

© Анфилова М. Р.

УДК 616.97-055.2:615.276

Анфилова М. Р.

ВЛИЯНИЕ СТАТИНОВ НА ПОСТЭРАДИКАЦИОННУЮ КИНЕТИКУ ТХ1-СПЕЦИФИЧНЫХ ЦИТОКИНОВ (ИЛ-2, ФНО, ИФН-γ) И ИЛ-1В У ЖЕНЩИН С УРОГЕНИТАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ, ВЫЗВАННЫМИ С. TRACHOMATIS, M. GENITALIUM, U. UREALYTICUM

Винницкий национальный медицинский университет

Н.И. Пирогова (г. Винница)

m_anfilova@ukr.net

Работа является фрагментом НИР: «Разработка лечебно-профилактических и лечебно-диагностически-реабилитационных программ при тяжелых хронических дерматозах и заболеваниях, передаваемых половым путем с целью повышения качества жизни пациентов (2013-2017)», № государственной регистрации 0113U003463.

Вступление. Поскольку вероятность развития осложнений урогенитальных инфекций у женщин, вызванных *S. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, определяется особенностями течения иммунной реакции, её контроль и при необходимости ограничение активности имеют первостепенное значение для их профилактики.

При моделировании генитальной хламидийной инфекции у самок мышей было установлено, что в ответ на проникновение возбудителя в нём могут развиваться два принципиальных типа иммунного ответа — регулируемые Т хелперами 1 (Тх1) и Т хелперами 2 (Тх2). Тх1 реакция наблюдалась при первичном контакте с патогеном и в верхних отделах генитального тракта (эндометрий, яйцеводы), а Тх2 — при повторном контакте и в нижнем отделе (эндоцервикс) [6]. Установлено, что элиминация внутриклеточных патогенов обеспечивается преимущественно Тх1 регулируемой иммунной реакцией, в которой регулирующее влияние опосредовано сразу несколькими цитокинами — интерлейкином-2 (ИЛ-2), фактором некроза опухоли (ФНО), интерфероном гамма (ИФН-γ), а в качестве эффекторов выступают натуральные киллеры, цитотоксические Т лимфоциты и антитела с цитотоксической активностью. Тогда как, Тх2 реакция менее эффективна в отношении удаления возбудителя, и может способствовать его длительной персистенции и, более того, развитию рубцовых процессов в слизистой оболочке [11]. Также важно, что в индукции синтеза ИЛ-2 Тх1 принимает участие ИЛ-1β [4].

Несмотря на то, что антигенные структуры микроорганизмов являются основными индукторами иммунной реакции, активность воспаления в сли-

зистой оболочке генитального тракта сохраняется какое-то время даже после эрадикации. Морфологическими субстратами этой активности являются периваскулярно и интраэпителиально расположенные кластеры различных популяций иммунокомпетентных клеток [6]. В свою очередь, их рекрутинг из кровяного русла в ткань обеспечивается целым рядом молекулярных факторов: молекулами межклеточной адгезии, интерлейкинами, хемокинами.

Можно предположить, что ускорение нормализации цитокинного микроокружения, а также предотвращение Тх1/Тх2 дисбаланса посредством иммуномодулирующих препаратов должно приводить к более быстрому затуханию иммунной реакции в условиях, когда возбудитель удалён из ткани и, таким образом, снижать риск возникновения осложнений. В этой связи, плеiotропные (не связанные с влиянием на липидный обмен) эффекты ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы — статинов, включая противовоспалительные, антипролиферативные, антиоксидантные, иммуномодулирующие, открывают ряд перспектив для модуляции кинетики провоспалительных сигнальных молекул с целью ослабления возможных негативных последствий воспалительной реакции [2,3,7,8,9]. К настоящему времени, накоплен значительный объём информации относительно влияния статинов на воспалительный процесс при различных патологических состояниях. Так, аторвастатин потенцирует эффект стандартной терапии в отношении снижения концентраций провоспалительных цитокинов и увеличения противовоспалительных у пациентов с ревматоидным артритом [10]. Правастатин дозо-зависимо ингибирует на мРНК и белковом уровне индуцированную фибриногеном и продуктами его деградации экспрессию ИЛ-6, ФНО, индуцибельной NO-синтазы гладкомышечными клетками сосудов [5].

Цель исследования: оценить постэрадикационную кинетику Тх1-специфичных цитокинов (ИЛ-2, ФНО, ИФН-γ) и ИЛ-1β у женщин с урогенитальными

инфекциями, вызванными *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, в зависимости от клинического типа инфекционного процесса и влияние на неё представителя статинов — ловастатина.

Объект и методы исследования. После подписания информированного согласия в исследование были включены 180 женщин репродуктивного возраста (от 20 до 44 лет) с установленной методом ПЦР урогенитальной инфекцией, вызванной одним из возбудителей *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*. Женщины распределялись (1:1) между двумя группами в зависимости от программы лечения: в группе АБТ (n=90) проводилась исключительно стандартная антимикробная терапия, в группе АБТ+ЛСТ (n=90) — антимикробная терапия дополнялась 2-х месячным курсом ловастатина, который начинался одновременно с антибиотикотерапией. В свою очередь, каждая группа состояла из 3-х равных по численности подгрупп, представляющих определённый тип клинического течения инфекционного процесса: первичный, рецидивный, латентный. Группы с разной программой терапии были сформированы таким образом, чтобы до начала терапии, входящие в них подгруппы с одним клиническим типом течения инфекции, достоверно не различались между собой по медианам значениям всех цитокинов.

Терапия. Программа антимикробной терапии определялась клиническим типом инфекционного процесса. При первичном симптоматическом и латентном инфекционном процессе применялся доксициклин моногидрат 100 мг per os 2 раза в день в течение 7 дней. При рецидивирующем: азитромицин 500 мг per os в первый день и затем 250 мг в день в течение 4 дней. Пациентки из группы АБТ+ЛСТ принимали ловастатин в дозе 40 мг однократно внутрь во время ужина в течение 2-х месяцев.

Определение концентраций ИЛ. Концентрация ИЛ в цервикальных смывах устанавливалась посредством иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы IBL-International

Исходные концентрации Тх1-специфичных* цитокинов в цервикальных смывах у женщин с урогенитальными инфекциями (*C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*)

Интер-лейкин	Норма	Первичный		Рецидивный		Латентный	
		АБТ	АБТ+ЛСТ	АБТ	АБТ+ЛСТ	АБТ	АБТ+ЛСТ
	n=30	n=30	n=30	n=30	n=30	n=30	n=30
	Ме (МКИ)	Ме (МКИ)	Ме (МКИ)	Ме (МКИ)	Ме (МКИ)	Ме (МКИ)	Ме (МКИ)
ИЛ-1β, пг/мл	2.0 (1.4–3.2)	6.2 (1.7–30.4)	6.6 (1.5–32.2)	5.9 (1.4–28.0)	6.0 (1.8–31.0)	3.1 (1.2–20.2)	2.9 (1.3–21.4)
ИЛ-2, пг/мл	311 (149–478)	177 (92–375)	173 (90–379)	146 (80–322)	148 (81–324)	172 (107–411)	176 (106–413)
ФНО, пг/мл	4.2 (3.5–5.9)	10 (3.9–18.4)	11 (3.9–19)	8.4 (4.6–19)	8.7 (4.9–20)	6.4 (3.0–12.1)	6.6 (3.3–13)
ИФН-β, пг/мл	3,3 (2.7–13.6)	19 (4.5–36,2)	19,2 (4.4–36.5)	16,3 (3.6–29)	14,5 (3.7–30)	12 (2.4–23)	10 (2.5–24)

Примечание: * за исключением ИЛ-1β.

GmbH (Германия) в соответствии с рекомендациями производителя до начала антимикробной терапии и, соответственно, на 30±2, 60±5, 90±5 день после её окончания. Цервикальные смывы выполняли по методике, описанной Андосовой Л.Д. и соавт. [1]. Пациентки с позитивным результатом ПЦР-теста через 30 дней после окончания лечения исключались из исследования.

Статистический анализ: достоверность различий нескольких групп по медианам оценивалась посредством критерия Вилкоксона, достоверность различий долей по критерию χ². Уровень значимости различий принимался равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение. Исходно во всех группах инфицированных женщин (независимо от клинического типа инфекционного процесса) медианные концентрации большинства (за исключением ИЛ-2) исследуемых цитокинов (ИЛ-1β, ФНО, ИФН-γ) в цервикальных смывах были выше чем в контрольной группе (p<0,05) (табл.). При этом, достоверно более высокие концентрации ИЛ-1β, ФНО, ИФН-γ отмечались у пациенток с первичным и рецидивным течением инфекции. В то же время, медианные концентрации ИЛ-2, наоборот, были достоверно ниже, чем в контрольной группе.

Как изолированно, так и в комбинации с ловастатином антимикробная терапия инициировала снижение концентраций ИЛ-1β, ФНО, ИФН-γ (рис. 1, 2, 3). Кинетика этого снижения зависела от периода времени с момента начала антимикробной терапии, клинического типа течения инфекции и на неё также влиял ловастатин. Так, в группе, где пациенткам была проведена исключи-

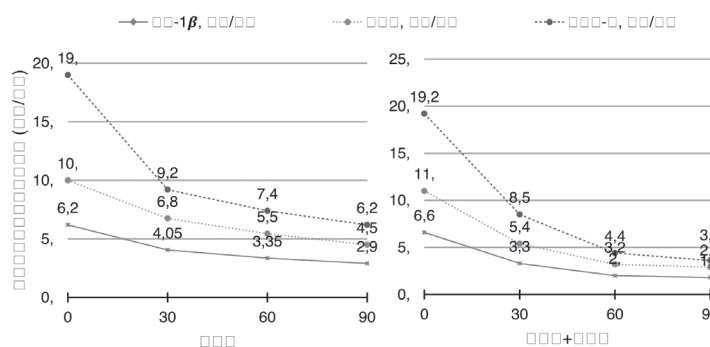


Рис. 1. Кинетика постэрадикационного снижения концентраций ИЛ-1β, ФНО, ИФН-γ в цервикальных смывах женщин с первичными урогенитальными инфекциями (*C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*) в группах АБТ и АБТ+ЛСТ.

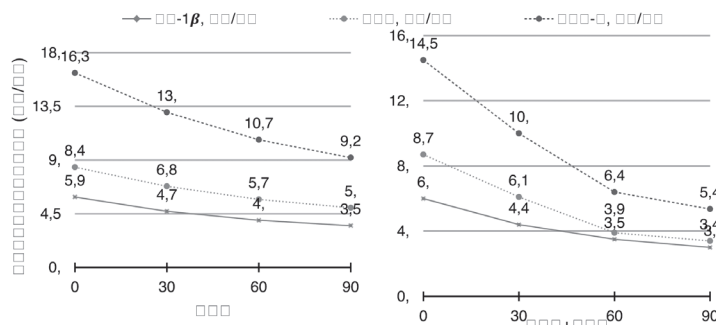


Рис. 2. Кинетика постэрадикационного снижения концентраций ИЛ-1β, ФНО, ИФН-γ в цервикальных смывах женщин с рецидивными урогенитальными инфекциями (*C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*) в группах АБТ и АБТ+ЛСТ.

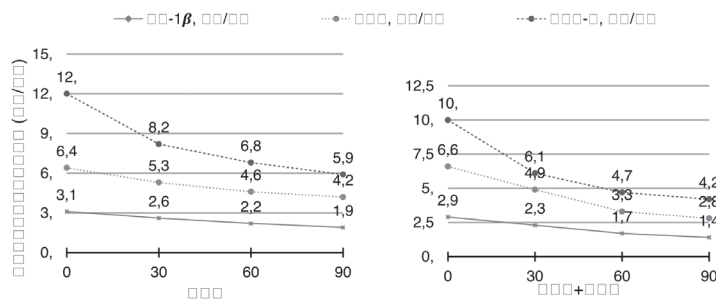


Рис. 3. Кинетика постэрадикационного снижения концентраций ИЛ-1β, ФНО, ИФН-γ в цервикальных смывах женщин с латентными урогенитальными инфекциями (*C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*) в группах АБТ и АБТ+ЛСТ.

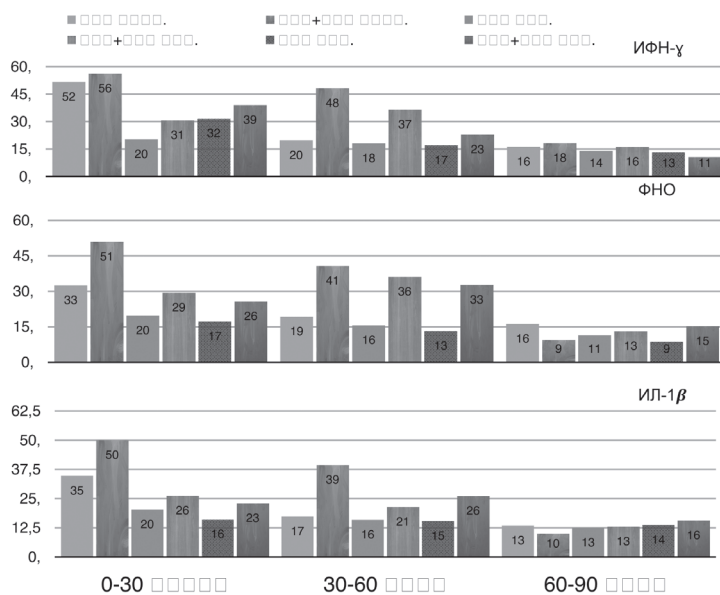


Рис. 4. Удельное снижение медианных концентраций ИФН-γ, ФНО и ИЛ-1β в цервикальных смывах женщин с различными типами клинического течения урогенитальных инфекций (*C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*) в группах АБТ и АБТ+ЛСТ.

тельно антимикробная терапия, наиболее выраженное удельное снижение концентрации происходило с 0 по 30 день (рис. 4). Кинетика замедлялась в интервале 30-60 день, а с 60 по 90 её интенсивность была минимальной. Подобная особенность была характерна для всех типов клинического течения инфекции. Кроме того, в одинаковые интервалы вре-

мени снижение было более выраженным в подгруппах с первичным и рецидивным течением инфекции. На 90 день медианные концентрации ИЛ-1β, ФНО, ИФН-γ находились в нормальных диапазонах.

Ловастатин ускорял снижение концентраций ИЛ-1β, ФНО, ИФН-γ во всех подгруппах, о чём свидетельствует наличие достоверных различий между показателями удельного снижения концентраций, полученными в группах АБТ и АБТ+ЛСТ. Наиболее заметным этот эффект был в интервале 30-60 дней.

Следует отметить, что на 90 день наблюдения в группе АБТ+ЛСТ медианные концентрации всех указанных цитокинов также как и в группе АБТ нормализовались, но были достоверно ниже.

Данные представлены как медиана и межквартильный интервал (МКИ).

Эрадикация патогена под действием антибиотика способствовала восстановлению исходно сниженных концентраций ИЛ-2 к 90 дню (рис 5).

Как и в случае с ИЛ-1β, ФНО, ИФН-γ, наиболее интенсивное снижение наблюдалось в интервалах 0-30 и 30-60 день (рис. 6). Различия в кинетике снижения между подгруппами с различным типом течения инфекции были более выражены в интервале 0-30 день. Важно, что ловастатин также интенсифицировал восстановление ИЛ-2 до нормальных уровней в цервикальных смывах в интервалах 0-30 и 30-60 день. В этот период удельное снижение в группе АБТ+ЛСТ было клинически значимо и статистически достоверно большим во всех подгруппах чем в группе АБТ.

Антигенные структуры микроорганизмов *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum* являются основными индукторами иммунной реакции. Поэтому, снижение уровней провоспалительных интерлейкинов в ответ на эрадикацию этих структур представляется вполне естественным процессом. Тем не менее, как показывает наше исследование и исследования, проведенные на животных моделях ранее [6], для нормализации уровней цитокинов в тканях требуется довольно продолжительный промежуток времени. В частности, медианные концентрации ИЛ-1β, ФНО, ИФН-γ в цервикальных смывах, полученных от женщин с урогенитальными инфекциями, достигали нормальных значений только на 90 день после начала антимикробной терапии.

Таким образом, в данном случае можно говорить о феномене инертности затухания иммунной реакции. В течение этого периода тканевые структуры находятся не только в условиях изменённого цитокинового окружения, но и подвергаются воздействию агрессивных факторов — лизосомальных ферментов, свободных радикалов, продуктов перекисного

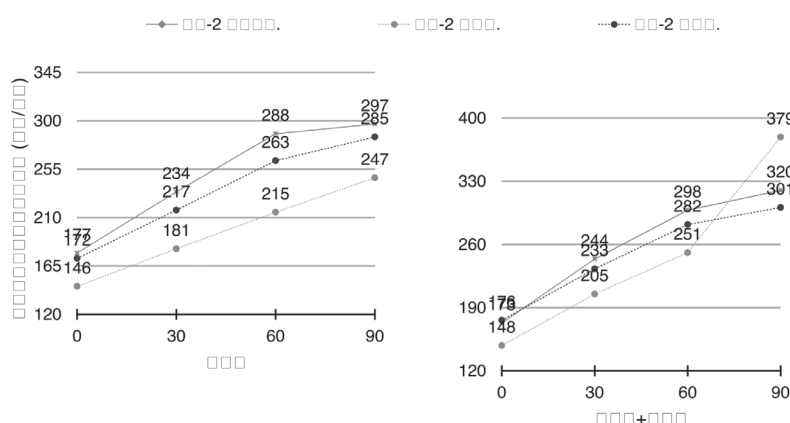


Рис. 5. Кинетика постэрадикационного восстановления концентраций ИЛ-2 в цервикальных смывах женщин с различными типами клинического течения урогенитальных инфекций (*C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*) в группах АБТ и АБТ+ЛСТ.

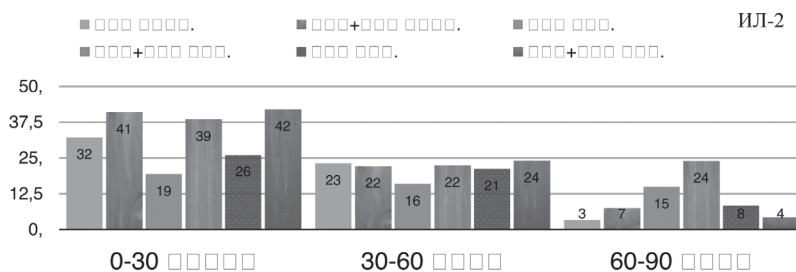


Рис. 6. Удельное снижение медианной концентрации ИЛ-2 в цервикальных смывах женщин с различными типами клинического течения урогенитальных инфекций (*C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*) в группах АБТ и АБТ+ЛСТ.

окисления. В свою очередь, от продолжительности такого воздействия может зависеть вероятность развития таких осложнений, как окклюзия маточных труб, синдром хронической тазовой боли и даже метаплазия. Механизмы, объясняющие такую инерцию затухания иммунной реакции, к сожалению, ещё подробно не изучены. Однако можно сделать предположение, что она может быть связана с тем, что для возвращения к исходному уровню экспрессии генов, кодирующих структуру цитокинов и других сигнальных молекул, необходимо определённое время.

С другой стороны, сокращение интервала, необходимого для восстановления цитокинового микроокружения слизистой оболочки генитального тракта должно сыграть позитивную роль в профилактике развития необратимых осложнений урогенитальных инфекций у женщин, вызванных *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*.

Также заслуживают внимания два факта, обнаруженные в процессе исследования. А именно то, что более интенсивная кинетика снижения концентраций провоспалительных цитокинов наблюдалась при первичной инфекции и в интервале 30 дней с момента начала антимикробной терапии. Их также можно объяснить особенностями регуляции экспрессии соответствующих генов. Очевидно, что длительный и повторный контакт с антигеном изменяет их активность таким образом, что она более за-

медленно реагирует на устранение антигенного фактора. Кроме того, возможны и другие механизмы.

Не менее важным результатом нашего исследования, без сомнения, является выявление у ловастатида способности ускорять кинетику снижения провоспалительных цитокинов. Интересно, что этот эффект зависел от типа клинического течения инфекции: при первичной инфекции он был менее выражен, чем при вторичной и латентной. Кроме того, эффект ловастатида проявлялся преимущественно в интервале с 30 по 90 день наблюдения. Возможно, что подобное действие ловастатида и его зависимость от клинического типа течения в своей основе связаны с регуляцией экспрессии генов. Как бы там ни было, сокращение периода восстановления цитокинового окружения под влиянием ловастатида в слизистой должно позитивно сказаться на сценарии воспалительной реакции и может служить основанием для использования статинов в системе мероприятий по профилактике необратимых осложнений ИПП.

Выводы

1. Урогенитальные инфекции женщин, вызванные *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, ассоциируются с достоверным и клинически значимым повышением медианных концентраций цитокинов в цервикальных смывах ИЛ-1 β , ФНО, ИФН- γ и снижением ИЛ-2. Наибольшие отклонения от нормы регистрируются при первичной и рецидивной инфекции.

2. Эрадикация патогенов, вызванная антимикробным препаратом, приводит к восстановлению уровней ИЛ-1 β , ИЛ-2, ФНО, ИФН- γ цитокинов к 90 дню: наибольшая скорость изменения концентраций регистрируется в периоде с 0 по 30 день наблюдения и при первичной инфекции.

3. Ловастатин позитивно влияет на кинетику снижения провоспалительных цитокинов в цервикальных смывах от инфицированных женщин, увеличивая удельное снижение концентрации в интервале 30-60 день на 12,7% для ИЛ-1 β , 20,5% для ФНО, 17,7% для ИФН- γ и повышение ИЛ-2 в интервале 0-30 день на 14,6%.

4. Влияние ловастатида на кинетику постэрадикационного снижения провоспалительных цитокинов зависит от клинического типа инфекции: проявляется более выражено при рецидивной и латентной инфекции и в интервале с 30 по 60 день наблюдения для ИЛ-1 β , ФНО, ИФН- γ и с 0 по 30 день для ИЛ-2.

5. Выявленные эффекты являются основанием для использования ловастатида в системе мер по

профилактике необратимых осложнений ИППП у женщин репродуктивного возраста.

Перспективы дальнейших исследований. Дальнейшие исследования цитокиновой регуляции иммунной реакции в ответ на инфицирование уро-

генитального тракта *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum* должны быть направлены на установление роли, которую играют в ней Th2- и Th17- специфические сигналы, и влияния на них статинов.

Литература

1. Андросова Л.Д. Показатели гуморального иммунитета при заболеваниях шейки матки инфекционного генеза / Л.Д. Андросова, О.В. Качалина, С.Ю. Куделькина, О.В. Михалева // Вестн. нов. мед. технол. – 2011. – Т. XVIII, № 4. – С. 175-177.
2. Bedi O. Pleiotropic effects of statins: new therapeutic targets in drug design / O. Bedi, V. Dhawan, P.L. Sharma, P. Kumar // Arch. Pharmacol. – 2016. – Vol. 389 (7). – P. 695-712.
3. Efficacy of atorvastatin on hippocampal neuronal damage caused by chronic intermittent hypoxia: Involving TLR4 and its downstream signaling pathway / Y. Deng, X. Yuan, X.L. Guo // Respir Physiol Neurobiol. – 2015. – Vol. 218. – P. 57-63.
4. IL-1 family members and STAT activators induce cytokine production by Th2, Th17, and Th1 cells / Liying Guo, Gang Wei, Jinfang Zhu // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2009. – Vol. 106 (32). – P. 13463-13468.
5. Lu P. Pravastatin inhibits fibrinogen-and FDP-induced inflammatory response via reducing the production of IL-6, TNF- α and iNOS in vascular smooth muscle cells / P. Lu, J. Liu, X. Pang // Mol. Med. Rep. – 2015. – Vol. 12 (4). – P. 6145-6151.
6. Morrison S.G. In situ analysis of the evolution of the primary immune response in murine *Chlamydia trachomatis* genital tract infection / S.G. Morrison, R.P. Morrison // Infect. Immun. – 2000. – Vol. 68. – P. 2870-2879.
7. Ozguler I.M. Rosuvastatin Lowers systemic inflammatory response in coronary artery bypass graft accompanied by cardiopulmonary bypass surgery: a randomized controlled study / I.M. Ozguler, O. Burma, A. Uysal, H. Akbulut // Clin. Invest. Med. – 2015. – Vol. 38 (4). – P. 154-163.
8. Pravastatin protects hyperbaric hyperoxia-induced lung injury via inhibiting inflammation in mice / H. Chen, J. Zheng, Z. Cai // Undersea Hyperb. Med. – 2015. – Vol. 42 (1). – P. 49-56.
9. Protective Effects of Simvastatin Against Alendronate-Induced Gastric Mucosal Injury in Rats / N.S. Carvalho, M.M. Silva, R.O. Silva // Dig. Dis. Sci. – 2016. – Vol. 61 (2). – P. 400-409.
10. Smakotina S.A. Pleiotropic effects of atorvastatin in rheumatoid arthritis patients with no history of cardiovascular diseases / S.A. Smakotina, A.R. Zelendina, I.N. Bondareva, S.A. Berns // Ter. Arkh. – 2015. – Vol. 87 (9). – P. 72-76.
11. T helper type-1 (Th1)/Th2 profiles of peripheral blood mononuclear cells (PBMC); responses to antigens of *Chlamydia trachomatis* in subjects with severe trachomatous scarring / M.J. Holland, R.L. Bailey, D.J. Conway // Clin. Exp. Immunol. – 1996. – Vol. 105 (3). – P. 429-435.

УДК: 616.97-055.2:615.276

ВПЛИВ СТАТИНІВ НА ПОСТЕРАДИКАЦІЙНУ КІНЕТИКУ ТХ1-СПЕЦИФІЧНИХ ЦИТОКІНІВ (ІЛ-2, ФНП, ІФН- γ) ТА ІЛ-1 β У ЖІНОК З УРОГЕНІТАЛЬНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ, ВИКЛИКАНИМИ *C. TRACHOMATIS*, *M. GENITALIUM*, *U. UREALYTICUM*

Анфілова М. Р.

Резюме. У статті наведено результати дослідження постерадикаційної кінетики Тх1-специфічних цитокінів (ІЛ-2, ФНП, ІФН- γ) та ІЛ-1 β у жінок з урогенітальними інфекціями, викликаними *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, залежно від клінічного типу інфекційного процесу і вплив на неї комплексного лікування з включенням ловастатину. Ловастатин позитивно впливав на кінетику зниження прозапальних цитокінів в цервікальних змивах від інфікованих жінок, збільшуючи питомих зниження концентрації в інтервалі 30-60 день на 12,7% для ІЛ-1 β , 20,5% для ФНП, 17,7% для ІФН- γ і підвищення ІЛ-2 в інтервалі 0-30 день на 14,6%. Виявлені ефекти є підставою для використання ловастатину в системі заходів з профілактики незворотних ускладнень ІПСШ у жінок репродуктивного віку.

Ключові слова: хламідіоз, мікоплазмоз, цитокіновий профіль генітального тракту, ІЛ-2, ФНП, ІФН- γ , ІЛ-1 β , ловастатин.

УДК: 616.97-055.2:615.276

ВЛИЯНИЕ СТАТИНОВ НА ПОСТЭРАДИКАЦИОННУЮ КИНЕТИКУ ТХ1-СПЕЦИФИЧНЫХ ЦИТОКИНОВ (ИЛ-2, ФНО, ИФН- γ) И ИЛ-1 β У ЖЕНЩИН С УРОГЕНИТАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ, ВЫЗВАННЫМИ *C. TRACHOMATIS*, *M. GENITALIUM*, *U. UREALYTICUM*

Анфилова М. Р.

Резюме. В статье приведены результаты исследования постэрадикационной кинетики Тх1-специфических цитокинов (ИЛ-2, ФНО, ИФН- γ) и ИЛ-1 β у женщин с урогенитальными инфекциями, вызванными *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, в зависимости от клинического типа инфекционного процесса и влияние на неё комплексного лечения с включением ловастатина. Ловастатин позитивно влиял на кинетику снижения провоспалительных цитокинов в цервикальных смывах от инфицированных женщин, увеличивая удельное снижение концентрации в интервале 30-60 день на 12,7% для ИЛ-1 β , 20,5% для ФНО, 17,7% для ИФН- γ и повышение ИЛ-2 в интервале 0-30 день на 14,6%. Выведенные эффекты являются основанием для использования ловастатина в системе мер по профилактике необратимых осложнений ИППП у женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: хламидиоз, микоплазмоз, цитокиновый профиль генитального тракта, ИЛ-2, ФНО, ИФН- γ , ИЛ-1 β , ловастатин.

UDC: 616.97-055.2:615.276

EFFECT OF STATINS ON POST ERADICATION KINETICS OF TH1-SPECIFIC CYTOKINES (IL-2, TNF, IFN- γ) AND IL-1 β IN WOMEN WITH UROGENITAL INFECTIONS CAUSED BY C. TRACHOMATIS, M. GENITALIUM, U. UREALYTICUM

Anfilova M. R.

Abstract. *Objective:* to evaluate the kinetics post eradication Th1-specific cytokines (IL-2, TNF, IFN- γ) and IL-1. beta in women with urogenital infections caused by C. trachomatis, M. genitalium, U. urealyticum, depending on the type of clinical infection process and the impact on her representative statins — lovastatin.

Methods: after signing, the informed consent in the study included 180 women of reproductive age (20 to 44 years) with established PCR urogenital infection caused by one of the agent's C. trachomatis, M. genitalium, U. urealyticum. Women were allocated (1:1) between the two groups depending on the treatment program: in-group ABT (n=90) was conducted exclusively standard antimicrobial therapy, in-group ABT+LST (n=90) — antimicrobial therapy was supplemented with 2-month course of lovastatin, which started simultaneously with the antibiotic. In turn, each group consisting of three equal the number of subgroups representing a certain type of clinical course of infection: primary, recurrent, latent. Program antimicrobial therapy was defined clinical type of infection. During the initial symptomatic and latent infectious process used doxycycline monohydrate 100 mg per os two times a day for 7 days. When recurring: azithromycin 500 mg per os and the first day followed by 250 mg daily for 4 days. Patients from the group ABT+LST taking lovastatin 40 mg once inside during dinner for 2 months.

The concentration of IL in cervical swabs was established by enzyme immunoassay using test systems company IBL-International GmbH (Germany) according to the manufacturer's recommendations prior to antimicrobial therapy and, respectively, 30 $\pm$ 2, 60 $\pm$ 5, 90 $\pm$ 5 days after its end.

Patients with a positive result of PCR test, 30 days after the end of treatment were excluded from the study.

Conclusions:

1. Women Urogenital infections caused C. trachomatis, M. genitalium, U. urealyticum, are associated with significant and clinically meaningful increase in the median concentrations of cytokines in cervical swabs IL-1. beta, TNF, IFN- γ and decreased IL-2. The largest deviations from the norm are registered in primary and recurrent infections.

2. Eradication of pathogens caused by antimicrobial agents, leading to the restoration of the levels of IL-1. beta, IL-2, TNF, IFN- γ cytokines to 90 day: the highest rate of concentration change is recorded in the period from 0 to 30 day of observation and during primary infection.

3. Lovastatin a positive effect on the kinetics of the reduction of proinflammatory cytokines in the cervical swabs from infected women, increasing the concentration of the specific reduction in the range of 30-60 days at 12.7% for IL-1 β , 20.5% for TNF, 17.7% for IFN- γ and increased IL-2 in the range of 0-30 day 14.6%.

4. Effect of lovastatin on the kinetics post reduction of proinflammatory cytokines depends on the clinical type of infection: appears more pronounced with recurrent and latent infection in the range of 30 to 60 day observation for IL-1 β , TNF, IFN- γ and 0 to 30 day IL-2.

5. The identified effects are basis for the use of lovastatin in the system of measures to prevent irreversible complications of STIs in women of reproductive age.

Keywords: chlamydiosis, mycoplasmosis, cytokine profile of the genital tract, the IL-2, TNF, IFN- γ , IL-1 β , lovastatin.

Рецензент — проф. Дудченко М. О.

Стаття надійшла 09.10.2016 року