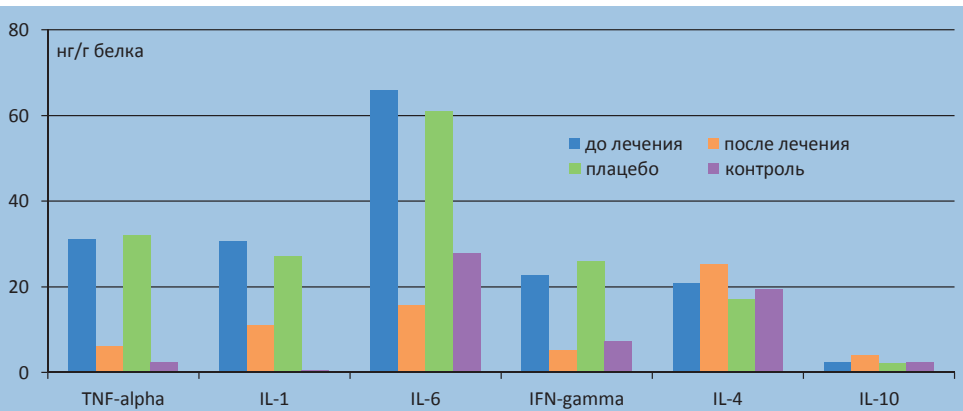


Рисунок 3. Динамика уровня цитокинов в цервикальном канале после применения глицирризиновой кислоты/плацебо при папилломавирусной инфекции

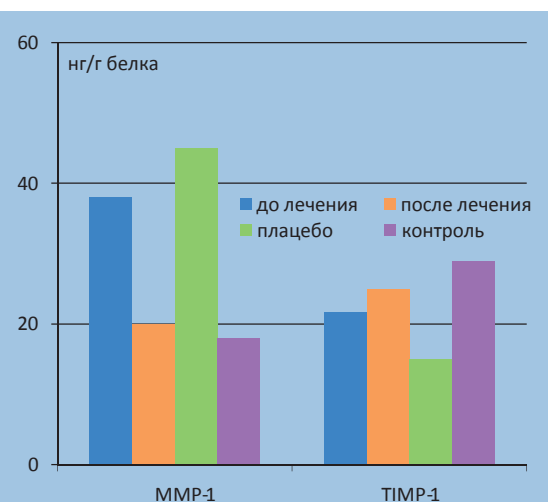


Рисунок 4. Динамика уровня MMP-1 и TIMP-1 в цервикальном канале после применения глицирризиновой кислоты/плацебо при папилломавирусной инфекции

вой кислотой у пациенток с экзофитными формами папилломавирусной инфекции гениталий отмечалось купирование симптомов стойкого дискомфорта, зуда и жжения в области наружных половых органов через 4-6 дней от начала применения препарата. При наличии небольших и множественных кондилом вульвы и влагалища отмечено значительное уменьшение экзофитных образований в размере и общей площади поражения. При цитомегаловирусной инфекции исходно только у 6 пациенток от-

мечались симптомы вульводинии, которые были быстро купированы на фоне терапии глицирризиновой кислотой.

Основной задачей исследования была оценка влияния глицирризиновой кислоты на локальные молекулярно-биологические процессы в половом тракте при вирусных инфекциях. При анализе содержания провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α и IFN- γ в цервикальном канале до лечения во всех группах было выявлено, что персистенция вирусной инфекции сопровождалась значительным увеличением уровня Th1-цитокинов, что отражало интенсивность воспалительных реакций в ткани и являлось важным маркером фазы активации вирусной инфекции. При всех типах вирусной инфекции локальные уровни Th1-цитокинов достоверно превышали контрольные значения:

- при генитальном герпесе в I группе уровень IL-1 β был повышен в 33,2 раза, IL-6 – в 3,5 раза, TNF- α – в 4,6 раза и IFN- γ – в 3,6 раза;
- при папилломавирусной инфекции во II группе уровень IL-1 β был повышен в 62,4 раза, IL-6 – в 2,4 раза, TNF- α – в 13,6 раза и IFN- γ – в 3 раза;
- при цитомегаловирусной инфекции в III группе уровень IL-1 β был повышен в 18,6 раза, IL-6 – в 1,3 раза, TNF- α – в 3,7 раза и IFN- γ – в 2,8 раз (во всех случаях $p < 0,05$ по отноше-

нию к контрольным значениям).

Уровни регуляторных противовоспалительных Th2-цитокинов IL-4 и IL-10 во всех группах до лечения были ниже контрольных значений, что свидетельствует об индуцированном вирусами угнетении системы противовоспалительной защиты ткани, однако эти изменения были достоверно не значимы – $p > 0,05$ (рисунки: 1, 3, 5).

При анализе системы тканевых протеолитических ферментов матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов как ключевых эффекторов тканевого ремоделирования и важных маркеров воспалительного процесса во всех группах выявлено повышение локальной активности MMP-1 (рисунки: 2, 4, 6).

После курса терапии глицирризиновой кислотой локальные уровни Th1-цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α и IFN- γ в цервикальном канале достоверно снизились до контрольных значений, при этом динамика изменений была особенно показательна в I группе пациенток с генитальным герпесом, где исходная интенсивность воспалительных реакций была максимальной (рисунки 1, 3 и 5).

Терапия глицирризиновой кислотой привела к усилению защитного потенциала слизистой оболочки – к активации противовоспалительных Th2-цитокинов, при этом уровни IL-4 и IL-10 повысились, в ряде случаев превысив контрольные значения. При применении плацебо уровни провоспалительных Th1-цитокинов и регуляторных Th2-цитокинов незначительно колебались за счет волнообразности самого вирусного инфекционного процесса, но достоверно не изменились ($p > 0,05$ во всех группах по сравнению с исходными значениями и контролем).

При анализе действия глицирризиновой кислоты на уровень тканевых матриксных металлопротеиназ выявлено достоверное снижение после лечения активности протеолитических ферментов до контрольных значений:

- в I группе уровень MMP-1 снизился в 2,25 раза ($p < 0,05$ по отношению к исходным значениям),
- во II группе – в 1,9 раза ($p < 0,05$



Эпиген Интим

иммуномодулятор с выраженным
противовирусным действием



НОВИНКА!
Эпиген интим
спрей 15 мл!



Доказанное иммуномодулирующее действие ^{1,2,3}

Усиливает индукцию Т-лимфоцитов, выработку собственного интерферона ³

Нормализует цитокиновый баланс при воспалении ^{1,2}

Выраженный противовирусный эффект ^{4,5,6,7}

Прерывает репликацию вирусов на ранних стадиях ^{4,5,7}

Эффективен в отношении устойчивых к ацикловиру штаммов ⁶

1. Г. Т. Сухих, А. В. Шуршалина, Л. В. Кречетова «Влияние препарата Эпиген на локальный иммунитет», ФГУ «НЦАИП им. ак. В. И. Кулакова Росмедтехнологий», 2008

2. В. Н. Прилепская, Г. Т. Сухих, СИ. и др. 2007г.

3. Abe N, Ebina T, Ishida N: Interferon induction by Glycyrrhizic acid in mice; Microbiol. Immunol. 26. 535-539. 1982

4. Ohtsuki K, Iahida H.: Inhibitory effect of glycyrrhizin on polypeptide phosphorylation by polypeptide-dependent protein kinase (Kinase P) in vitro. Biochem.Biol. Res. Commun., 1988, 157, 597-604.

5. Pompei R, Marshall MA: Effect of Glycyrrhizic acid on Herpes simplex virus type I glycoprotein synthesis: University of Cagliari, Italy. IG-MOD. 83/2,1985

6. Pompei R: Antiviral activity of Glycyrrhizic acid: Experience 36/3, 1980

7. Pompei R, Flore O, Marshall M.A: Glycyrrhizic acid inhibits virus growth and inactivates virus particles. Nature 281. 689-690. 1979

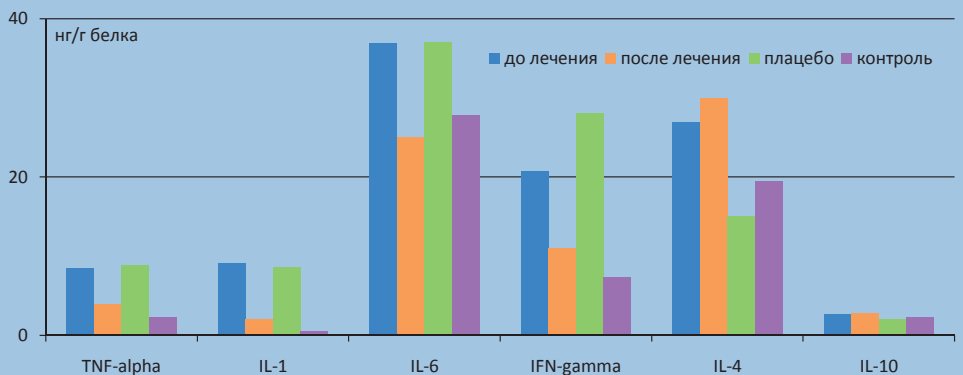


Рисунок 5. Динамика уровня цитокинов в цервикальном канале после применения глицирризиновой кислоты/плацебо при цитомегаловирусной инфекции

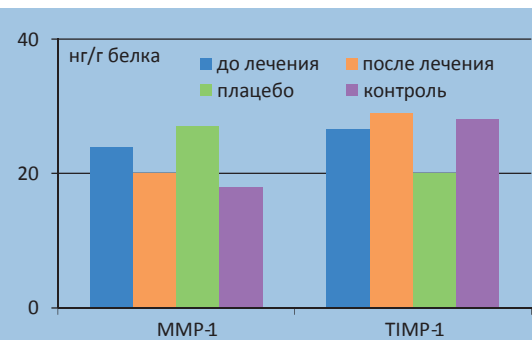


Рисунок 6. Динамика уровня MMP-1 и TIMP-1 в цервикальном канале после применения глицирризиновой кислоты/плацебо при цитомегаловирусной инфекции

по отношению к исходным значениям),

- в III группе – уровень MMP-1 снизился незначительно ($p > 0,05$).

Терапия препаратом привела к повышению протективных свойств слизистой оболочки – выявлено повышение до контрольных значений уровня тканевых ингибиторов металлопротеиназ: уровень TIMP-1 достоверно повысился в I и II группах ($p < 0,05$ по отношению к исходным значениям).

На фоне применения плацебо во всех группах отмечено дальнейшее прогрессирование нарушений в системе MMP-1/TIMP-1 с активацией матриксных металлопротеиназ и снижением содержания тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Хроническая персистенция вирусных агентов в слизистых оболочках приводит к нарушению медиаторных взаимодействий, из-

менению ангиоархитектоники ткани, активации факторов роста, которые, в свою очередь, активируют процессы пролиферации клеток и ангиогенез. При нарушении медиаторных взаимодействий и клеточного ансамбля иммунный барьер слизистых оболочек и кожи неполноценен, что приводит к активации условно-патогенной флоры, присоединению вторичной инфекции и в конечном итоге к усилению воспалительного процесса.

Применение глицирризиновой кислоты при вирусной инвазии привело к нормализации локального соотношения цитокинов Th1 и Th2 типов: уровни ключевых провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, TNF- α и IFN- γ снизились до контрольных значений, уровни противовоспалительных цитокинов IL-4, IL-10 повысились, что доказывает выраженный противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект препарата. Одновременно было выявлено нормализующее влияние глицирризиновой кислоты на систему матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов со снижением патологического литического потенциала инфекционных агентов. Таким образом, показано антидеструктивное и протективное действие препарата.

В целом глицирризиновая кислота может быть успешно использована в комплексной терапии вирусных инфекций гениталий. Применение препарата разрешено в период беременности и кормления грудью.

Литература

1. Марченко Л.А. Генитальная герпетическая инфекция у женщин (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. док. мед. наук. М., 1997: С. 41.
2. Пальцев М.А. Цитокины и их роль в межклеточных взаимодействиях // Архив патологии. 1996; № 6: С. 3-7.
3. Шубич М.Г. Медиаторные аспекты воспалительного процесса // Архив патологии. 1997; №2: С. 3-8.
4. Carr D.J., Tomanek L. Herpes simplex virus and the chemokines that mediate the inflammation // Curr Top Microbiol Immunol. 2006; Vol. 303: 47-65.
5. Center for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease treatment guidelines 2006. MMWR 2006; 55 (No. RR-11).
6. Gill S.E., Parks W.C. Metalloproteinases and their inhibitors: regulators of wound healing // Int J Biochem Cell Biol, 2008. – №40 Vol 6-7. – p. 1334-1347.
7. Gordon J.D., Speroff L. Handbook for Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility // PA.: Lippincott Williams &Wilkins. 2002; 515.
8. Kim K.W., Romero R., Park H.S. A rapid metalloproteinase-8 bedside test for the detection of intraamniotic inflammation in women with preterm premature rupture of membranes // Am J Obstet Gynecol. 2007; №197, Vol. 3: 292.
9. Le N.T., Xue M. The dual personalities of matrix metalloproteinases in inflammation // Front Biosci. 2007; №1, Vol. 12: 1475-1487.
10. Lee S., Zheng M., Kim B. Role of matrix metalloproteinase-9 in angiogenesis caused by infection with herpes simplex virus // J Clin Invest. 2002; №110, Vol. 8: 1105-1111.
11. Manicone A.M., McGuire J.K. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation // Semin Cell Biol. 2008; №19, Vol. 1: 34-41.
12. Reynolds J.J. Collagenases and tissue inhibitors of metalloproteinases: a functional balance in tissue degradation // Oral Dis. 1996; №2 Vol. 1: 70-76.
13. Saalbach A., Arnhold J., Lessig J. Human Thy-1 induced secretion of matrix metalloproteinase-9 and CXCL8 from human neutrophils // Eur J Immunol. 2008; №38, Vol. 5: 1391-1403.
14. Stamenkovic I. Extracellular matrix remodeling: the role of matrix metalloproteinases // J Pathol. 2003; Vol. 4: 448-464.
15. Straat K., de Klark R., Gredmark S. Infection of human cytomegalovirus alters the MMP-9/TIMP-1 balance in human macrophages // J Virol. 2008; Vol. 22.
16. Van Lint P., Libert C. Chemokines and cytokines processing by matrix metalloproteinases and its effect on leukocyte migration and inflammation // J Leukoc Biol. 2007; №82, Vol. 6: 135-1381.
17. Wuest T.R., Carr D.J. The role of chemokines during herpes simplex virus infection // Front Biosci. 2008; №1, Vol. 13: 4862-4872.
18. Yang Y.N., Bauer D., Li H.P. Expression of matrix metalloproteinases in experimental herpes simplex virus keratitis // Zhonghua Yan Ke Za Zhi. 2004; №40 (6): 395-399.