

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-149-154

Новые возможности в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза с помощью иммуномодулирующей терапии

Ю.Э. Доброхотова, П.А. Шадрова

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) представляют собой серьезную проблему для общественного здравоохранения за счет их разрушительного воздействия на репродуктивное здоровье женщины и ее фертильность. Несмотря на интенсивное развитие медицинской науки и появление новых групп антибактериальных препаратов, стремительно увеличиваются риски антибиотикорезистентности и возникает необходимость в комплексном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных бактериальной флорой. Модуляция иммунного ответа лежит в основе разработанных в последнее время методов лечения различных заболеваний: от инфекционных до онкологических. Рациональному развитию новых видов иммунотерапии, которые могут быть успешно реализованы в клинической практике, способствует детальное понимание предмета молекулярной иммунологии. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют об эффективности инозина пранобекса в лечении ряда заболеваний, особенно у больных с ослабленным иммунитетом. Препарат положительно зарекомендовал себя в связи с хорошей переносимостью и отсутствием серьезных побочных эффектов. Будучи безопасным средством, инозин пранобекс может использоваться в различных схемах лечения, в т. ч. в составе комплексной терапии хронических ВЗОМТ совместно с антибактериальными препаратами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инозин пранобекс, воспалительные заболевания органов малого таза, сальпингоофорит, бесплодие, иммунотерапия, инфекции, передающиеся половым путем, бактериальный вагиноз.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Доброхотова Ю.Э., Шадрова П.А. Новые возможности в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза с помощью иммуномодулирующей терапии. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(2):149–154. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-149-154.

Novel treatment modalities for pelvic inflammatory disease using immunomodulating therapy

Yu.E. Dobrokhotova, P.A. Shadrova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Pelvic inflammatory disease (PID) is a significant issue of public health due to its devastating effects on female reproductive health and fertility. Despite extensive development of medicine and the emergence of novel groups of antibacterial agents, the risks of antibacterial resistance rapidly grow, thus requiring complex treatment of infectious inflammatory disorders caused by bacterial flora. The modulation of immune response is the heart of recently developed treatment modalities for various diseases (infections, oncology etc.). A detailed understanding of molecular immunology contributes to the rational development of novel types of immunotherapy, which can be successfully introduced into clinical practice. Numerous findings demonstrate the efficacy of inosine pranobex for various diseases, in particular, in immunocompromised patients. This medication has proven itself due to good tolerability and the lack of serious side effects. Inosine pranobex being a safe drug that can be used in many treatment schedules, including complex treatment for chronic PID with antibacterial agents.

KEYWORDS: inosine pranobex, pelvic inflammatory disease, salpingo-oophoritis, infertility, immunotherapy, sexually transmitted infections, bacterial vaginosis.

FOR CITATION: Dobrokhotova Yu.E., Shadrova P.A. Novel treatment modalities for pelvic inflammatory disease using immunomodulating therapy. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(2):149–154. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-149-154.

Актуальность

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) представляют собой инфекционно-воспалительный процесс в верхних отделах женской репродуктивной системы с вовлечением матки, маточных труб и яичников, а в ряде случаев — смежных органов мало-

го таза [1]. ВЗОМТ часто встречаются у женщин репродуктивного возраста и представляют собой серьезную проблему для общественного здравоохранения за счет их негативного воздействия на фертильность, они приводят к хронической тазовой боли, внематочной беременности и бесплодию путем нарушения нормальной архитекто-

ники органов малого таза [2]. К факторам риска развития ВЗОМТ относят особенности сексуального поведения, такие как частая смена половых партнеров, незащищенные контакты, ВЗОМТ и передающиеся половым путем инфекции, перенесенные в прошлом, внутриматочные вмешательства (гистероскопия, выскабливание стенок полости матки, вакуум-аспирация эндометрия, связанная с прерыванием беременности, и гистеросальпингография) [3, 4].

Этиологическая структура ВЗОМТ, по разным данным, выглядит следующим образом: в 85% случаев лидирующими инфекционными агентами являются *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*, далее следуют условно-патогенные микроорганизмы, ассоциированные с бактериальным вагинозом (БВ) (*Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Atopobium spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Clostridium spp.*), в 15% случаев при ВЗОМТ обнаруживаются бактерии кишечной группы (*Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, стрептококки группы В, *Campylobacter spp.*) и респираторные бактерии (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, стрептококки группы А, *Staphylococcus aureus*) [5]. Роль облигатного патогена *Mycoplasma genitalium* в этиологии ВЗОМТ остается спорной, хотя и отмечено девятикратное увеличение частоты обнаружения данного возбудителя при развитии заболевания по сравнению со здоровыми пациентками [6].

ВЗОМТ классифицируют по времени возникновения, выделяя острый, подострый и хронический процессы. Острые эпизоды связывают с бактериальными инфекционными агентами, передающимися половым путем, ассоциированными с БВ, а также с респираторными и кишечными бактериями, при этом заболевание длится до 30 дней. Субклиническое течение ВЗОМТ протекает без симптомов острой инфекции, на фоне чего могут развиваться такие осложнения, как tuboовариальные абсцессы, гидросальпинкс, внематочная беременность или трубно-перитонеальное бесплодие. Часто выявляемые инфекционные агенты *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae*, обладающие тропностью к цилиндрическому эпителию, поражают верхние отделы репродуктивного тракта восходящим путем, при этом первоначально возникают проявления цервицита. Индивидуальные различия иммунного ответа и способность возбудителей уклоняться от иммунитета хозяина обуславливают риск распространения инфекции [7–9]. Хроническое, длительное (более 30 дней) ВЗОМТ определяется как инфекция, вызванная микобактериями туберкулеза или видами актиномицетов [10], что достаточно редко встречается в клинической практике акушера-гинеколога.

Понимание иммунопатогенеза ВЗОМТ помогает оценить возможности комплексной терапии и определить возможные точки приложения для использования средств, обладающих иммуностимулирующей активностью.

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ВЗОМТ

Самая распространенная бактериальная инфекция, вызываемая *C. trachomatis*, имеет длительный инкубационный период и характеризуется стертым клиниче-

ским течением, что откладывает диагностику до активизации инфекции в период иммуносупрессии организма. Хотя патологические исходы инфицирования хорошо известны, механизмы повреждения тканей хламидиями до конца не изучены. Понимание этого процесса имеет центральное значение для профилактики и смягчения последствий заболевания. У 10–15% женщин, инфицированных *C. trachomatis*, развивается ВЗОМТ. Результаты многих исследований *in vitro* предполагают, что воспалительная реакция инициируется и активно поддерживается инфицированными эпителиальными клетками хозяина (врожденный иммунный ответ), которые секретируют хемокины интерлейкин ИЛ-8 и GRO α (Growth-regulated oncogene α — связанный с ростом онкоген α). Эти хемокины способствуют миграции лейкоцитов к месту инфекции и являются мощными хемоаттрактантами и активаторами нейтрофилов, моноцитов, НК-клеток и Т-лимфоцитов [11]. Также активно секретируются цитокины ИЛ-1 α и ИЛ-6, которые усиливают клеточную воспалительную реакцию и вызывают прямое повреждение тканей [12]. ИЛ-1 α и ИЛ-6 оказывают плейотропное действие на клеточные функции, связанные с острым воспалением, включая индукцию молекул адгезии на эндотелиальных клетках, индукцию секреции дополнительных провоспалительных цитокинов макрофагами и другими клетками, а также белков острой фазы в эпителиальных клетках и макрофагах [13]. ИЛ-1 α , высвобождаемый при лизисе эпителиальных клеток, может усиливать воспалительный ответ, стимулируя дополнительную продукцию цитокинов за счет цитокинового каскада. Эти данные легли в основу «клеточной парадигмы хламидийного патогенеза» Ричарда Стивенса. В 2003 г. ученый выдвинул теорию, согласно которой «воспалительные процессы вызваны инфицированными клетками хозяина, что объясняет хроническое воспаление и способствует поддержанию инфекции, клеточной пролиферации, образованию спаек и бесплодию» [14]. Являясь грамотрицательным микроорганизмом, хламидия также может стимулировать фагоцитарные клетки с последующей секрецией провоспалительных цитокинов посредством липополисахаридов, содержащихся в клеточной стенке [15].

Стертая клиническая картина характерна и для заболевания, вызванного *N. gonorrhoeae*. До 50% пациенток с выявленной гонококковой инфекцией нижнего отдела репродуктивного тракта не предъявляют специфических жалоб [16]. Только у 15% женщин с цервицитом, вызванным *N. gonorrhoeae*, развивается ВЗОМТ [8]. Анализ цервикальной слизи, полученной от здоровых женщин и от женщин, инфицированных *N. gonorrhoeae*, показывает, что при неосложненной инфекции отсутствует выработка антител против возбудителя. Эти клинические данные согласуются с исследованиями, в которых доказана способность гонококка уклоняться от воздействия иммунной системы хозяина. Так, характерная для большинства инфекций воспалительная реакция, при гонококковом цервиците не вызывает местного повышения провоспалительных цитокинов ИЛ-1, -6, -8 [17]. Менее половины всех инфицированных *N. gonorrhoeae* женщин предъявляют жалобы. Адгезия гонококка к слизистой оболочке генитального тракта осуществляется посредством белков, содержащихся в клеточной стенке микроорганизма. Гонококковые липоолигосахариды, находя-

щиеся внутри мембраны, стимулируют высвобождение провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ-1, -6, -8), которые и вызывают большинство симптомов, связанных с гонореей [18].

Окончательная роль *M. genitalium* в развитии заболеваний верхних отделов репродуктивной системы не установлена. Обнаружение данного возбудителя у женщин с ВЗОМТ регистрируется в 10% случаев [6]. Острая воспалительная реакция, в которой преобладают полиморфно-ядерные лейкоциты, возникает в результате первичного инфицирования *M. genitalium*. В лабораторных условиях было установлено, что в результате быстрой клеточной инвазии иммуногенные белки патогена активировали NF- κ B через Toll-like-рецепторы с последующей секрецией провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, -8, -1, -1 β , -12, -16 и интерферона γ) [19]. Это в свою очередь приводило к стимуляции моноцитов, макрофагов и NK-клеток в слизистой оболочке влагалища и шейки матки. При этом в отношении *M. genitalium* не действует механизм фагоцитоза. Микроорганизм имеет внутриклеточную локализацию, что обеспечивает его выживание; будучи защищенным от клеточных иммунных ответов, он тем самым поддерживает инфекцию и облегчает ее распространение на вышележащие структуры.

БВ имеет важное клиническое значение из-за множества неблагоприятных последствий для репродуктивной функции и повышенного риска развития инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). БВ чаще регистрируется у пациенток с трубным фактором бесплодия по сравнению с женщинами с другими причинами infertility (отношение шансов 2,77, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,62–4,75) [20]. Причинно-следственная связь между БВ и ВЗОМТ до конца не установлена [21], однако исследования подтверждают обнаружение БВ-ассоциированных бактерий в гистологических образцах маточных труб женщин, страдающих хроническим сальпингоофоритом [22]. Связь отдельных представителей БВ с развитием ВЗОМТ была продемонстрирована в работе 2013 г. Исследовано 46 образцов эндометрия и 22 образца маточных труб на предмет детекции БВ-ассоциированных бактерий методом флуоресцентной гибридизации *in situ*. Полученные результаты продемонстрировали двукратное увеличение риска распространения микробной биопленки, образованной *Gardnerella vaginalis*, на эндометрий из влагалища. Риск микробной контаминации эндометрия и маточных труб БВ-ассоциированными микроорганизмами у больных БВ повышен в 5,7 раза (95% ДИ 1,8–18,3, $p=0,002$) по сравнению со здоровыми женщинами. Обнаружение адгезированной к поверхности эндометрия полимикробной влагалищной биопленки, образованной *G. vaginalis*, может объяснять неблагоприятный исход беременности в разные сроки при БВ [23]. Вероятно, БВ является независимой причиной ВЗОМТ или ее индикатором, повышающим восприимчивость к ИППП. Дополнительные данные в поддержку этой теории были получены D. Fredricks et al. [24] при исследовании смывов из влагалища методом полимеразной цепной реакции широкого спектра и флуоресцентной гибридизации у пациенток с БВ. Было показано, что для больных данной категории характерно большое разнообразие микробной флоры. Таким образом, все больше данных указывает на то, что БВ является не причи-

ной инфекционных заболеваний матки и ее придатков, а лишь маркером нарушений в системе врожденного иммунитета, которые, в свою очередь, создают условия для восходящего инфицирования.

При БВ во влагалище возрастает количество провоспалительных цитокинов (в частности, ФНО α и ИЛ-6), однако запуска развернутого воспалительного ответа при этом не происходит: клинические проявления воспаления и лейкоцитоз при микроскопии отсутствуют.

Лечение ВЗОМТ

Учитывая высокую распространенность и позднюю выявляемость ИППП и других полимикробных синдромов, вызывающих вялотекущие процессы в нижних отделах репродуктивного тракта с возможным распространением на вышележащие структуры, а также особенности иммунного ответа на каждый патоген и проблему антибиотикорезистентности, возникает вопрос о необходимости применения комплексной терапии ВЗОМТ [25].

Модуляция иммунного ответа легла в основу самых последних разработанных методов лечения различных заболеваний. Развитию новых, рациональных форм иммунотерапии, которые могут быть успешно реализованы в клинической практике, способствует детальное понимание предмета молекулярной иммунологии.

Появление новых антибиотикорезистентных штаммов бактерий подчеркивает необходимость дальнейшего поиска соответствующих иммуномодуляторов с целью расширения арсенала средств терапии инфекционных заболеваний.

Инозин пранобекс (ИП) представляет собой синтетическое соединение *p*-ацетиамидобензоатной соли *N,N*-диметиламино-2-пропанола с инозином в молярном соотношении 3:1 с заявленными иммуномодулирующими и противовирусными свойствами.

Результаты многочисленных исследований, проведенных с 1970-х годов до настоящего времени, свидетельствуют об эффективности препарата в лечении ряда заболеваний, особенно у больных с ослабленным иммунитетом. На сегодняшний день общепризнано, что ИП — это препарат, который хорошо переносится и не имеет серьезных побочных эффектов. На основании результатов анализов сделан вывод, что ИП не обладает ни цитотоксическими, ни генотоксическими, ни мутагенными свойствами [26–29].

Несмотря на широкое клиническое применение препарата, молекулярные механизмы, лежащие в основе иммуномодуляции, индуцированной ИП, остаются неясными. В попытке объяснить противовирусные свойства ИП были выдвинуты различные гипотезы. Считается, что противовирусная активность ИП *in vivo* обусловлена усилением иммунных реакций хозяина под действием препарата [30].

Вместе с тем возможны и другие способы действия препарата: ИП усиливает пролиферативный ответ лимфоцитов, подвергнутых воздействию традиционных митогенов, в т. ч. фитогемагглютинина [31, 32], конканавалина А [33] и анти-CD3 [34], но не обладает собственной способностью митогенного влияния на лимфоциты [35].

Лимфоциты, обработанные ИП, становятся более чувствительными и активно стимулируют продукцию ИЛ-2 [36, 37] и NK-клеток [33].

ИП усиливает секрецию ФНО α (в краткосрочных — 24-часовых и длительных — 72-часовых культурах) и интерферона γ (в 72-часовых культурах), что предположительно сопоставимо с процессами, происходящими при угнетенной функции иммунной системы [33]. Введение ИП индуцирует ответ Th1-клеточного звена иммунитета, о чем свидетельствует повышение уровня провоспалительных цитокинов (например, ИЛ-2 и интерферона γ) как *in vivo*, так и *in vitro* в антиген-активированных клетках [33, 38], при этом ингибируется продукция ИЛ-10 [33].

Потенциал ИП против инфекционных заболеваний поддерживается повышением активности НК-клеток [39, 40] посредством метаболической активации и индуцирования экспрессии лигандов NKG2D на поверхности клеток-мишеней. У клеток, культивированных с ИП, отмечали значительное дозозависимое увеличение НК-опосредованной цитотоксичности. Наряду с этим ИП потенцирует хемотаксис и фагоцитоз нейтрофилов, моноцитов и макрофагов [38]. При введении ИП гуморальный иммунный ответ в основном усиливается за счет стимуляции дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки и увеличения продукции антител [41].

Клиническое наблюдение

В отделение гинекологии ГКБ 1 им. Н.И. Пирогова на базе кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России была госпитализирована пациентка Г. 34 лет с жалобами на боли внизу живота, повышение температуры тела до 38,5 °С. При первичном осмотре определялись положительные перитонеальные симптомы, выраженная болезненность в подвздошных областях, при ультразвуковом исследовании обнаружены расширение маточных труб с обеих сторон, гипоехогенная структура яичников с нечеткими контурами, наличие свободной жидкости в проекции придатков и в дугласовом пространстве. Клинико-лабораторные обследования выявили лейкоцитоз до 17×10^9 г/л. Из анамнеза было известно, что пациентке проводилась неоднократная антибактериальная терапия по поводу «воспаления придатков». Из сопутствующих гинекологических заболеваний пациентка отметила носительство ВПЧ высокого канцерогенного риска (16 и 18 типы) и «эрозию» шейки матки. В связи с наличием симптомов острого живота, выраженной интоксикации с диагнозом «Обострение хронического сальпингоофорита. Пельвиоперитонит» пациентка была доставлена в операционную.

Больной была оказана медицинская помощь согласно медико-экономическим стандартам: оперативная лапароскопия, санация брюшной полости, в послеоперационном периоде — антибактериальная (Sol. Ceftriaxoni 1 г, Sol. Дохусулини 100 мг внутривенно 2 р/сут в течение 5 дней в стационаре и 5 дней амбулаторного приема в таблетированной форме), инфузионная (Sol. NaCl 0,9% 1000 мл внутривенно капельно в первые сутки после операции), симптоматическая (Sol. Ketorolaci 1 мл 2 р/сут в течение 3 дней) терапия. Из анамнеза известно о наличии ВПЧ 16 и 18 типов, в связи с чем была назначена иммуномодулирующая терапия препаратом Гроприносин (ИП) по 1000 мг 3 р/сут (суточная доза составляла 3000 мг) на протяжении всего пребывания

в стационаре с рекомендацией продолжить прием препарата до 30 дней. Отмечалось быстрое восстановление пациентки, температура нормализовалась уже на 2-й день, болевой симптом значительно уменьшился также на 2-й день после операции и полностью купировался к 4-му дню. ВПЧ 16 и 18 типов после курса лечения не определялись. Таким образом, получены первые данные, что ИП может быть использован и в комплексной терапии ВЗОМТ, что, вероятно, будет способствовать скорейшему купированию процессов воспаления, однако требуются дальнейшие исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИП продолжает оставаться предметом различных клинических и фундаментальных исследований. Его эффективность как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии была пересмотрена при различных заболеваниях. Кроме того, исследуются новые, потенциально перспективные терапевтические показания к применению ИП. На протяжении десятилетий ИП широко используется в медицине благодаря своим иммуномодулирующим и противовирусным свойствам. Препарат является безопасным для медицинского применения и может использоваться более широко в качестве дополнительного метода в различных схемах иммунотерапии [42], в т. ч. в качестве комплексной терапии хронических ВЗОМТ, наряду с применением антибактериальных препаратов.

Благодарность

Редакция благодарит компанию ООО «Геден Рихтер Фарма» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Acknowledgement

Editorial Board is grateful to LLC "Gedeon Richter Pharma" for the assistance in technical edition of this publication.

Литература/References

1. Ross J., Guaschino S., Cusini M., Jensen J. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS*. 2018;29(2):108–114. DOI: 10.1177/0956462417744099.
2. Den Heijer C.D.J., Hoebe C.J.P.A., Driessen J.H.M. et al. Chlamydia trachomatis and the Risk of Pelvic Inflammatory Disease, Ectopic Pregnancy, and Female Infertility: A Retrospective Cohort Study Among Primary Care Patients. *Clin Infect Dis*. 2019;15:69(9):1517–1525. DOI: 10.1093/cid/ciz429.
3. Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А. Заболеваемость всего населения России в 2017 году. (Электронный ресурс.) URL: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> (дата обращения: 16.03.2021).
4. Polikarpov A.V., Alexandrova G.A., Golubev N.A. The incidence of the entire population of Russia in 2017. (Electronic resource.) URL: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> (access date: 16.03.2021) (in Russ.).
5. Graesslin O., Verdon R., Raimond E. et al. Management of tubo-ovarian abscesses and complicated pelvic inflammatory disease: CNGOF and SPILF Pelvic Inflammatory Diseases Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2019;47(5):431–441. DOI: 10.1016/j.gofs.2019.03.011.
6. Soper D.E. Pelvic inflammatory disease. *Obstetrics and Gynecology*. 2010;116(2 Pt 1):419–428. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181e92c54.

6. Savaris R.F., Fuhrich D.G., Duarte R.V. et al. Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8:CD010285. DOI: 10.1002/14651858.CD010285.pub3.
7. Taylor-Robinson D., Jensen J.S., Svenstrup H., Stacey C.M. Difficulties experienced in defining the microbial cause of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS.* 2012;23(1):18–24. DOI: 10.1258/ijasa.2011.011066.
8. Curry A., Williams T., Penny M.L. Pelvic Inflammatory Disease: Diagnosis, Management, and Prevention. *Am Fam Physician.* 2019;15;100(6):357–364. PMID: 31524362.
9. Chappell C.A., Wiesenfeld H.C. Pathogenesis, diagnosis, and management of severe pelvic inflammatory disease and tuboovarian abscess. *Clin Obstet Gynecol.* 2012;55(4):893–903. DOI: 10.1097/GRF.0b013e3182714681.
10. Brunham R.C., Gottlieb S.L., Paavonen J. Pelvic Inflammatory Disease. *N Engl J Med.* 2015;372(21):2039–2048. DOI: 10.1056/NEJMra1411426.
11. Palomino D.C., Marti L.C. Chemokines and immunity. *Einstein (Sao Paulo).* 2015;13(3):469–473. DOI: 10.1590/S1679-45082015RB3438.
12. Lehr S., Vier J., Häcker G., Kirschnek S. Activation of neutrophils by *Chlamydia trachomatis*-infected epithelial cells is modulated by the chlamydial plasmid. *Microbes Infect.* 2018;20(5):284–292. DOI: 10.1016/j.micinf.2018.02.007.
13. Faris R., Andersen S.E., McCullough A. et al. *Chlamydia trachomatis* Serovars Drive Differential Production of Proinflammatory Cytokines and Chemokines Depending on the Type of Cell Infected. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;26;9:399. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00399.
14. Stephens R.S. The cellular paradigm of chlamydial pathogenesis. *Trends Microbiol.* 2003;11:44–51. DOI: 10.1016/s0966-842x (02) 00011-2.
15. Yang C., Briones M., Chiou J. et al. *Chlamydia trachomatis* Lipopolysaccharide Evades the Canonical and Noncanonical Inflammatory Pathways To Subvert Innate Immunity. *mBio.* 2019;23;10(2):e00595–19. DOI: 10.1128/mBio.00595-19.
16. Skerlev M., Čulav-Košćak I. Gonorrhoea: new challenges. *Clin Dermatol.* 2014;32(2):275–281. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2013.08.010.
17. Stevens J.S., Criss A.K. Pathogenesis of *Neisseria gonorrhoeae* in the female reproductive tract: neutrophilic host response, sustained infection, and clinical sequelae. *Curr Opin Hematol.* 2018;25(1):13–21. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000394.
18. Escobar A., Candia E., Reyes-Cerpa S. et al. *Neisseria gonorrhoeae* induces a tolerogenic phenotype in macrophages to modulate host immunity. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:127017. DOI: 10.1155/2013/127017.
19. Tsevat D.G., Wiesenfeld H.C., Parks C., Peipert J.F. Sexually transmitted diseases and infertility. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(1):1–9. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.08.008.
20. Van Oostrum N., De Sutter P., Meys J., Verstraelen H. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2013;28(7):1809–1815. DOI: 10.1093/humrep/det096.
21. Taylor B.D., Darville T., Haggerty C.L. Does bacterial vaginosis cause pelvic inflammatory disease? *Sex Transm Dis.* 2013;40(2):117–122. DOI: 10.1097/OLQ.0b013e31827c5a5b.
22. Taylor-Robinson D., Boustouller Y.L. Damage to oviduct organ cultures by *Gardnerella vaginalis*. *Int J Exp Pathol.* 2011;92(4):260–265. DOI: 10.1111/j.1365-2613.2011.00768.x.
23. Swidsinski A., Verstraelen H., Loening-Baucke V. et al. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. *PLoS One.* 2013;8(1):e53997. DOI: 10.1371/journal.pone.0053997.
24. Fredricks D.N., Fiedler T.L., Marrazzo J.M. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med.* 2005;353(18):1899–1911. DOI: 10.1056/NEJMoa043802.
25. Gradison M. Pelvic inflammatory disease. *Am Fam Physician.* 2012;85(8):791–796. PMID: 22534388.
26. Majewska A., Lasek W., Janyst M., Mlynarczyk G. In vitro inhibition of HHV-1 replication by inosine pranobex and interferon- α . *Acta Pol Pharm.* 2016;73(3):637–644. PMID: 27476281.
27. Tobolska S., Terpilowska S., Jaroszewski J., Siwicki A.K. Genotoxicity and mutagenicity of inosine pranobex. *J Vet Res.* 2018;62(2):207–213. DOI: 10.2478/jvetres-2018-0030.
28. Tobolska S., Terpilowska S., Jaroszewski J., Siwicki A.K. Influence of inosine pranobex on cell viability in normal fibroblasts and liver cancer cells. *J Vet Res.* 2018;62(2):215–220. DOI: 10.2478/jvetres-2018-0031.
29. Sliva J., Pantzartzi C.N., Votava M. Inosine Pranobex: A Key Player in the Game Against a Wide Range of Viral Infections and Non-Infectious Diseases. *Adv Ther.* 2019;36(8):1878–1905. DOI: 10.1007/s12325-019-00995-6.
30. Majewska A., Lasek W., Janyst M., Mlynarczyk G. Inhibition of adenovirus multiplication by inosine pranobex and interferon α in vitro. *Cent Eur J Immunol.* 2015;40(4):395–399. DOI: 10.5114/ceji.2015.56960.
31. Lomnitzer R. Isoprinosine potentiation of human peripheral blood mononuclear cell response to mitogens: kinetics and effect on expression of the IL-2 receptor and the activity of interleukin 2. *J Clin Lab Immunol.* 1988;27: 91–96.
32. Nakamura T., Miyasaka N., Pope R.M. et al. Immunomodulation by isoprinosine: effects on in vitro immune functions of lymphocytes from humans with autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol.* 1983;52:67–74.
33. Singh H., Herndon D.N. Effect of isoprinosine on lymphocyte proliferation and natural killer cell activity following thermal injury. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 1989;11:631–644. DOI: 10.3109/08923978909005391.
34. Lomnitzer R. Isoprinosine potentiation of human peripheral blood mononuclear cell response to mitogens: kinetics and effect on expression of the IL-2 receptor and the activity of interleukin 2. *J Clin Lab Immunol.* 1988;27:91–96.
35. Lasek W., Janyst M., Wolny R. et al. Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cytokine production by human lymphocytes. *Acta Pharm.* 2015;65(2):171–180. DOI: 10.1515/acph-2015-0015.
36. Nakamura T., Miyasaka N., Pope R.M. et al. Immunomodulation by isoprinosine: effects on in vitro immune functions of lymphocytes from humans with autoimmune diseases. *Clin. Exp. Immunol.* 1983;52:67–74.
37. Wiranowska-Stewart M., Hadden J.W. Effects of isoprinosine and NPT 15392 on interleukin-2 (IL-2) production. *Int. J. Immunopharmacol.* 1986;8:63–69. DOI: 10.1016/0192-0561 (86) 90074-3.
38. Petrova M., Jelev D., Ivanova A., Krastev Z. Isoprinosine affects serum cytokine levels in healthy adults. *J Interferon Cytokine Res.* 2010;30(4):223–228. DOI: 10.1089/jir.2009.0057.
39. Ahmed R.S., Newman A.S., O'Daly J. et al. Inosine acedoben dimepranol promotes an early and sustained increase in the natural killer cell component of circulating lymphocytes: a clinical trial supporting anti-viral indications. *Int Immunopharmacol.* 2017;42:108–114. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.11.023.
40. Diaz-Mitoma F., Turgonyi E., Kumar A. et al. Clinical improvement in chronic fatigue syndrome is associated with enhanced natural killer cell-mediated cytotoxicity: the results of a pilot study with Isoprinosine. *J Chronic Fatigue Syndr.* 2003;11(2):71–95. DOI: 10.1300/J092v11n02_06.
41. Majewska A., Lasek W., Przybylski M. et al. Interferon- α and inosine pranobex-mediated inhibition of replication of human RNA viruses in vitro. *Med Dosw Mikrobiol.* 2016;68(1):64–71. PMID: 28146624.
42. McCarthy M.T., Lin D., Soga T. et al. Inosine pranobex enhances human NK cell cytotoxicity by inducing metabolic activation and NKG2D ligand expression. *Eur J Immunol.* 2020;50(1):130–137. DOI: 10.1002/eji.201847948.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Доброхотова Юлия Эдуардовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

Шадрова Полина Андреевна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-3721-1421.

Контактная информация: Шадрова Полина Андреевна, e-mail: shadrovapolina@hotmail.com.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 13.03.2021.

Поступила после рецензирования 02.04.2021.

Принята в печать 19.04.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Yulia E. Dobrokhotova — *Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.*

Polina A. Shadrova — *postgraduate student of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3721-1421.*

Contact information: Polina A. Shadrova, e-mail: shadrovapolina@hotmail.com.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 13.03.2021.

Revised 02.04.2021.

Accepted 19.04.2021.