

Эффективность коррекции цитокинового компонента локального иммунитета в лечении рецидивирующего бактериального вагиноза, ассоциированного с герпетической инфекцией

Б.М.Айсаева¹, Г.Б.Дикке², З.А.Абусуева¹, Т.Х.Хашаева¹

¹Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, Российская Федерация;

²Академия медицинского образования им. Ф.И.Иноземцева, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Риск бактериального вагиноза (БВ) и частота рецидивов увеличиваются в присутствии герпесвирусов, что связывают с изменением локальной иммунной защиты.

Цель. Определить влияние комплекса экзогенных цитокинов на состояние цитокинового компонента локального иммунитета и его эффективность в лечении рецидивирующего БВ (РБВ), ассоциированного с герпесвирусной инфекцией (ГВИ).

Пациенты и методы. 80 женщин репродуктивного возраста с РБВ и ГВИ рандомизированы на две группы: I ($n = 40$) – получали клиндамицин и комплекс экзогенных цитокинов (Суперлимф®), II – клиндамицин и плацебо. Изучались биоценоз и содержание цитокинов в отделяемом из влагалища.

Результаты. Выздоровление наступило у 95% (38/40) пациенток I группы против 77,5% (31/40) применявших плацебо; $p = 0,05$, ОШ = 5,52 (95% ДИ: 1,11–27,43). Частота рецидивов в течение 12 мес. составила 12,6% (5/40) против 33,5% (13/40) соответственно, $p = 0,01$, со снижением риска рецидивов в 3 раза (ОШ = 0,30; 95% ДИ: 0,09–0,93). Отмечено восстановление биоценоза влагалища, снижение вирусывыделения и уровней провоспалительных цитокинов в среднем в 1,5 раза ($p < 0,001$) по сравнению с исходным у пациенток, получавших Суперлимф®.

Заключение. Комплекс экзогенных цитокинов способствует нормализации показателей цитокинового компонента локального иммунного статуса и микробиоты влагалища, уменьшению частоты рецидивов БВ, ассоциированного с ГВИ.

Ключевые слова: герпетическая инфекция, иммуномодулирующая терапия, рецидивирующий бактериальный вагиноз, суперлимф, цитокины

Для цитирования: Айсаева Б.М., Дикке Г.Б., Абусуева З.А., Хашаева Т.Х. Эффективность коррекции цитокинового компонента локального иммунитета в лечении рецидивирующего бактериального вагиноза, ассоциированного с герпетической инфекцией. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20(4): 29–37. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-4-29-37

Efficiency of correction of cytokine component in local immunity in the treatment of recurrent bacterial vaginosis associated with herpes infection

B.M.Aisaeva¹, G.B.Dikke², Z.A.Abusueva¹, T.Kh.Khashaeva¹

¹Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russian Federation;

²F.I.Inozemtsev Academy of Medical Education, Saint Petersburg, Russian Federation

The risk of bacterial vaginosis (BV) and recurrence rate increase in the presence of herpesviruses, which is associated with changes in local immune response.

Objective. To determine the effect of exogenous cytokines on the cytokine component in local immunity and its efficacy in the treatment of recurrent bacterial vaginosis (RBV) associated with herpesvirus infection.

Patients and methods. Eighty women of reproductive age with RBV and herpesvirus infection were randomized into two groups: group I ($n = 40$) received Clindamycin and a complex of exogenous cytokines (Superlymph®), group II – Clindamycin and placebo. The biocenosis and cytokine levels in vaginal discharge were examined.

Для корреспонденции:

Дикке Галина Борисовна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины Академии медицинского образования им. Ф.И.Иноземцева

Адрес: 190013, Санкт-Петербург, Московский пр-т, 22 М

Телефон: (812) 334-7650

E-mail: galadikke@yandex.ru

ORCID: 0000-0001-9524-8962

Статья поступила 18.06.2021 г., принята к печати 30.09.2021 г.

For correspondence:

Galina B. Dikke, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course in Reproductive Medicine, F.I.Inozemtsev Academy of Medical Education

Address: 22M Moskovsky ave., Saint Petersburg, 190013, Russian Federation

Phone: (812) 334-7650

E-mail: galadikke@yandex.ru

ORCID: 0000-0001-9524-8962

The article was received 18.06.2020, accepted for publication 30.09.2021

Results. Recovery occurred in 95% (38/40) of patients in group I versus 77.5% (31/40) of those using placebo; $p = 0.05$, OR = 5.52 (95% CI: 1.11–27.43). The recurrence rate for 12 months was 12.6% (5/40) versus 33.5% (13/40), respectively, $p = 0.01$, with a 3-fold decrease in the risk of recurrence (OR = 0.30; 95% CI: 0.09–0.93). There was the restoration of vaginal biocenosis and the decrease in viral release and pro-inflammatory cytokine levels by an average of 1.5 times ($p < 0.001$) compared with baseline values in patients who received Superlymph®.

Conclusion. The complex of exogenous cytokines contributes to the normalization of cytokine component in local immune status and vaginal microbiota and to the decrease in recurrence rate of BV associated with herpesvirus infection.

Key words: herpes infection, immunomodulatory therapy, recurrent bacterial vaginosis, Superlymph, cytokines

For citation: Aisaeva B.M., Dikke G.B., Abusueva Z.A., Khashaeva T.Kh. Efficiency of correction of cytokine component in local immunity in the treatment of recurrent bacterial vaginosis associated with herpes infection. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2021; 20(4): 29–37. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2021-4-29-37

Распространенность бактериального вагиноза (БВ) в популяции женщин 14–45 лет составляет 23–29%, однако в структуре инфекций, сопровождающихся патологическими выделениями из влагалища, на его долю приходится до 48,6% [1–3]. В настоящее время отмечается высокая частота рецидивов БВ – более 50% в течение 3–6 мес. и от 69 до 80% наблюдений – в течение 12 мес. после лечения [4, 5].

На основании мета-анализа показано, что риск БВ увеличивается в присутствии герпесвирусной инфекции (ГВИ) с отношением шансов (ОШ) 1,6 (95% ДИ: 1,32–1,94) [6], что представляется значимым ввиду высокой распространенности вирусов простого герпеса (ВПГ) в популяции. Вызванные вирусами иммунологические сдвиги могут способствовать не только увеличению частоты дисбиозов, но и снижению эффективности лечения и сохранению высокого риска рецидивов (скорректированное отношение рисков 1,17; 95% ДИ: 1,08–1,27, $p \leq 0,001$) [7]. Однако взаимное влияние вирусных и бактериальных инфекций изучено недостаточно, хотя известна способность ГВИ оказывать влияние на факторы врожденного иммунитета, что может способствовать формированию хронических форм заболевания с частыми рецидивами [8].

Современные исследования свидетельствуют об участии цитокинов и хемокинов в реализации врожденного иммунного ответа слизистых оболочек женского репродуктивного тракта в ответ на вирусную инфекцию [9], а также о нарушении цитокинового статуса у БВ-позитивных женщин – обнаружено, что уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) у них значительно выше, чем у БВ-негативных [10–12].

Lactobacillus crispatus и *Lactobacillus vaginalis*, дефицит которых наблюдается при БВ, связаны со снижением провоспалительных цитокинов, а каждый БВ-ассоциированный вид бактерий – с их повышением [12]. Интересен факт, что ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 в небольших концентрациях стимулируют рост *Lactobacillus* spp. и подавляют образование биопленок, а с другой стороны – эти же цитокины в высоких концентрациях подавляют нормальную микрофлору и стимулируют рост условно-патогенных микроорганизмов [13], что объясняет рецидивирующий характер течения дисбиозов, сопровождающихся выраженным увеличением продукции цитокинов.

Таким образом, исследование цитокинов у пациенток с БВ и ГВИ перспективно в плане поиска методов неинвазивной диагностики, оценки предикторов рецидивирующего течения, а также мишеней для новых средств лечения.

Цель – определить влияние комплекса экзогенных цитокинов на состояние цитокинового компонента локального иммунитета и его эффективность в лечении рецидивирующего бактериального вагиноза (РБВ), ассоциированного с ГВИ, у пациенток репродуктивного возраста.

Пациенты и методы

Проспективное рандомизированное сравнительное клиническое исследование в параллельных группах проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2008 г., Сеул), правилами Надлежащей клинической практики и другими применимыми в Российской Федерации нормативными документами. Все пациентки подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Обследованы 80 женщин репродуктивного возраста, обратившихся за амбулаторной гинекологической помощью в женские консультации г. Махачкалы с января 2020 г. по январь 2021 г., у которых был верифицирован диагноз РБВ, ассоциированного с ГВИ (коды по МКБ-10: N89.8 и V00.9).

Пациентки рандомизированы на две группы по 40 человек в каждой с помощью таблицы случайных чисел, сгенерированной в программе Statistica.

I группа ($n = 40$) – получали по 1 суппозиторию препарата экзогенных цитокинов (МНН: Суперлимф®; ООО «Альтфарм», Россия) 10 ЕД вагинально в течение 10 дней (через 2 мес. курс повторяли) и одновременно клиндамицин по 2 табл. (300 мг) 2 раза в день в течение 7 дней.

II группа ($n = 40$) – получали клиндамицин (по вышеизложенной схеме) и плацебо по 1 суппозиторию вагинально в течение 10 дней (повторное введение плацебо – через 2 мес.).

Кроме того, была сформирована III группа ($n = 20$) – условно здоровые (для контроля лабораторных показателей).

Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 45 лет; установленный диагноз «рецидивирующий бактериальный вагиноз» (4 и более эпизодов БВ в течение 1 года до включения в исследование) и ГВИ (вирус герпеса любого типа); наличие клинических проявлений БВ; допустимо включение лиц с инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), после их предварительной санации (кроме вирусных) с подтверждением элиминации инфектов через 30 дней после лечения; наличие информированного согласия пациентки.

Критерии исключения: беременность и кормление грудью; наличие ИППП (кроме вирусных), других инфекций нижнего отдела полового тракта, аномального кровотечения из половых путей; противопоказания или гиперчувствительность к препаратам Суперлимф® и/или клиндамицин; применение гормональных контрацептивов, любых интравагинальных лекарственных средств или контрацептивов (кроме мужских презервативов); прием антибактериальных препаратов, сорбентов, пре- и пробиотиков менее чем за 3 мес. до включения в исследование; тяжелая сопутствующая соматическая патология; эндокринные заболевания (сахарный диабет, гипотиреоз); печеночная или почечная недостаточность; острая психотическая продуктивная симптоматика (психоз, галлюцинация); участие в другом клиническом исследовании в течение последних 30 дней перед включением в исследование.

Критерии выхода из исследования: наступление беременности; аллергические реакции на используемые лекарственные препараты, желание пациентки завершить участие в исследовании.

Методы исследования включали:

- клинические: оценка жалоб и анамнеза, общеклиническое и гинекологическое обследование. Во время гинекологического осмотра проводилась рН-метрия вагинального отделяемого (тест-полоски «Кольпотест», «Биосенсор АН», Россия) и аминный тест. Диагноз БВ устанавливался на основании критериев Амсея;

- лабораторные: микроскопическое исследование мазков влагалищного секрета (окраска по Граму, ув. $\times 1000$), определение бактериального состава в отделяемом из влагалища методом «Фемофлор-16» (ООО «ДНК-Технология», Россия), определение ИППП (хламидии, гонококки, трихомонады, микоплазмы, ВПЧ высокоонкогенных типов, герпес-вирусы 1, 2, 4, 5-го типов) методом полимеразной цепной реакции «Проба НК», определение содержания провоспалительных (ИЛ-1 β , -2, -6, -8, интерферон- γ (ИФН- γ), ФНО- α) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) во влагалищном секрете методом иммуноферментного анализа (вариант сэндвич-ELISA, наборы фирмы «Цитокин», Санкт-Петербург).

Клиническое и лабораторное исследования проводили в I и II группах до применения лекарственных средств (ЛС) и через 14 дней после первого курса. Содержание цитокинов определяли до лечения и после второго курса, у женщин контрольной группы – однократно.

Критерии эффективности лечения. Первичные результаты: показатели клинического и микробиологического выздоровления (отсутствие признаков БВ и нормализация лабораторных показателей), динамика показателей локального цитокинового статуса. Вторичные результаты: переносимость ЛС, нежелательные явления в период лечения, частота рецидивов в течение 12 мес. после лечения.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью Microsoft Excel 2000 и программы Statistica 6.0. Нормальность распределения показателей определена с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения M (SD), качественные – в абсолютных числах (n)

и относительных величинах (%). Статистическую значимость различий средних величин оценивали с использованием t-критерия (Стьюдента), в независимых выборках – U-критерия Манна–Уитни, качественных признаков – критерия χ^2 . При сравнении нескольких групп использована поправка Бонферрони. За уровень значимости принято $p < 0,05$. Взаимосвязь лечебного фактора и исхода оценивали по величине ОШ с вычислением 95%-го доверительного интервала (ДИ) по методу Woolf.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст пациенток, включенных в исследование, варьировал от 19 до 41 года и составил 31,8 (5,3) года: в I группе – 31,7 (5,5), во II – 31,8 (5,1), ($p_{I-II} = 0,07$), в III – 31,8 (5,4) года ($p_{I-III} = 0,08$, $p_{II-III} = 0,09$). Наиболее многочисленной возрастной группой были пациентки от 25 до 30 лет (35,8%).

Анализ клинической характеристики пациенток показал сопоставимость групп по основным параметрам, анализируемым в работе (табл. 1).

Обращает на себя внимание, что 25% пациенток из обеих групп указали в анамнезе цервицит, 11,3% – хронический аднексит, 8,8% – первичное или вторичное бесплодие, что свидетельствует о высоком уровне инфекционно-воспалительных заболеваний полового тракта в анамнезе. Наиболее часто встречаемой экстрагенитальной патологией был хронический пиелонефрит.

При первичном осмотре большинство пациенток предъявляли жалобы на обильные выделения, боль во влагалище и диспареунию в обеих группах без статистически значимой разницы между ними (табл. 2). При объективном осмотре также у большинства из них отмечались патологические выделения из влагалища, положительный аминный тест и повышение рН влагалищного секрета со значениями 5,33 (0,58) и 5,25 (0,55) соответственно, $p = 0,63$. При микроскопии мазков из влагалища выявляли особенности, типичные для БВ, – отсутствие лейкоцитоза, наличие «ключевых клеток» и большое количество кокков и палочковидных бактерий. Выявлено снижение количества видов *Lactobacillus* spp. $< 10^5$ КОЕ/мл у 57,5 и 60% в I и II группах соответственно ($p = 0,81$) и наличие бактерий анаэробной группы и кокков.

У пациенток обеих групп обнаружены вирусы, преимущественно ВПГ-2 (у 87,5 и 82,5% соответственно, $p = 0,90$), которые встречались в сочетании с другими типами вирусов группы герпеса и ВПЧ более чем у половины пациенток.

Через 14 дней после лечения только 10% пациенток I группы ($p < 0,001$) отмечали обильные выделения, в отличие от II группы, где они сохранились у 32,5% ($p < 0,001$). Признаки БВ в виде патологических выделений и «ключевых клеток» после терапии обнаружены у 22,5% пациенток II группы, у такого же количества обнаруживались анаэробные бактерии и у 17,5% оставалось незначительное количество лактобактерий, в отличие от пациенток I группы, у которых эти показатели в большинстве наблюдений нормализовались. Кроме того, иммуномодулирующая терапия способствовала существенному снижению вирусывыделения в I группе.

Данные о содержании цитокинов в цервикальной слизи у обследованных женщин представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, имеются статистически значимо более высокие показатели цитокинов в I и II группах до лечения по сравнению с женщинами с нормальным микробиоценозом влагалища: ИЛ-1β – в 1,8 раза, ИЛ-2 – в 1,3, ИЛ-6 – в 1,7, ИЛ-8 – в 1,4, ФНО-α – в 1,5 раза; ИЛ-4 – в 1,4 и ИЛ-10 – в 1,6 раза ($p < 0,05$). Содержание ИФН-γ было в пределах контрольных значений, соответствовавших группе III.

После проведенного лечения в I группе произошло снижение уровней провоспалительных цитокинов, которые достигли значений контроля (для ИЛ-1β отмечена тенденция к нормализации, для остальных – статистически значимое): ИЛ-1β – в 1,4 раза, ИЛ-2 – в 1,5, ИЛ-6 – в 1,8, ИЛ-8 – в 1,6, ФНО-α – в 1,2 раза ($p < 0,001$) и противовоспалительных

цитокинов – ИЛ-4 и ИЛ-10 – в 1,3 раза ($p < 0,001$) по сравнению с исходным уровнем, хотя значения ИЛ-10 продолжали оставаться выше контрольных значений. Во II группе динамика была статистически не значима.

После комплексной терапии в I группе удалось достичь клинического выздоровления (на основании критериев Амсея) у 95% (28/40) пациенток, а микробиологического – у 100%. Во II группе стандартная антибактериальная терапия оказалась ниже порогового уровня, предъявляемого к эффективности ЛС в 90%, и привела к клиническому и микробиологическому выздоровлению лишь у 77,5% (31/40) пациенток, $p = 0,05$. Показатель взаимосвязи (ОШ) лечебного фактора (Суперлимф®) и исхода (выздоровление) в I группе по сравнению со II группой составил 5,52 (95% ДИ: 1,11–27,43), что свидетельствует о высокой силе связи между ними.

Таблица 1. Общая клиническая характеристика пациенток ($n = 100$)

Table 1. General clinical characteristics of patients ($n = 100$)

Возраст / Age	Группы / Groups					
	I ($n = 40$)		II ($n = 40$)		III ($n = 20$)	
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%
Возрастная структура / Age structure						
<25	3	7,5	2	5	1	5
25–30	14	35	13	32,5	8	40
31–35	12	30	13	32,5	6	30
>36	11	27,5	12	30	5	25
Образование и трудовая деятельность / Education and employment						
Начальное / Primary	1	2,5	0	0	1	5
Среднее / Secondary	6	15	9	22,5	5	25
Высшее / Higher	23	57,5	21	52,5	14	70
Брачный статус / Marital status						
Не замужем / Single	16	40	18	45	7	35
Замужем / Married	24	60	22	55	13	65
Наличие вредных привычек / Unhealthy habits						
Курение / Smoking	1	2,5	0	0	0	0
Употребление алкоголя / Alcohol consumption	1	2,5	1	2,5	0	0
Менструальная функция / Menstrual function						
Менархе, M (SD) лет / Menarche, M (SD) years	12,7 (0,9)	12,7 (0,7)	12,7 (0,9)			
Нарушения менструального цикла / Menstrual disorders	3	7,5	1	2,5	0	0
Акушерско-гинекологический анамнез / Obstetric and gynecological medical history						
Коитархе до 18 лет / Coitarche below 18 years	19	47,5	22	55	4	20
Роды, M (SD) / Childbirth, M (SD)	3 (1)	2 (0,9)	2 (1)			
Аборты, M (SD) / Abortion, M (SD)	2 (0,9)	2 (0,9)	2 (0,8)			
Выкидыши, M (SD) / Miscarriage, M (SD)	1 (0,4)	1 (0,5)	1 (0,5)			
Гинекологические заболевания / Gynecological diseases						
Цервицит / Cervicitis	11	27,5	9	22,5	3	15
Хронический аднексит / Chronic adnexitis	4	10	5	12,5	1	5
Миома матки / Uterine fibroids	3	7,5	4	10	3	15
Бесплодие I и II / Infertility type I and II	4	10	3	7,5	1	5
Контрацепция / Contraception						
ППА / Coitus interruptus	34	85	32	80	15	75
Барьерный метод / Barrier method	4	10	5	12,5	3	15
КОК / COC	1	2,5	1	2,5	1	5
ВМК (медь) / IUCD (copper)	1	2,5	2	5	1	5
Частота инфекционных заболеваний полового тракта / Incidence of reproductive tract infections						
Трихомониаз / Trichomoniasis	1	2,5	2	5	1	5
Хламидийная инфекция / Chlamydia	1	2,5	0	0	0	0
Кандидозный вульвовагинит / Vulvovaginal candidiasis	2	5	1	2,5	2	10
Бактериальный вагиноз / Bacterial vaginosis	4	10	3	7,5	1	5
Соматические заболевания / Somatic diseases						
Анемия / Anemia	6	15	8	20	5	25
Хронический пиелонефрит / Chronic pyelonephritis	20*	50	17	42,5	3	15
Гастрит, язвенная болезнь желудка / Gastritis, Peptic ulcer disease	5	12,5	3	7,5	1	5

ППА – прерванный половой акт, КОК – комбинированный оральная контрацептив, ВМК – внутриматочный контрацептив.

* $p = 0,02$ по сравнению с группой III; по остальным показателям $p > 0,05$ при сравнении между группами I и II, I и III, II и III (критерий Стьюдента).

COC – combined oral contraceptive, IUCD – intrauterine contraceptive device.

* $p = 0,02$ compared to group III; for other indicators, $p > 0,05$ when compared between groups I and II, I and III, II and III (Student's t-test).

В процессе лечения в обеих группах ни у одной из пациенток не отмечены нежелательные явления, не было отказов от лечения, назначенный режим терапии соблюдался всеми пациентками.

Среди пациенток обеих групп наблюдались повторные эпизоды заболевания в течение 12 мес. после лечения – у 5 (12,6%) в группе с использованием иммуномодулятора и значимо чаще, у 13 (33,5%) ($p = 0,01$), в группе без иммуномодулирующей терапии. При этом в I группе у 3 пациенток имели место 2 эпизода в течение года, тогда как во II – у 7 человек по 4 эпизода.

Риск возникновения рецидивов у получавших Суперлимф® оказался ниже в 3 раза по сравнению с применением плацебо (ОШ = 0,30; 95% ДИ: 0,09–0,93). Среднее число пациентов, которых необходимо лечить, чтобы достичь благоприятного исхода, – 5, что свидетельствует о высокой эффективности изучаемого ЛС для профилактики рецидивов.

БВ представляет собой нарушение биоценоза влагалища, которое длительное время считалось невоспалительным синдромом. Однако в настоящее время доказана его воспалительная природа, характеризующаяся активацией врожденного иммунитета и подтверждающаяся локальным

Таблица 2. Результаты клинического и лабораторного исследований, n (%)

Table 2. Results of clinical and laboratory examinations, n (%)

Показатели / Indicators	I (n = 40)		p_1	Группы / Groups II (n = 40)		p_2	p_3	p_4
	до лечения / before treatment	после / after		до лечения / before treatment	после / after			
Жалобы / Complaints								
Обильные выделения / Excessive discharge	33 (82,5)	4 (10)	<0,001	34 (85)	13 (32,5)	<0,001	0,38	0,02
Зуд и жжение / Itching and burning	3 (7,5)	2 (5)	<0,001	4 (10)	3 (7,5)	<0,001	0,09	0,76
Боль во влагалище / Vaginal pain	28 (70)	0	<0,001	33 (82,5)	3 (7,5)	<0,001	0,03	0,54
Дизурия / Dysuria	5 (12,5)	0	<0,001	0	0	–	0,16	–
Диспареуния / Dyspareunia	32 (80)	0	<0,001	23 (57,5)	0	<0,001	0,42	–
Данные объективного осмотра / Objective assessment data								
Патологические выделения / Abnormal discharge	34 (85)	2 (5)	<0,001	34 (85)	9 (22,5)	<0,001	0,76	0,07
Аминный тест / Whiff test	32 (80)	0	<0,001	33 (82,5)	4 (10)	<0,001	0,42	0,36
рН влагалищного содержимого, M (SD) / Vaginal pH, M (SD)	5,33 (0,58)	4,17 (0,30)	<0,001	5,25 (0,55)	4,04 (0,15)	<0,001	0,63	0,26
Микроскопия отделяемого из влагалища / Vaginal wet mount test								
Лейкоцитоз / Leukocytosis	5 (12,5)	0	<0,001	4 (10)	2 (5)	0,67	1,0	0,76
«Ключевые клетки» / "Key cells"	39 (97,5)	2 (5)	<0,001	38 (95)	9 (22,5)	<0,001	1,0	0,07
Lactobacillus spp. <10 ⁵ / Lactobacillus spp. <10 ⁵	23 (57,5)	0	<0,001	24 (60)	7 (17,5)	<0,001	0,81	0,07
Анаэробные бактерии / Anaerobic bacteria	40 (100)	0	<0,001	40 (100)	9 (22,5)	<0,001	0,96	0,02
Исследование на инфекции, передаваемые половым путем (выделение вирусов) / Testing for sexually transmitted infections (virus isolation)								
ВПГ-2 / HSV-2	35 (87,5)	12 (30)	<0,001	33 (82,5)	26 (65)	0,07	0,90	0,001
Цитомегаловирус / Cytomegalovirus	27 (67,5)	17 (42,5)	0,04	24 (60)	21 (52,5)	0,43	0,61	0,13
Вирус Эпштейна–Барр / Epstein–Barr virus	22 (55)	13 (32,5)	0,07	23 (57,5)	17 (42,5)	0,79	0,44	0,36
Сочетание вирусов герпеса / Combination of herpesviruses	23 (57,5)	8 (20)	0,001	21 (52,5)	14 (35)	0,07	0,75	0,13
ВПЧ (с герпесвирусом) / HPV (with herpesvirus)	27 (67,5)	14 (35)	0,01	26 (65)	21 (52,5)	0,26	0,97	0,07

p_1 – разница показателей в группе I до и после лечения; p_2 – разница показателей в группе II до и после лечения; p_3 – разница показателей между группами I и II до лечения; p_4 – разница показателей между группами I и II после лечения.

p_1 – the difference in indicators in group I before and after treatment; p_2 – the difference in indicators in group II before and after treatment; p_3 – the difference in indicators between groups I and II before treatment; p_4 – the difference in indicators between groups I and II after treatment.

Таблица 3. Динамика показателей уровня цитокинов, M (SD) пг/мл

Table 3. Dynamics of cytokine levels, M (SD) pg/ml

Показатели / Indicators	I (n = 40)		p_1	Группы / Groups II (n = 40)		p_2	p_3	p_4	III (n = 20)
	до лечения / before treatment	после / after		до лечения / before treatment	после / after				
ИЛ-1 β / IL-1 β	51,7 (15,4)*	37,1 (11,2)**	<0,001	50,3 (10,1)*	50,4 (25,1)*	0,65	0,49	0,05	27,9 (4,0)
ИЛ-2 / IL-2	109,9 (42,6)*	72,8 (29,3)	<0,001	101,0 (12,7)*	75,1 (21,2)	0,09	0,75	0,84	79,3 (26,2)
ИЛ-6 / IL-6	47,6 (13,2)*	26,3 (8,8)	<0,001	47,5 (1,9)*	47,1 (4,2)*	0,75	0,65	0,01	28,5 (5,2)
ИЛ-8 / IL-8	84,8 (38,5)**	52,7 (26,0)	<0,001	81,0 (2,4)*	79,1 (3,3)*	0,78	0,07	0,02	60,64 (19,2)
ФНО- α / TNF- α	57,9 (17,9)*	46,7 (14,3)	<0,001	64,5 (19,8)*	70,3 (14,1)*	0,34	0,05	0,02	40,4 (6,3)
ИФН- γ / IFN- γ	474,7 (123,1)	466,4 (129,4)	0,75	500,0 (113,1)	497,5 (95,7)	0,72	0,65	0,05	504,9 (73,9)
ИЛ-4 / IL-4	41,8 (18,7)*	32,3 (13,3)	<0,001	39,2 (12,7)**	41,1 (12,7)**	0,76	0,06	0,04	28,4 (10,0)
ИЛ-10 / IL-10	228,8 (60,9)**	171,1 (67,0)***	<0,001	250,2 (56,6)**	244,2 (56,6)**	0,59	0,08	0,02	150,9 (60,5)

p_1 – разница показателей в группе I до и после лечения; p_2 – разница показателей в группе II до и после лечения;

p_3 – разница показателей между группами I и II до лечения; p_4 – разница показателей между группами I и II после лечения.

Разница показателей в группах I и II по сравнению с группой III: * $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,05$.

p_1 – the difference in indicators in group I before and after treatment; p_2 – the difference in indicators in group II before and after treatment;

p_3 – the difference in indicators between groups I and II before treatment; p_4 – the difference in indicators between groups I and II after treatment.

The difference in indicators in groups I and II compared to group III: * $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,05$.

повышением уровней провоспалительных цитокинов, преимущественно ИЛ-1 β , -6 и -8 [10–12]. В настоящее время отмечен рост рецидивов БВ, что некоторые исследователи связывают с высокой распространенностью инфекций, вызванных ВПГ-2, который увеличивает риск последующих эпизодов БВ [14]. В случаях такой ко-инфекции происходит сложное взаимодействие между вирусом, иммунными клетками и микробиотой с вовлечением функций адаптивного иммунитета, и на экспериментальных моделях было показано, что молекулярные механизмы, лежащие в основе иммуносупрессии, основаны на высоких концентрациях отдельных интерлейкинов и протеаз, секретируемых поврежденными эпителиальными клетками влагалища и подавляющих Th-1-иммунный ответ [15]. Настоящее исследование показало увеличение как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов в среднем в 1,5 раза.

В исследованиях Garrett N. et al., Marconi C. et al. пациентки с БВ имели значительно более высокие концентрации провоспалительных цитокинов, чем пациентки без БВ [16, 17], что совпадает с результатами проведенного нами исследования. Однако данные о содержании противовоспалительных цитокинов оказались противоречивыми – согласно исследованию Fan S.R. et al., БВ характеризуется снижением ИЛ-4 [18]. В большинстве исследований ИЛ-1 β повышен у женщин с БВ, в то время как в отношении ИЛ-6 и ИЛ-8 результаты были более разнообразными, однако в большинстве работ они имели положительную корреляцию [19]. Авторы объясняют, что такая неоднородность может быть связана с несколькими факторами: вариациями в составе микробного сообщества, небольшими размерами выборки и различными методами между исследованиями. В целом анализ проведенных исследований убеждает в том, что БВ-ассоциированные виды бактерий могут вызывать врожденный иммунный ответ со стороны генитального эпителия, характеризующийся повышенной регуляцией цитокинов.

Целесообразность применения иммуномодулирующих препаратов наряду с антибактериальными в случае диагностики БВ, в том числе в сочетании с вирусной инфекцией, все еще не доказана [16, 20, 21] ввиду неоднородности полученных результатов. Исследования, в которых цитокины измерялись до и после лечения БВ, показали снижение ИЛ-1 β после лечения в пяти из шести из них, а ИЛ-8 снизился в трех исследованиях и увеличился в двух [20]. Анализ цитокинового звена локального иммунного ответа в настоящем исследовании выявил снижение содержания ИЛ-1 β , -2, -6, -8, -4, -10, ФНО- α у пациенток после применения экзогенных цитокинов в среднем до контрольных значений (кроме ИЛ-10), что совпадает с результатами исследования, в котором изучалось их действие в составе комплексной терапии рецидивирующих сочетанных бактериально-вирусных инфекций влагалища [20], при этом авторами было отмечено отсутствие рецидивов заболевания в течение одного года наблюдения. Другие авторы также связывают восстановление нормальной микрофлоры влагалища со значительным снижением экспрессии ИЛ-6 [22].

Следует отметить, что ФНО- α наряду с активизацией провоспалительных цитокинов способен повышать уровень экспрессии гена ИЛ-10, который является его наиболее значи-

мым антагонистом и в норме подавляет продукцию других провоспалительных цитокинов [23, 24]. Этим можно объяснить повышенное содержание ИЛ-4 и ИЛ-10 в I группе до лечения и их снижение после него, приближающееся к показателям контроля.

Однако в зарубежной литературе количество исследований, изучающих действие иммуномодуляторов, крайне мало, напротив, в русскоязычной литературе этот вопрос активно обсуждается. Одним из препаратов, который продемонстрировал способность модулировать цитокиновый компонент локального иммунитета, является комплекс экзогенных (природных) цитокинов Суперлимф®. На сегодняшний день имеется положительный опыт применения этого препарата в комплексном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний в гинекологии [20, 25, 26] и других областях медицины [27].

Обсуждая механизм действия препарата Суперлимф®, отметим, что он является иммуномодулятором с противовирусным и противомикробным действием. Природные цитокины, входящие в его состав, стимулируют функциональную активность клеток фагоцитарного ряда (моноцитов и нейтрофилов): активируют фагоцитоз, выработку цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО и др.) при их исходно низких значениях, индуцируют цитотоксичность макрофагов, регулируют миграцию клеток в очаг воспаления, увеличивают активность естественных киллеров, оказывают антиоксидантное действие, снижают выраженность развития воспалительных реакций (за счет подавления выработки собственных цитокинов при их повышенной выработке), стимулируют регенерацию и эпителизацию раневых дефектов [27].

Таким образом, Суперлимф® уменьшает воздействие инфекционного агента на иммунную систему женщин и приводит к нормализации функциональной активности ее компонентов, способствуя выздоровлению.

Заключение

Количественные изменения в уровнях цитокинов отражают степень активации иммунокомпетентных клеток при рецидивирующем течении БВ, сочетающегося с ГВИ.

Лечение пациенток с РБВ, ассоциированным с ГВИ, с использованием комплекса природных цитокинов Суперлимф® (по 10 ЕД вагинально в течение 10 дней с повторным курсом через 2 мес.), способствует модулированию цитокинового компонента локального иммунитета влагалища, играющего важную защитную роль в поддержании микробиоценоза, приводит к улучшению результатов лечения и минимизации вероятности рецидивов.

Вклад авторов

Айсаева Б.М. – сбор клинических данных и формирование электронной базы полученных результатов, статистическая обработка данных, написание текста статьи, одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации.

Дикке Г.Б. – анализ результатов статистической обработки клинического материала и их интерпретация, корректировка первой версии статьи и ее редактирование после ре-

цензирования, одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации.

Абусева З.А. – разработка концепции и дизайна исследования, критический пересмотр первой версии статьи на предмет ее интеллектуального содержания, одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации.

Хашаева Т.Х.-М. – разработка концепции и дизайна исследования, одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации.

Author contributions

Aisaeva B.M. – collection of clinical data and formation of electronic database of the results obtained, statistical data analysis, writing the text of the article, approval of the article's final version before its submission for publication.

Dikke G.B. – analysis and interpretation of the results of statistical processing of clinical materials, correction of the article's first version and its editing after reviewing, approval of the article's final version before its submission for publication.

Abusueva Z.A. – concept development and study design, critical revision of the article's first version for its intellectual content, approval of the article's final version before its submission for publication.

Khashaeva T.Kh-M. – concept development and study design, approval of the article's final version before its submission for publication.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов.

Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patients.

Литература

1. CDC. Bacterial Vaginosis (BV) Statistics. 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/std/bv/stats.htm>
2. Peebles K, Vellozo J, Balkus JE, McClelland RS, Barnabas RV. High Global Burden and Costs of Bacterial Vaginosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Transm Dis.* 2019 May;46(5):304-311. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000000972
3. Werner Mendling, Ana Palmeira-de-Oliveira, Stephan Biber, Valdas Prasauskas. Новые данные о роли *Atopobium vaginae* при бактериальном вагинозе: что следует учитывать при выборе лечения? Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020;19(4):138-144. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-4-138-144
4. Hay P. Bacterial vaginosis. *F1000Res.* 2017 Sep 27;6:1761. DOI: 10.12688/f1000research.11417.1
5. Sobel JD, Kaur N, Woznicki NA, Boikov D, Aguin T, Gill G, et al. Prognostic Indicators of Recurrence of Bacterial Vaginosis. *J Clin Microbiol.* 2019 Apr 26; 57(5):e00227-19. DOI: 10.1128/JCM.00227-19
6. Esber A, Vicetti Miguel RD, Cherpès TL, Klebanoff MA, Gallo MF, Turner AN. Risk of Bacterial Vaginosis Among Women With Herpes Simplex Virus Type 2 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Infect Dis.* 2015 Jul 1;212(1):8-17. DOI: 10.1093/infdis/jiv017
7. Abbai NS, Nyirenda M, Naidoo S, Ramjee G. Prevalent Herpes Simplex Virus-2 Increases the Risk of Incident Bacterial Vaginosis in Women from South Africa. *AIDS Behav.* 2018 Jul;22(7):2172-2180. DOI: 10.1007/s10461-017-1924-1
8. Ike AC, Onu CJ, Ononugbo CM, Reward EE, Muo SO. Immune Response to Herpes Simplex Virus Infection and Vaccine Development. *Vaccines (Basel).* 2020 Jun 12; 8(2):302. DOI: 10.3390/vaccines8020302
9. Thurman AR, Kimble T, Herold B, Mesquita PM, Fichorova RN, Dawood HY, et al. Bacterial Vaginosis and Subclinical Markers of Genital Tract Inflammation and Mucosal Immunity. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2015 Nov;31(11):1139-52. DOI: 10.1089/aid.2015.0006
10. Рахматуллаева ММ. Уровень провоспалительных цитокинов в диагностике бактериального вагиноза. Сборник материалов конференции «Фундаментальные и практические вопросы иммунологии и инфектологии». Т. 2. 2018;2:3-7.
11. Hemalatha R, Ramalaxmi BA, KrishnaSwetha G, Kumar PU, Rao DM, Balakrishna N, et al. Cervicovaginal inflammatory cytokines and sphingomyelinase in women with and without bacterial vaginosis. *Am J Med Sci.* 2012 Jul;344(1):35-9. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e318235597b
12. Ших ЕВ, Махова АА, Шаронова СС. Пероральные пробиотики в женском здоровье: экспериментальные данные и результаты клинических исследований. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(2): 102-109. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-102-109
13. Kremleva EA, Sgibnev AV. Proinflammatory cytokines as regulators of vaginal microbiota. *Bull Exp Biol Med.* 2016; 162: 75-8. DOI: 10.1007/s10517-016-3549-1
14. Masese L, Baeten JM, Richardson BA, Bukusi E, John-Stewart G, Jaoko W, et al. Incident herpes simplex virus type 2 infection increases the risk of subsequent episodes of bacterial vaginosis. *J Infect Dis.* 2014 Apr 1;209(7):1023-7. DOI: 10.1093/infdis/jit634
15. Oh JE, Kim BC, Chang DH, Kwon M, Lee SY, Kang D, et al. Dysbiosis-induced IL-33 contributes to impaired antiviral immunity in the genital mucosa. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016 Feb 9;113(6):E762-71. DOI: 10.1073/pnas.1518589113
16. Garrett N, Mtshali A, Osman F, Masson L, McKinnon LR, Singh R, et al. Impact of point-of-care testing and treatment of sexually transmitted infections and bacterial vaginosis on genital tract inflammatory cytokines in a cohort of young South African women. *Sex Transm Infect.* 2021 Feb 19;sextrans-2020-054740. DOI: 10.1136/sextrans-2020-054740
17. Marconi C, Santos-Greatti MM, Parada CM, Pontes A, Pontes AG, Giraldo PC, et al. Cervicovaginal levels of proinflammatory cytokines are increased during chlamydial infection in bacterial vaginosis but not in lactobacilli-dominated flora. *J Low Genit Tract Dis.* 2014 Jul;18(3):261-5. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000003
18. Fan SR, Liu XP, Liao QP. Human defensins and cytokines in vaginal lavage fluid of women with bacterial vaginosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008 Oct;103(1):50-4. DOI: 10.1016/j.ijgo.2008.05.020
19. Mitchell C, Marrazzo J. Bacterial vaginosis and the cervicovaginal immune response. *Am J Reprod Immunol.* 2014 Jun;71(6):555-63. DOI: 10.1111/aji.12264
20. Дикке ГБ, Суханов АА, Кукарская ИИ, Остроменский ВВ. Локальная терапия комплексом экзогенных цитокинов у пациенток с рецидивирующими вирусно-бактериальными инфекциями нижнего отдела полового тракта. Фарматека. 2021;28(6):44-50. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.6.38-44
21. Кравченко ЕН, Куклина ЛВ. Папилломавирусная инфекция и бактериальный вагиноз: иммуномодулирующая терапия у беременных. Вопросы гинеко-

- гии, акушерства и перинатологии. 2018;17(6):33-38. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-6-33-38
22. Lin TC, Hsu IL, Tsai WH, Chu YC, Kuan LC, Huang MS, et al. Improvement of Bacterial Vaginosis by Oral *Lactobacillus* Supplement: A Randomized, Double-Blinded Trial. *Applied Sciences*. 2021;11:902. DOI: 10.3390/app11030902
 23. Kalia N, Singh J, Kaur M. Immunopathology of Recurrent Vulvovaginal Infections: New Aspects and Research Directions. *Front Immunol*. 2019 Aug 28;10:2034. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02034
 24. Rojas JM, Avia M, Martín V, Sevilla N. IL-10: A Multifunctional Cytokine in Viral Infections. *J Immunol Res*. 2017;2017:6104054. DOI: 10.1155/2017/6104054
 25. Доброхотова ЮЭ, Боровкова ЕИ, Нугуманова ОР, Боровков ИМ, Аллахвердиева АР кызы, Шишкина АД. Коррекция нарушений ангиогенеза при хроническом эндометрите: пилотное исследование. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020;19(5):5-12. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-5-5-12
 26. Дикке ГБ, Остроменский ВВ. Нарушение иммунного статуса при хроническом эндометрите и опыт его коррекции посредством локальной цитокинотерапии. *Акушерство и гинекология*. 2019;9:139-46. DOI: 10.18565/aig.2019.9.139-146
 27. Свирщевская ЕВ, Матушевская ЕВ. Роль цитокинов в патогенезе и лечении герпесвирусных заболеваний. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018;1:115-20. DOI: 10.17116/klinderma2018171115-120
 - and without bacterial vaginosis. *Am J Med Sci*. 2012 Jul;344(1):35-9. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e318235597b
 12. Shikh EV, Makhova AA, Sharonova SS. Oral probiotics in women's health: experimental evidence and results from clinical trials. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2021;20(2):102-109. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-102-109 (In Russian).
 13. Kremleva EA, Sgibnev AV. Proinflammatory cytokines as regulators of vaginal microbiota. *Bull Exp Biol Med*. 2016; 162: 75-8. DOI: 10.1007/s10517-016-3549-1
 14. Masese L, Baeten JM, Richardson BA, Bukusi E, John-Stewart G, Jaoko W, et al. Incident herpes simplex virus type 2 infection increases the risk of subsequent episodes of bacterial vaginosis. *J Infect Dis*. 2014 Apr 1;209(7):1023-7. DOI: 10.1093/infdis/jit634
 15. Oh JE, Kim BC, Chang DH, Kwon M, Lee SY, Kang D, et al. Dysbiosis-induced IL-33 contributes to impaired antiviral immunity in the genital mucosa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Feb 9;113(6):E762-71. DOI: 10.1073/pnas.1518589113
 16. Garrett N, Mtshali A, Osman F, Masson L, McKinnon LR, Singh R, et al. Impact of point-of-care testing and treatment of sexually transmitted infections and bacterial vaginosis on genital tract inflammatory cytokines in a cohort of young South African women. *Sex Transm Infect*. 2021 Feb 19;sextrans-2020-054740. DOI: 10.1136/sextrans-2020-054740
 17. Marconi C, Santos-Greatti MM, Parada CM, Pontes A, Pontes AG, Giraldo PC, et al. Cervicovaginal levels of proinflammatory cytokines are increased during chlamydial infection in bacterial vaginosis but not in lactobacilli-dominated flora. *J Low Genit Tract Dis*. 2014 Jul;18(3):261-5. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000003
 18. Fan SR, Liu XP, Liao QP. Human defensins and cytokines in vaginal lavage fluid of women with bacterial vaginosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008 Oct;103(1):50-4. DOI: 10.1016/j.ijgo.2008.05.020
 19. Mitchell C, Marrazzo J. Bacterial vaginosis and the cervicovaginal immune response. *Am J Reprod Immunol*. 2014 Jun;71(6):555-63. DOI: 10.1111/aji.12264
 20. Dikke GB, Sukhanov AA, Kukarskaya II, Ostromensky VV. Local therapy with a complex of exogenous cytokines in patients with recurrent viral-bacterial infections of the lower genital tract. *Farmateka*. 2021;28(6):44-50. DOI: 10.18565/farmateka.2021.6.38-44 (In Russian).
 21. Kravchenko EN, Kuklina LV. Papillomavirus infection and bacterial vaginosis: immunomodulating therapy in pregnant women. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2018;17(6):33-38. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-6-33-38 (In Russian).
 22. Lin TC, Hsu IL, Tsai WH, Chu YC, Kuan LC, Huang MS, et al. Improvement of Bacterial Vaginosis by Oral *Lactobacillus* Supplement: A Randomized, Double-Blinded Trial. *Applied Sciences*. 2021;11:902. DOI: 10.3390/app11030902
 23. Kalia N, Singh J, Kaur M. Immunopathology of Recurrent Vulvovaginal Infections: New Aspects and Research Directions. *Front Immunol*. 2019 Aug 28;10:2034. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02034
 24. Rojas JM, Avia M, Martín V, Sevilla N. IL-10: A Multifunctional Cytokine in Viral Infections. *J Immunol Res*. 2017;2017:6104054. DOI: 10.1155/2017/6104054
 25. Dobrokhotova YuE, Bоровкова EI, Nugumanova OR, Bоровков IM, Allakhverdieva AR, Shishkina AD. Correction of angiogenesis disorders in patients with chronic endometritis: a pilot study. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2020;19(5):5-12. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-5-5-12 (In Russian).
 26. Dikke GB, Ostromensky VV. Immune dysfunction in chronic endometritis and the experience of its correction using local cytokine therapy. *Obstetrics and Gynecology (Moscow)*. 2019;9:139-46. DOI: 10.18565/aig.2019.9.139-146 (In Russian).
 27. Svirshchevskaya EV, Matushevskaya EV. The role of cytokines in the pathogenesis and treatment of herpesvirus diseases. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2018;1:115-20. DOI: 10.17116/klinderma2018171115-120 (In Russian).

References

Информация о соавторах:

Айсаева Баху Магомедхабибовна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Дагестанского государственного медицинского университета, ассистент кафедры медицинской симуляции и учебной практики Дагестанского государственного медицинского университета

Адрес: 367000, Махачкала, пр-т Имама Шамиля, 44/1

Телефон: (964) 022-4468

E-mail: aysaevabakhu1995@mail.ru.

ORCID: 0000-0002-9334-9978

Абусуева Зухра Абусуевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Дагестанского государственного медицинского университета, заведующая отделением консервативной гинекологии Махачкалинского родильного дома №2

Адрес: 367000, Махачкала, ул. Буганова, 17а

Телефон: (988) 291-5134

E-mail: zuhraabusueva@mail.ru

ORCID: 0000-0002-7729-1606

Хашаева Тамара Хаджимурадевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета Дагестанского государственного медицинского университета

Адрес: 367000, Махачкала, ул. Буганова, 17а

Телефон: (928) 670-9009

E-mail: tamara40@mail.ru

ORCID: 0000-0002-2164-736X

Information about co-authors:

Bakhu M. Aisaeva, Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty, Dagestan State Medical University; Assistant at the Department of Medical Simulation and Educational Practice, Dagestan State Medical University

Address: 44/1 Imam Shamil ave., Makhachkala, 367000, Russian Federation

Phone: (964) 022-4468

E-mail: aysaevabakhu1995@mail.ru

ORCID: 0000-0002-9334-9978

Zukhra A. Abusueva, MD, PhD, Dsc, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty, Dagestan State Medical University, Head of the Department of Conservative Gynecology Makhachkala Maternity Hospital No 2

Address: 17a Buganov str., Makhachkala, 367000, Russian Federation

Phone: (988) 291-5134

E-mail: zuhraabusueva@mail.ru

ORCID: 0000-0002-7729-1606

Tamara Kh. Khashaeva, MD, PhD, Dsc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty, Dagestan State Medical University

Address: 17a Buganov str., Makhachkala, 367000, Russian Federation

Phone: (928) 670-9009

E-mail: tamara40@mail.ru.

ORCID: 0000-0002-2164-736X

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Сравнительное клиническое исследование оптимизированного метронидазола в виде вагинального эмульгеля с липидным наноносителем для лечения бактериального вагиноза и его рецидивов

Основным направлением текущей работы было создание, оценка и клиническое сравнение эффективности вагинального эмульгеля с твердыми липидными наночастицами (SLN), содержащего новый метронидазол (MTD), и имеющегося в продаже вагинального геля (Metron®) против бактериального вагиноза (BV). Восемь составов были изготовлены с использованием 23 полных факторных схем и приготовлены с использованием стеариновой кислоты и твина-80 в качестве твердого липида и поверхностно-активного вещества соответственно. Концентрации липидов и поверхностно-активных веществ в дополнение к амплитуде обработки ультразвуком были выбраны в качестве независимых переменных (X1–X3). Затем подготовленные SLN, нагруженные MTD, оценивали на основе зависимых переменных: размер частиц, индекс полидисперсности, дзета-потенциал, эффективность захвата и совокупный процент высвобождения лекарственного средства в течение 24 ч (Y1–Y5). Исследование высвобождения *in vitro* показало замедленное высвобождение MTD из SLN до 24 ч. Оптимальные нагруженные MTD SLN показали наноразмерные частицы 256 нм. Кроме того, оптимизированный состав MTD-SLN был включен в эмульгель Carborol и клинически исследован на предмет его действия против BV. Клинические исследования зафиксировали значительное усиление терапевтического ответа на MTD от оптимизированного состава вагинального эмульгеля SLN в отношении клинического лечения ($p < 0,05$) и низкой частоты рецидивов ($p < 0,001$) по сравнению с имеющимся на рынке продуктом. Наши результаты позволяют сделать вывод, что изготовленный вагинальный эмульгель SLN с MTD имеет больший терапевтический эффект с точки зрения управления BV по сравнению с доступным коммерческим вагинальным гелем (Metron®).

Badawi NM, Elkafrawy MA, Yehia RM, Attia DA.

Clinical comparative study of optimized metronidazole loaded lipid nanocarrier vaginal emulgel for management of bacterial vaginosis and its recurrence.

Drug Deliv. 2021 Dec;28(1):814-825. DOI: 10.1080/10717544.2021.1912211

Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy,

The British University in Egypt (BUE), Cairo, Egypt;

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine (Girls),

Al-Azhar University, Cairo, Egypt.