

# Противовирусный иммунитет репродуктивного тракта: от изучения системы до коррекции работы

Профессор А.Е. Шульженко, Р.В. Щубелко, к.м.н. И.Н. Зуйкова

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Слизистая оболочка женских половых путей является воротами для проникновения микроорганизмов: вирусов, бактерий и грибов. На всем протяжении женского репродуктивного тракта присутствует сложная сеть иммунных факторов, обеспечивающих, с одной стороны, обработку, нейтрализацию и элиминацию патогенных агентов, с другой — толерантность к комменсальной микрофлоре. Наличие эпителиального барьера, слизи, определенного значения pH, а также клеток врожденного иммунного ответа и секретируемых ими биологически активных веществ обеспечивает первую линию защиты урогенитальных слизистых оболочек, которая позволяет снизить риск инфицирования патогенами, локализовать воспаление, предотвращая генерализацию инфекционного процесса. В дальнейшем активированные факторы врожденного иммунитета индуцируют реакции адаптивного иммунного ответа, реализуемые посредством клеточных и гуморальных компонентов. Адаптивный иммунитет обеспечивает специфическую протекцию женского репродуктивного тракта. Врожденный и адаптивный иммунный ответ работает одновременно, каскадно и комплексно, формируя несколько уровней защиты от патогенов. Целостность эпителиальных барьеров, физические свойства слизи, уровень pH, функционирование клеточных и гуморальных факторов врожденного и адаптивного иммунного ответа обеспечиваются половыми гормонами, факторами роста и комменсальной микрофлорой.

**Ключевые слова:** слизистые оболочки урогенитального тракта, вирусы, инфицированные клетки, иммунитет, лимфоциты, NK-клетки, макрофаги, активированная глицирризиновая кислота, Эпиген интим.

**Для цитирования:** Шульженко А.Е., Щубелко Р.В., Зуйкова И.Н. Противовирусный иммунитет репродуктивного тракта: от изучения системы до коррекции работы. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;1(\*):1–7.

## ABSTRACT

Reproductive tract anti-viral immunity: from the system study to work correction

A.E. Shulzhenko, R.V. Shchubelko, I.N. Zuykova

National Research Center — Institute of Immunology, Federal Medical-Biological Agency, Moscow

The mucous membrane of the female genital tract is the gateway for the microorganisms' penetration of viral, bacterial and fungal origin. Throughout the female reproductive tract is a complex network of immune factors that provide on the one hand the processing, neutralization and elimination of pathogenic agents, on the other — tolerance to commensal microflora. The presence of an epithelial barrier, mucus, a certain pH, as well as cells of the innate immune response and biologically active substances secreted by them, provides the first protection line of urogenital mucous membranes, which allows to reduce the infection risk with pathogens, localize inflammation, preventing the infectious process generalization. In the future, innate immunity activated factors induce the adaptive immune response reactions development, also realized through cellular and humoral components. Acquired immunity provides specific protection of the female reproductive tract. Innate and acquired immune responses work simultaneously, integrated and in cascade, forming multiple levels of protection against pathogenic agents. Epithelial barriers integrity, mucus physical properties, pH level, functioning regulation of cellular and humoral factors in innate and acquired immune response is provided by sex hormones, growth factors and commensal microflora.

**Keywords:** urogenital tract mucous membranes, viruses, infected cells, immunity, lymphocytes, NK-cells, macrophages, activated glycyrrhizic acid, Epigen intim.

**For citation:** Shulzhenko A.E., Shchubelko R.V., Zuykova I.N. Reproductive tract anti-viral immunity: from the system study to work correction. RMJ. Medical Review. 2019;1(\*):1–7.

## ВВЕДЕНИЕ

Поражение урогенитального тракта человека вызывают несколько видов вирусов: вирусы герпеса человека, папилломавирус, цитомегаловирус, вирус контагиозного моллюска. Иногда урогенитальный тракт служит входящими воротами для другой вирусной инфекции (вируса иммунодефицита человека, вируса гепатита В).

Вирусы представляют собой уникальные микроорганизмы, которые состоят из генетического материала (нуклеиновой кислоты) и нескольких белков-ферментов. Они покрыты защитной белковой оболочкой — капсидом, кото-

рый, с одной стороны, осуществляет защиту нуклеопротеина, с другой — помогает коммуницировать вирусу с клетками организма-хозяина.

Путь вируса в здоровую клетку человека проходит в несколько этапов: прикрепление к мембране клетки, проникновение вирусного содержимого в цитоплазму, биосинтез вирусного генетического материала и встраивание его в геном клетки человека. В дальнейшем происходит синтез вирусных белков, которые попадают в цитоплазму и далее через эндоплазматический ретикулум встраиваются в молекулы главного комплекса гистосовместимости

(major histocompatibility complex, МНС), в составе которого экспрессируются на мембране клетки-хозяина. При экспрессии всех необходимых белков происходит формирование и отделение зрелого вириона.

Так как чаще всего патогены попадают в организм человека через слизистые оболочки, именно на них развиваются первичные иммунологические реакции. Лимфоидные ткани слизистых оболочек разных отделов имеют свои особенности, отвечающие потребностям их анатомического расположения. На ранних этапах инфицирования реакция слизистых оболочек опосредуется через факторы врожденного иммунитета. Эффективный иммунный ответ слизистых оболочек позволяет ограничить патологический процесс в месте внедрения патогена. При недостаточности местного иммунитета инфекционные агенты проникают в подслизистый слой, затем в кровь и лимфу. С током лимфы патогены попадают в регионарные лимфатические узлы, где происходит инициация адаптивного иммунитета. Недостаточная эффективность иммунных реакций на этом уровне приводит к распространению инфекционного процесса и активации системного иммунитета [1].

## СИСТЕМНАЯ ИММУННАЯ ПРОТИВОВИРУСНАЯ ЗАЩИТА

Чаще всего вирусы разрушают инфицированные клетки, нарушая целостность их мембраны. Фрагменты погибших инфицированных клеток захватываются клетками врожденного иммунитета — макрофагами и дендритными клетками (ДК). Активация факторов врожденного иммунитета зависит от эффективного распознавания генетического материала вируса патогенраспознающими рецепторами (pathogen recognition receptors, PRR), расположенными внутриклеточно. После распознавания формируется сигнал о попадании в организм чужеродных патогенных микроорганизмов, что приводит к запуску синтеза интерферонов (ИНФ) типа I ( $\alpha$  и  $\beta$ ). ИНФ- $\alpha$  и ИНФ- $\beta$  обеспечивают противовирусную защиту, воздействуя непосредственно на генетический материал вирионов, предупреждая их репликацию.

*Особенно интенсивно провоспалительные сигналы реализуются в макрофагах, которые обеспечивают развитие местной защитной реакции и характерных клинических симптомов воспаления.*

Кроме того, на поверхности инфицированной клетки экспрессируются стрессорные белки (MICA, MICB, ULBP), которые сообщают о нарушении ее физиологического состояния (клеточный стресс) и распознаются NKT-клетками (natural killers T cells — естественные киллеры Т-клетки). Активированные NKT-клетки начинают синтезировать ИНФ- $\gamma$ .

Эти же сигналы распознаются естественными киллерами (natural killers, NK), которые активируются в отсутствие экспрессии молекул МНС класса I на инфицированных клетках. Еще одним фактором активации NK-клеток является ИНФ- $\gamma$ , секретируемый NKT-клетками. NK-клетки выполняют неспецифический прямой цитоллиз клеток-мишеней.

Фрагменты разрушенных вирусом клеток, захваченные миелоидными ДК, подвергаются внутриклеточной переработке (процессингу), в результате чего вирусные компоненты встраиваются в состав молекул МНС-I и МНС-II и транспортируются на поверхность ДК. Таким образом ДК презентуют вирусные антигены Т-лимфоцитам, что запускает адаптивный иммунный ответ на эти патогены [1].

*При первичном инфицировании адаптивный иммунный ответ развивается в регионарных лимфатических узлах, что клинически проявляется лимфоаденопатией.*

CD4<sup>+</sup> Т-клетки (Т-helper, Th), распознавшие антиген, активируются и дифференцируются в Th1- и Th2-клетки. Th1-клетки секретируют цитокины, которые активируют CD8<sup>+</sup> Т-клетки, NK-клетки и макрофаги, что обеспечивает неспецифический лизис клеток-мишеней. Th2-клетки индуцируют гуморальный иммунный ответ, стимулируя В-лимфоциты напрямую и с помощью секретируемых ими цитокинов.

В-лимфоциты распознают белки вирусного капсида, либо в составе свободных вирионов, либо в обломках разрушенных вирусом клеток. Активированные В-лимфоциты пролиферируют и дифференцируются в плазматические клетки, секретирующие противовирусные (нейтрализующие) антитела. Данные антитела распознают внеклеточно расположенные вирусные частицы, связывают их (нейтрализуют), предотвращают дальнейшие контакты вируса со здоровыми клетками и способствуют фагоцитозу.

Таким образом, в результате первичного иммунного ответа формируются В- и Т-лимфоциты памяти, специфичные к определенным вирусам.

При повторном попадании этих же вирусов в организм В- и Т-лимфоциты памяти активируются, что ускоряет формирование адаптивного иммунного ответа, который может развиваться в области внедрения вирусного патогена. При этом усиливаются формирование цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) из клона CD8<sup>+</sup> Т-клеток и секреция противовирусных антител. Из-за усиленной выработки ИНФ- $\gamma$  происходит активация NK-клеток.

*В результате существенно повышается быстрая и эффективность противовирусной защиты, за счет чего клинические проявления рецидива инфекции менее выражены и непродолжительны [1, 2].*

## МЕСТНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ: КАК СТРОИТСЯ ЗАЩИТА?

Первой линией защиты урогенитального тракта является механический барьер, представленный разными типами эпителия и слизью. Верхний отдел женского урогенитального тракта состоит из эндометрия, шейки матки и фаллопиевых труб, выстланных однослойным цилиндрическим эпителием, с плотными соединениями между ними. Нижний отдел тракта включает эктоцервикс и влагалище, выстлан-

ные неороговевающим многослойным плоским эпителием. Наружный слой плоского эпителия эффективно защищает нижележащие слои от микротравм. Целостность эпителиального барьера репродуктивного тракта напрямую зависит от гормонального фона (уровня эстрадиола) и сбалансированности нейроэндокринной системы (выработка ростовых факторов, цитокинов стромальными клетками) [3, 4].

Эпителий влагалища и матки формирует не только физический барьер, но и экспрессирует на своей поверхности распознающие рецепторы PRR, преимущественно TLR1–10, а также рецептор NOD (nucleotide oligomerization domain). TLRs 7–9 конститутивно экспрессируются в фаллопиевых трубах, эндометрии матки, шейке матки и эктоцервиксе, тогда как экспрессия TLR10 ограничена фаллопиевыми трубами. Рецепторы NOD1 и NOD2 обнаруживаются во всех тканях женского урогенитального тракта [5].

Защиту вагинальных и цервикальных клеток от прямого контакта с патогеном обеспечивает также слизистый слой. Слизь состоит из муцинов, образующих очень густой гель, который служит физическим барьером для патогенов. В состав слизи также входит водная фаза, содержащая иммуноглобулины и антимикробные молекулы, предотвращающие инфицирование слизистой влагалища.

Очень важным защитным компонентом цервикагинальной слизи является рН (нормальное значение рН 4–5). Нормальный уровень рН поддерживается местной комменсальной микрофлорой, продуцирующей молочную кислоту и перекись водорода, которые обладают микробицидной активностью. Основным представителем комменсальной микрофлоры влагалища — *Lactobacillus* [6].

*Состояние нормоценоза с преобладанием лактобактерий над факультативной и облигатной анаэробной флорой служит хорошей защитой от инфицирования клеток влагалища вирусными патогенами. Наличие же выраженных нарушений в биоценозе репродуктивного тракта со снижением количества лактобактерий свидетельствует о нарушении местного иммунного ответа и способствует проникновению и развитию вирусной инфекции (герпесвирусной, папилломавирусной). В первую очередь у таких пациенток следует восстановить баланс микрофлоры репродуктивного тракта.*

#### **Антимикробные пептиды: важные белки врожденного иммунитета**

В состав секрета женского репродуктивного тракта входит ряд эндогенных антимикробных пептидов (АМП), которые секретируются нейтрофилами, эпителиальными клетками, ДК, макрофагами и НК-клетками. АМП представлены  $\alpha$ - и  $\beta$ -дефензинами (их экспрессия наиболее выражена в нижних отделах половых путей, включая влагалище), ингибиторами протеаз, в т. ч. ингибиторами сериновой протеазы (серпинами), ингибиторами секреторной протеазы лейкоцитов (secretory leukocyte peptidase inhibitor, SLPI), а также белком 4 эпидидимиса человека,

цистатинами, элафинами, лизоцимом, лактоферрином и кателицидином [7]. Все АМП оказывают прямое или косвенное разрушительное действие на бактерии, вирусы, грибы, паразитов. Кроме того, АМП могут разрушать клетки-мишени посредством модулирования рН и градиента ионной концентрации, а также обладать хемотаксической активностью. Все это способствует развитию врожденного и специфического иммунного ответа на слизистой женского репродуктивного тракта.

АМП присутствуют на слизистых постоянно или синтезируются эпителиальными и иммунными клетками после антигенной стимуляции. Концентрация АМП в женских репродуктивных путях напрямую связана с колебаниями гормонов в период менструального цикла. Во время овуляции (13-й день), после стимуляции эстрадиола наблюдается снижение уровня SLPI,  $\beta$ - и  $\alpha$ -дефензинов и лактоферрина в цервикагинальной жидкости, этот эффект продолжается в течение 7–10 дней [8].

*Подавление продукции АМП во время нормального менструального цикла приводит к повышению риска инфицирования инфекциями, передаваемыми половым путем, особенно ВИЧ. Кроме того, в этот период возможна активация условно-патогенной флоры, хронических латентных инфекций (папилломавирусной, герпесвирусной) у пациенток с местными нарушениями иммунной защиты, что требует проведения коррекции этих нарушений.*

#### **Макрофаги, моноциты, нейтрофилы: местные «дворники» слизистой оболочки**

Важную роль в противоинфекционной защите урогенитального тракта играют клетки макрофагально-моноцитарного ряда. Макрофаги составляют приблизительно 10% от общего числа лейкоцитов, присутствующих в репродуктивном тракте женщины, при этом максимальная их концентрация отмечается в строме эндометрия и соединительной ткани миометрия. Активность макрофагов в ткани эндометрия регулируется уровнем эстрадиола и прогестерона, при этом максимальное количество макрофагов в эндометрии регистрируется в предменструальном периоде. Концентрация макрофагов в эпителиально-слизистых слоях влагалища остается стабильной в течение всего менструального цикла. Вагинальные макрофаги отличаются по фенотипу от макрофагов других слизистых, они экспрессируют больше рецепторов CD4, а также корцепторов CCR5 и CXCR4, чем макрофаги слизистых других регионов. При антигенной активации деятельность макрофагов модулируется цитокинами, в частности ИНФ и фактором некроза опухоли (ФНО). Кроме того, под воздействием микроорганизмов макрофаги сами секретируют провоспалительные цитокины и NO, которые играют важную роль в первичной защите от патогенов [9].

Концентрация нейтрофильных лейкоцитов в репродуктивном тракте повышается по мере продвижения от слизистой влагалища до маточных труб. Количество нейтрофилов напрямую зависит от фазы менструального

цикла. Во время менструации в эндометрии под действием ИЛ-8 резко увеличивается концентрация нейтрофилов, осуществляющих две основные функции: во-первых, разрушение ткани эндометрия под действием активированных матриксных металлопротеиназ, во-вторых, повышение защитной функции естественного иммунного ответа. Нейтрофилы экспрессируют TLRs 1–9 и обеспечивают фагоцитоз патогенов, продуцируют окислительные радикалы и секретируют АМП (ингибиторы протеазы,  $\alpha$ -дефензины), фосфолипазы и цитокины [10].

#### «СМЕРТЕЛЬНЫЕ» ДЛЯ ПАТОГЕНОВ КЛЕТКИ

Популяция NK-клеток в эндометрии составляет приблизительно 70% мукозальных лимфоцитов. NK-клетки женского репродуктивного тракта в отличие от NK-клеток периферической крови экспрессируют маркер CD9<sup>+</sup>, в эндоцервиксе и эндометрии, экспрессируют молекулы CD69<sup>+</sup> и CD94<sup>+</sup>, являющиеся лектиновыми рецепторами. Количество естественных киллеров варьирует в эндометрии во время менструального цикла, составляя приблизительно 70% лейкоцитов в секреторную фазу. В других отделах репродуктивного тракта число NK-клеток не зависит от фазы цикла и составляет около 10–30% лейкоцитов. Меньше всего NK-клеток обнаружено в маточных трубах [11]. NK-клетки участвуют в различных процессах репродуктивного тракта, включая имплантацию и беременность, обладают цитотоксической активностью. Для реализации цитотоксической реакции NK-клеткам не требуется распознавать специфические антигены. Основная функция рецептора CD16<sup>+</sup>, который экспрессируется на 75% NK-клеток, является распознавание Fc-части иммуноглобулинов IgG<sub>3</sub> и IgG<sub>1</sub>, с помощью которых распознаются клетки, опсонизированные этими антителами. NK-клетки, которые осуществляют этот тип цитолиза, называемый антителозависимым клеточным цитолизом, обозначаются как K-клетки. Оба типа клеток-киллеров (NK-клетки и K-клетки) активно участвуют в реакциях первичного иммунного ответа.

Активация NK-клеток обусловлена первичным инфицированием и секрецией макрофагами ИНФ- $\alpha$ , ИНФ- $\beta$  и ИЛ-12, которые способны 100-кратно увеличить активность NK-клеток. Другой активационный стимул для этих клеток возникает уже при их взаимодействии с клетками-мишенями.

NK-клетки репродуктивного тракта продуцируют провоспалительные цитокины — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, ИЛ-10, ИЛ-8, ИНФ, тем самым способствуя воспалительному ответу, индуцируя активацию макрофагов и пролиферацию ЦТЛ [12].

#### ИНТЕРФЕРОНЫ: «ВСТРОЕННАЯ» СИСТЕМА ПРОТИВОВИРУСНОЙ ЗАЩИТЫ

Важными участниками противовирусной иммунной защиты женского репродуктивного тракта являются ИНФ, которые относятся к цитокинам и обладают противовирусной, иммуномодулирующей и противоопухолевой активностью. ИНФ — это белки межклеточного взаимодействия, они относятся как к системному, так и к местному уровню иммунитета. Известно около 20 разновидностей ИНФ, объединенных в три типа: I, II и III и три вида: альфа-, бета- и гамма-интерфероны. ИНФ I типа обладают огромным диапазоном биологических эффектов, в частности противовирусным и антипролиферативным действием. ИНФ II типа представлены только одним видом белков — ИНФ- $\gamma$ , кото-

рый участвует во всех реакциях, опосредованных макрофагами и нейтрофилами, способствует взаимодействию между лимфоидными и нелимфоидными клетками за счет стимуляции экспрессии молекул МНС на клетках, содействует эффективному уничтожению внутриклеточных микроорганизмов, в т. ч. вирусов [13].

Синтез ИНФ происходит под влиянием различных индукторов, запускающих цепную реакцию в ответ на сигнал патогенности. ИНФ выделяются в межклеточное пространство, где связываются с рецепторами соседних неинфицированных клеток. Синтез ИНФ коррелирует с репликацией вируса.

#### СПЕЦИФИЧЕСКИЙ АДАПТИВНЫЙ ОТВЕТ РЕПРОДУКТИВНОГО ТРАКТА

Адаптивный иммунный ответ является специфической иммунной реакцией, развивающейся в результате презентации антигена антигенпрезентирующими клетками [14]. В репродуктивном тракте женщин обнаружено достаточное количество клеток, способных представить антигены в комплексе МНС. Все разновидности T-клеток, сформировавшихся в регионарном лимфатическом узле, покидают его с эфферентной лимфой и поступают в общий кровоток. Дальнейшее распределение эффекторных T-лимфоцитов определяется экспрессией ими молекул адгезии и хемотических рецепторов. Эти клетки способны мигрировать в лимфоидные ткани, ассоциированные со слизистыми оболочками, из которых происходят индуцировавшие их ДК (в нашем случае в слизистые уrogenитального тракта).

Специфический клеточный ответ уrogenитальных слизистых оболочек формируется по Th1 (клеточному), Th2 (гуморальному), T-регулирующему и Th-17 пути.

Th1-клеточный иммунный ответ направлен на разрушение внутриклеточных патогенов и опосредуется главным образом CD8<sup>+</sup> T-лимфоцитами. T-лимфоциты расположены в строме влагалища, шейки матки и матки под эпителиальным слоем, а также рассеяны между эпителиальными клетками, где они известны как интраэпителиальные лимфоциты (ИЭЛ). Характерные для слизистой оболочки матки лимфоидные скопления состоят преимущественно из CD8<sup>+</sup> T-клеток, которые окружают центральное B-клеточное ядро, и инкапсулированы макрофагами. Лимфоидные скопления образуются в течение пролиферативной фазы и достигают своего максимума в секреторную фазу менструального цикла [15]. Отсутствие лимфоидных скоплений у женщин в постменопаузальный период является еще одним доказательством тесной связи иммунной и нейроэндокринной систем (эстрадиол, прогестерон).

Предполагается, что образование лимфоцитарных скоплений оказывает супрессорное влияние на клеточный иммунитет матки в секреторную фазу цикла, когда овуляция и имплантация эмбриона наиболее вероятны. В период пролиферативной фазы наблюдается увеличение доли CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Fox p3<sup>+</sup>-регуляторных T-лимфоцитов в слизистой оболочке матки [16]. Это совпадает со снижением цитолитической активности CD8<sup>+</sup> лимфоцитов после периода овуляции. Кроме того, в ткани матки присутствует уникальный подкласс ИЭЛ —  $\gamma\delta$ T-клетки, которые подавляют материнскую иммунную реакцию на эмбрион через продукцию трансформирующего фактора роста- $\beta$  (ТФР- $\beta$ ). Эти  $\gamma\delta$ T-клетки предположительно связывают развитие врожденной и адаптивной иммунной реакции, активируя Th1 путем секреции ИНФ [17].

В присутствии провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, регуляторные Т-клетки дифференцируются в Th-17, которые принимают участие в реакциях воспаления. Th17-лимфоциты активируют миграцию нейтрофилов в слизистые оболочки половых путей.

Гуморальный иммунный ответ характеризуется выработкой антител, которые взаимодействуют со свободным или связанным с клеткой антигеном и нейтрализуют биологическую активность патогена. Нейтрализация патогена антителами препятствует его прикреплению к клетке и проникновению внутрь (эффект усиливается в присутствии комплемента). С помощью антител происходит опсонизация микроорганизма, что способствует его фагоцитозу. На слизистой гениталий экспрессируются IgG- и IgA-секреторные (sIgA) иммуноглобулины. При этом уровень IgG в 2–6 раз выше, чем уровень sIgA в цервикальной слизи и цервиковагинальной жидкости. Соотношение иммуноглобулинов в секрете матки неизвестно в связи с низким уровнем их базовой секреции в течение менструального цикла. Однако в эндоцервиксе, согласно данным исследований, уровень sIgA выше, чем IgG [18, 19]. В отличие от IgA, который транспортируется из ткани в просвет против градиента концентрации, IgG поступает по градиенту из крови в просвет ткани под действием эстрадиола. Секретция IgA-антител контролируется гормонами в течение менструального цикла, их местная продукция опосредована антигенной стимуляцией.



## ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОК: КАК НАЛАДИТЬ ПРОТИВОВИРУСНУЮ ЗАЩИТУ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА?

Одной из главных причин хронического течения инфекционных заболеваний урогенитального тракта, вызываемых условно-патогенными микробами и латентными вирусными инфекциями, является снижение локальной иммунологической резистентности слизистой оболочки, что позволяет маловирулентным возбудителям проявить свои патогенные свойства. Применение системных и местных антибактериальных препаратов, как правило, приводит к временному улучшению состояния, но в дальнейшем усугубляет нарушение биоценоза. Поэтому без коррекции местного иммунного ответа с помощью соответствующих локальных лекарственных средств справиться с хроническим течением воспалительного процесса слизистой оболочки достаточно сложно.

Широкое применение в комплексной терапии вирусных инфекций и нарушений биоценоза женских половых путей нашел лечебно-профилактический спрей на основе активированной глицирризиновой кислоты (АГК), получаемой путем экстракции из растительного сырья (корня солодки). АГК угнетает воспаление путем торможения выброса кининов и синтеза простагландинов в области воспаления, уменьшает зуд, способствует заживлению тканей, а также оказывает неспецифический иммуномодулирующий эффект в отношении мукозального иммунитета, активирует Т-лимфоциты, снижает концентрацию IgG и повышает концентрацию IgA и IgM, индуцирует интерферонотенез. Кроме того, АГК воздействует на генетический материал вирусов герпес-группы и папилломы человека, обрывает их репликацию и предотвращает пенетрацию вируса в клетку. При этом АГК инактивирует вирусы в концентрациях, не оказывающих разрушающее действие на здоровые клетки. АГК активна в отношении как немутантных,

**СПРЕЙ для наружного и местного применения 0,1%**

**Действующее вещество – глицирризиновая кислота активированная**

**Форма выпуска: флаконы 60 мл и 15 мл**



**Обладает активностью в отношении вируса папилломы человека, герпесвируса 1 и 2 типа, цитомегаловируса**



**Разрешен к применению на всех сроках беременности и лактации**



**Укомплектован специальной вагинальной насадкой для равномерного орошения влагалища и шейки матки**

## Спрей Эпиген Интим –

местное средство с прямым противовирусным, противовоспалительным и регенерирующим эффектом

Произведено по заказу «Хемигруп Франс С.А.», Франция для ООО «Инвар», Россия

[www.epigen.ru](http://www.epigen.ru)

[www.invar.ru](http://www.invar.ru)

так и мутантных штаммов герпесвирусов, в т. ч. нечувствительных к ацикловиру [20].

Препарат на основе АГК применяется наружно или интравагинально в зависимости от области поражения, действующее вещество всасывается в очагах поражения, очень медленно всасывается и попадает в системный кровоток в следовых количествах.

Иммуномодулирующее местное и противовирусное влияние АГК показано А.В. Шуршалиной и соавт. (2009) [21]. Так, у женщин с папилломавирусной, цитомегаловирусной инфекцией и генитальным герпесом локальный иммунный ответ характеризуется повышением уровня провоспалительных Th1-цитокинов с одновременным снижением уровня регуляторных противовоспалительных Th2-цитокинов. Применение АГК в виде спрея в соответствии с инструкцией (препарат наносили ежедневно по 2–3 раза на слизистую оболочку половых органов в течение 1 мес.) привело к нормализации соотношения цитокинов Th1 и Th2 в слизи цервикального канала, уровни ключевых провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\gamma$ , ИНФ- $\alpha$ ) снизились до контрольных значений, выросла концентрация противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10). Это свидетельствует о выраженном противовоспалительном и иммуномодулирующем эффекте препарата. Кроме того, авторами установлено повышение локальной активности матриксных металлопротеиназ ММР-1 и снижение их тканевых ингибиторов при вирусной инфекции, что выступало важным маркером воспалительного процесса у всех пациенток. Влияние АГК на ММР и их ингибиторы нормализовало эту систему и уменьшило патогенный литический потенциал вирусных инфекций.

Противовоспалительное действие препарата АГК показано другими авторами при лечении пациенток с вульвовагинитами и/или цервицитами неспецифической этиологии (М.Р. Рахматулина, Н.В. Большенко, Е.В. Липова). Результаты этого исследования продемонстрировали высокую противовоспалительную активность препарата в виде снижения частоты регистрации симптомов воспалительной реакции мочевого тракта: гиперемии, отека и кровоточивости кожных покровов и слизистых оболочек половых органов, уменьшения патологических выделений, нормализации показателей лейкоцитарной реакции во влагалище у 96,7% пациенток [22].

Бактериальный вагиноз является результатом изменения микробиоценоза влагалища, при котором нормальная микрофлора (*Lactobacillus*) вытесняется другой, преимущественно анаэробной микрофлорой: *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* и др. В результате действия различных факторов уменьшается доля лактобактерий в составе микрофлоры влагалища, уровень pH превышает 4,5, возрастает доля *G. vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, анаэробных бактерий, что приводит к формированию дисбактериоза влагалища. Авторами указано, что после терапии АГК увеличилась частота выявления грамположительной бациллярной лактофлоры у 86,7–93,3% пациенток разных групп, а также снижение роста анаэробной и кандидозной микрофлоры у большинства пациенток [22]. Включение препарата АГК в схему лечения бактериального вагиноза приводит к восстановлению уровня лактобактерий в составе вагинального микробиоценоза, нормализации pH влагалищного секрета и подавлению роста анаэробной флоры [23].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, слизистая оболочка репродуктивного тракта представляет собой сложную систему, которая обеспечивает защиту от патогенных микроорганизмов. Эпителий слизистой, клетки врожденного иммунного ответа и секретируемые ими факторы формируют несколько уровней защиты, которые снижают риск инфицирования патогенами. В местах внедрения патогенов развивающийся на основе врожденной иммунной реакции адаптивный иммунный ответ осуществляет защиту женского репродуктивного тракта на локальном уровне. Механизмы активации иммунной системы слизистой оболочки влагалища, особенно врожденного иммунитета, — важнейшие инструменты защиты против микробов, колонизирующих репродуктивный тракт женщины. Исследования активированной глицирризиновой кислоты (Эпиген Интим, спрей 0,1%) показали высокоэффективное и направленное противовоспалительное, противовирусное и иммуномодулирующее действие препарата на слизистую оболочку урогенитального тракта. Препарат Эпиген Интим спрей в качестве эффективного местного средства может быть рекомендован для включения в комплексную терапию вульвовагинитов, цервицитов и генитальной вирусной инфекции.

## Литература

- Chentoufi A.A., Benmohamed L. Mucosal Herpes Immunity and Immunopathology to Ocular and Genital Herpes Simplex Virus Infections. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:149135. DOI: 10.1155/2012/149135.
- Ярилин А.А. Основы иммунологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. [Yarilin A.A. The basics of immunology. M.: GEOTAR-Media; 2010 (in Russ.).]
- Reis Machado J., da Silva M.V., Cavellani C.L. et al. Mucosal Immunity in the Female Genital Tract, HIV/AIDS. *Biomed Res Int.* 2014;2014:350195. DOI: 10.1155/2014/350195.
- Kalia N., Singh J., Kaur M. Immunopathology of Recurrent Vulvovaginal Infections: New Aspects and Research Directions. *Frontiers in Immunology.* 2019;10:2034. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02034.
- Herbst-Kralovetz M.M., Quayle A.J., Ficarra M. et al. Quantification and comparison of Toll-like receptor expression and responsiveness in primary and immortalized human female lower genital tract epithelia. *Am J Reprod Immunol.* 2008;59(3):212–224. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2007.00566.x.
- Sharma H., Tal R., Clark N.A., Segars J.H. Microbiota and Pelvic Inflammatory Disease. *Semin Reprod Med.* 2014;32(1):43–49. DOI: 10.1055/s-0033-1361822.
- Valenti P., Rosa L., Capobianco D. et al. Role of Lactobacilli and Lactoferrin in the Mucosal Cervicovaginal Defense. *Front Immunol.* 2018;9:376. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00376.
- Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2003; 3 (9):710–720.
- Wira C.R., Fahey J.V., Sentman C.L. et al. Innate and adaptive immunity in female genital tract: cellular responses and interactions. *Immunol Rev.* 2005;206:306–335. DOI: 10.1111/j.0105-2896.2005.00287.x.
- Murphy K., Mitchell C.M. The Interplay of Host Immunity, Environment and the Risk of Bacterial Vaginosis and Associated Reproductive Health Outcomes. *The J of Infectious Diseases.* 2016;214(S1): S29–35. DOI: 10.1093/infdis/jiw140.
- Gregorzczak K.P., Krzyżowska M. Innate immunity to infection in the lower female genital tract. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2013;67:388–401.
- Ashkar A.A., Rosenthal K.L. Interleukin-15 and natural killer and NKT cells play a critical role in innate protection against genital herpes simplex virus type 2 infection. *The Journal of Virology.* 2003;77(8):10168–10171. DOI: 10.1128/jvi.77.18.10168-10171.2003.
- Fahey J.V., Schaefer T.M., Channon J.Y., Wira C.R. Secretion of cytokines and chemokines by polarized human epithelial cells from the female reproductive tract. *Hum Reprod.* 2005;20(6):1439–1446. DOI: 10.1093/humrep/deh806.
- Hickey D.K., Patel M.V., Fahey J.V., Wira C.R. Innate and adaptive immunity at mucosal surfaces of the female reproductive tract: stratification and integration of immune protection against the transmission of sexually transmitted infections. *Journal of Reproductive Immunology.* 2011;88(2):185–194. DOI: 10.1016/j.jri.2011.01.005.
- Fahey J.V., Wright J.A., Shen L. et al. Estradiol selectively regulates innate immune function by polarized human uterine epithelial cells in culture. *Mucosal Immunol.* 2008;1(4):317–325. DOI: 10.1038/mi.2008.20.
- Arruvito L., Sanz M., Banham A.H., Fainboim L. Expansion of CD4+CD25+and FOXP3+ regulatory T cells during the follicular phase of the menstrual cycle: implications for human reproduction. *J Immunol.* 2007;178(4):2572–2578. DOI: 10.4049/jimmunol.178.4.2572.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

17. Holtmeier W., Kabelitz D. Gammadelta T cells link innate and adaptive immune responses. *Chem Immunol Allergy*. 2005;86:151–183. DOI: 10.1159/000086659.
18. Mitchell C., Marrazzo J. Bacterial vaginosis and the cervicovaginal immune response. *Am J Reprod Immunol*. 2014;71(6):555–563. DOI: 10.1111/aji.12264.
19. Cauci S. Vaginal Immunity in Bacterial Vaginosis. *Current Infectious Disease Reports*. 2004;6(6):450–456. PMID: 15538982.
20. Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В., Сапрыкина О.А. ВПЧ-ассоциированные поражения кожи и слизистых оболочек женских половых органов. Возможности локальной терапии. *РМЖ. Мать и дитя*. 2018;1(1):57–61. [Dobrokhotova Yu.E., Saprykina L.V., Saprykina O.A. HPV-associated lesions of the skin and mucous membranes of female genitalia. The possibilities of local therapy. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2018;1(1):57–61 (in Russ.)].
21. Шуршалина А.В., Кречетова Л.В., Зиганшина М.М. и др. Локальное действие Эпиген интим спрей (глицирризиновая кислота) при вирусных инфекциях половых органов. *Акушерство и гинекология*. 2009;3:63–65. [Shurshalina A.V., Krechetova L.V., Ziganshina M.M. et al. Local action of Epigen intim spray (glycyrrhizic acid) in viral infections of the genitals. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2009;3:63–65 (in Russ.)].
22. Рахматулина М.Р., Большенко Н.В., Липова Е.В. Опыт применения активированной глицирризиновой кислоты при вульвовагинитах, цервицитах и генитальной папилломавирусной инфекции. *Акушерство и гинекология*. 2019;9:18–24. [Rakhatulina M.R., Bolshenko N.V., Lipova E.V. Experience with the use of activated glycyrrhizic acid for vulvovaginitis, cervicitis, and genital papillomavirus infection. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;9:18–24 (in Russ.)].
23. Савичева А.М., Менухова Ю.Н., Воробьева Н.Е. и др. Опыт комбинированной терапии у больных с бактериальным вагинозом. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2011;11(3):69–73. [Savicheva A.M., Menukhova Yu.N., Vorobyeva N.E. et al. Experience of combination therapy in patients with bacterial vaginosis. *Russian bulletin of obstetrician-gynecologist*. 2011;11(3):69–73 (in Russ.)].