

# Роль цитокинового дисбаланса в персистенции уретральных симптомов у мужчин, прошедших стандартную антимикробную терапию по поводу негонококкового уретрита, вызванного *S. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. genitalium*

М.Р. Анфилова

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

## Резюме

**Целью** данного исследования было изучить особенности цитокиновой регуляции местной иммунной реакции у мужчин с персистенцией уретральных симптомов и подтвержденной эрадикацией патогена после курса стандартной антимикробной терапии по поводу негонококкового уретрита (НГУ), вызванного *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*.

**Материалы и методы:** 180 пациентов с острым монобактериальным НГУ, вызванным одним из возбудителей – *S. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. genitalium* (1:1:1). Концентрации Th1-специфических (ИЛ-2, ФНО, ИФН- $\gamma$ ), Th2-специфических (ИЛ-6, ИЛ-10), Th17-специфических (ИЛ-17) цитокинов, а также ИЛ-8 и ИЛ-1 $\beta$  определялись в уретральных смывах, полученных от пациентов с НГУ посредством иммуноферментного анализа с применением стандартных коммерческих тест-систем фирмы IBL–International GmbH (Германия) в соответствии с рекомендациями производителя.

**Выводы:** Персистенция симптомов НГУ, вызванного *S. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. genitalium* у мужчин обусловлена дисбалансом цитокиновой регуляции местного иммунного ответа, который характеризуется ослаблением Th1-провоспалительных влияний, низким ИЛ-10 регулирующим влиянием, усилением продукции ИЛ-6 и ИЛ-8. Элиминация антигенных структур у пациентов с персистенцией симптомов уретрита не приводит к снижению продукции ИЛ-6 и ИЛ-8, что на фоне стабильно низкой продукции ИЛ-10 может способствовать хронической лимфоцитарной инфильтрации тканей. Th17-система не принимает участие в регуляции местного ответа при НГУ у мужчин, вызванном *S. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. genitalium*. Необходимы дальнейшие исследования генетических и молекулярных механизмов, лежащих в основе персистенции симптомов уретрита после элиминации патогена.

**Ключевые слова:** острый негонококковый уретрит, дизурия, уретральные выделения, уретральный дискомфорт, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17, ИЛ-1 $\beta$ , ФНО, ИФН- $\gamma$ , *S. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. genitalium*, антимикробная терапия, персистенция, цитокины, иммунный ответ.

## Введение

При ведении пациентов с острым негонококковым уретритом (НГУ) клиницисты нередко сталкиваются с проблемой персистенции или рецидивирования симптомов, даже несмотря на эрадикацию возбудителя [5]. Анализ результатов стандартной антимикробной терапии (АМТ) НГУ, вызванных *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, указывает на то, что персистенция симптомов может отмечаться в 15–25 %, а рецидив (повторное возникновение симптомов в течение 30–90 дней после окончания АМТ) – в 10–20 % случаев [3]. Можно предположить, что как персистенция, так и рецидив симптомов уретрита в ситуации, когда антигенные структуры элиминированы, обусловлены индивидуальными особенностями течения и, естественно, регуляцией иммунного ответа в слизистой оболочке уретры. Однако конкретные патогенетические механизмы указанных состояний до сих пор не раскрыты.

К настоящему времени установлено, что *C. trachomatis* и, по-видимому, другие облигатные внутриклеточные возбудители (*U. urealyticum*, *M. genitalium*) способны индуцировать в урогенитальном тракте несколько типов специфического иммунного ответа – Th1, Th2, Th17. В свою очередь, тип регуляции иммунного ответа определяет не только эффективность эрадикации возбудителя, но и выраженность тканевых повреждений. В частности, Th1- и Th17-контролируемые реакции более эффективны в отношении элиминации патогенной микрофлоры, чем Th2. С другой стороны, Th1- и Th2-реакции не наносят такого выраженного ущерба тканевым структурам, как Th17. Существует мнение, что переключение на Th2-тип регуляции призвано защитить ткань от повреждения и происходит в случаях неспособности удалить патогенный микроорганизм [5, 11].

Большая часть имеющейся на сегодняшний момент информации об особенностях течения иммунной реакции и морфологических изменениях при НГУ у мужчин получена на животных моделях, поскольку такого рода исследования у людей сопряжены с этическими проблемами [2, 6, 8]. Анализируя ее, мы обратили внимание на интересный феномен, обнаруженный при заражении шимпанзе штаммами *C. trachomatis*, выделенными у мужчин с НГУ. Так, у животного с подтвержденной эрадикацией патогена и отсутствием признаков воспаления в просвете и слизистой уретры спустя 3 мес после инокуляции подслизистый слой был интенсивно инфильтрирован лимфоцитами [1, 6, 7, 12]. Указанная хроническая лимфоцитарная инфильтрация может быть морфологическим субстратом персистенции симптомов.

В ходе поиска мы выявили только одну работу [4], посвященную особенностям местного иммунного ответа у мужчин с НГУ хламидийной и нехламидийной этиологии, где исследовалась цитокиновая сигнальная система. В ней указывается, что характерной чертой хламидийного НГУ является изолированное

повышение в уретральном материале концентрации ИЛ-8. Однако она не раскрывает механизмы персистенции симптомов. Также в ней отсутствует детальная характеристика исследуемых групп и инфекционного процесса в уретре, что значительно затрудняет интерпретацию полученных результатов.

**Целью данного исследования** было изучить особенности цитокиновой регуляции местной иммунной реакции у мужчин с персистенцией уретральных симптомов и подтвержденной эрадикацией патогена после курса стандартной АМТ по поводу НГУ, вызванного *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. genitalium*.

## Материалы и методы исследования

После подписания информированного согласия в исследование были включены 180 пациентов с острым монобактериальным НГУ, вызванным одним из возбудителей – *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. genitalium* (1:1:1), и 30 сексуально активных мужчин без симптомов уретрита и инфекции уретры, что подтверждалось микроскопией и ПЦР-исследованием уретрального материала.

Диагноз НГУ устанавливался на основании следующих критериев:

- наличие по крайней мере одного из симптомов уретрита: выделения из уретры, поллакиурия, ощущение дискомфорта (жжения/рези) в уретре вне акта мочеиспускания или при прохождении первой порции мочи;
- уретральная лейкорея > 10 лейкоцитов в поле зрения в первой порции утренней мочи;
- выявление методом ПЦР в уретральном материале, полученном методом соскоба, одного из возбудителей: *C. trachomatis*, *M. genitalium* и *U. urealyticum*.

Критерии персистирующего уретрита:

- сохранение одного из ключевых симптомов уретрита (выделения, дискомфорт, поллакиурия, лейкорея) на  $30 \pm 2$ -й день по окончании курса антимикробного препарата.

**План исследования:** в соответствии с планом исследования пациентам с острым монобактериальным НГУ проводился один курс стандартной АМТ (режим выбирался с учетом вида возбудителя в соответствии с рекомендациями IUSTI 2016) [10]. На  $30 \pm 2$ -й день после завершения курса АМТ оценивали клинический (регистрация симптомов) и микробиологический (ПЦР-тест уретрального материала) эффект. В зависимости от результатов этой оценки пациенты распределялись в две группы: излечение (ИЗЛЧ) – отрицательный результат ПЦР-теста и отсутствие ключевых симптомов уретрита; персистенция уретрита (ПУ) – отрицательный результат ПЦР-теста и наличие одного из ключевых симптомов уретрита. В качестве контроля выступали 30 здоровых, сексуально активных мужчин с отсутствием уретральных симптомов и инфицирования уретры (подтверждалось методом ПЦР-исследования первой порции мочи).

**Режимы АМТ:** при НГУ хламидийной и уреоплазменной этиологии пациенты получали доксициклин по 100 мг 2 раза в день внутрь на протяжении 7 дней; при микоплазменной – азитромицин по 500 мг внутрь однократно и затем по 250 мг внутрь однократно 4 дня.

**Определение концентраций ИЛ:** концентрации Th1-специфических (ИЛ-2, ФНО, ИФН- $\gamma$ ), Th2-специфических (ИЛ-6, ИЛ-10), Th17-специфических (ИЛ-17) цитокинов, а также ИЛ-8 и ИЛ-1 $\beta$  определялись в уретральных смывах, полученных от пациентов с НГУ и мужчин без признаков инфицирования уретры. Концентрация ИЛ в уретральных смывах определялась посредством иммуноферментного анализа (ИФА) с применением стандартных коммерческих тест-систем фирмы IBL–International GmbH (Германия) в соответствии с рекомендациями производителя. Уретральные смывы получали путем введения в уретру 1 мл физиологического раствора. Уретральный смыв собирался в стерильную пробирку и замораживался при температуре ( $-80^{\circ}\text{C}$ ). Концентрации измерялись до начала АМТ и на  $30 \pm 2$ -й после ее завершения.

**Статистический анализ:** достоверность межгрупповых различий по медианным значениям оценивалась при помощи критерия Вилкоксона, по частоте признака – критерия  $\chi^2$ . Уровень значимости различий принимался равным 0,05.

## Результаты и их обсуждение

При анализе результатов клинической и микробиологической эффективности курсов стандартной АМТ на  $30 \pm 2$ -й день после ее завершения было установлено, что у значительной части пациентов, несмотря на подтвержденную эрадикацию возбудителя, симптомы уретрита сохранялись (рис. 1). Так, персистенция симптомов в группах с хламидийной, уреоплазменной и микоплазменной этиологией уретрита регистрировалась, соответственно, в 25,5; 34 и 30,4 % ( $p > 0,05$ , критерий  $\chi^2$ ). Независимо от вида возбудителя, самым частым персистирующим симптомом был дискомфорт в уретре (рис. 2). В группах, где терапия проводилась по поводу хламидийного и уреоплазменного НГУ, на ( $30 \pm 2$ -й) день после ее завершения реже всего отмечалась уретральная лейкорея. Поллакиурия отсутствовала в спектре персистирующих симптомов у тех пациентов, кто прошел лечение в связи с НГУ, вызванным *M. genitalium*.

Сравнение групп с отсутствием и персистенцией уретральных симптомов после окончания курса АМТ между собой и с контрольной по исходным (измеренным до начала терапии) медианным концентрациям цитокинов позволило выявить ряд особенностей регуляции местной иммунной реакции. Так, независимо от этиологии НГУ, исходные медианные концентрации Th1-специфических (ИЛ-2, ФНО, ИФН- $\gamma$ ) и ИЛ-1 $\beta$  в уретральных смывах от группы

с отсутствием симптомов были достоверно выше, чем в группе с их персистенцией (рис. 3–6). При этом исходные уровни Th1-цитокинов и ИЛ-1 $\beta$  в группах с уретритом превышали таковые, измеренные в уретральных смывах от здоровых мужчин (данные не приводятся).

Особый интерес вызывают результаты сравнения групп с НГУ по исходным концентрациям Th2-цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-6) и ИЛ-8 (рис. 7–9). Так, в группах с персистенцией симптомов, независимо от этиологии уретрита, исходные медианные концентрации противовоспалительного ИЛ-10 были меньше, а провоспалительных ИЛ-6 и ИЛ-8, наоборот – выше, чем в группах, где после лечения симптомы были устранены. Так же как и в случае с Th1, во всех группах с НГУ исходные концентрации Th2-цитокинов и ИЛ-8 превышали таковые в группе контроля (данные не приводятся).

Ни в одной из исследуемых групп (контрольная, клиническое излечение, персистенция) в уретральных смывах не удалось выявить Th17-специфичный цитокин – ИЛ-17.

В группах с отсутствием и персистенцией симптомов по окончании АМТ концентрации изучаемых цитокинов по разному изменялись в ответ на эрадикацию антигенных структур. В частности, к  $30 \pm 2$ -му дню после завершения АМТ в группе, где отмечалось клиническое излечение, концентрации

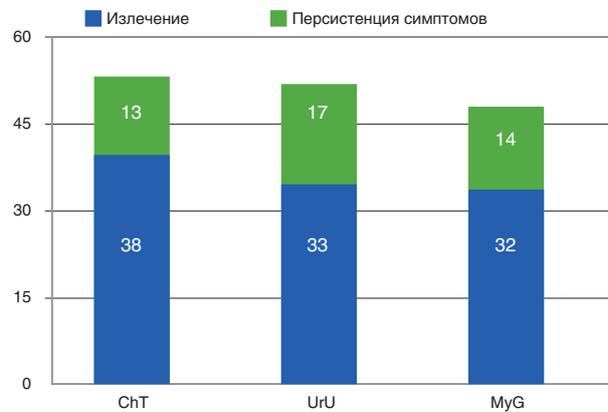


Рис. 1. Клинические исходы стандартных режимов АМТ у мужчин с острым НГУ, вызванным *S. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. genitalium*

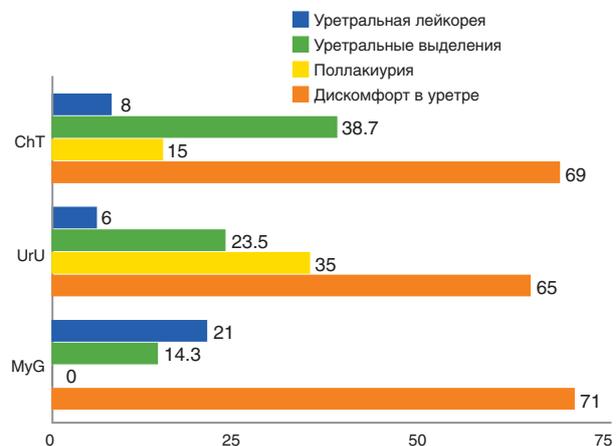


Рис. 2. Частота отдельных симптомов у пациентов с персистирующим абактериальным уретритом на ( $30 \pm 2$ -й) день после завершения АМТ

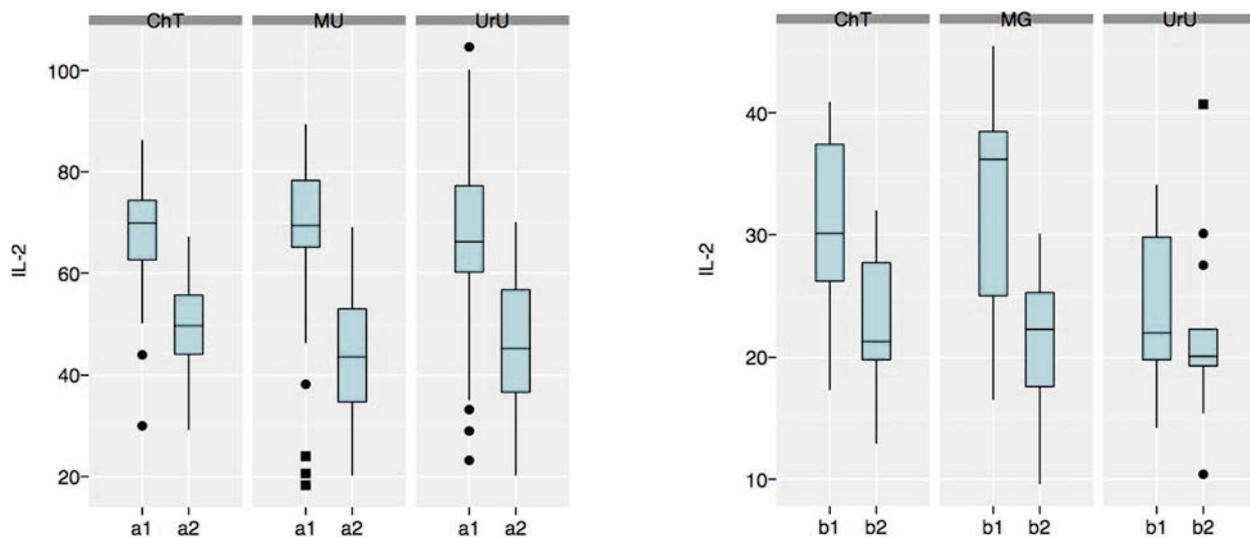


Рис. 3. Распределение пациентов с острым НГУ по концентрации ИЛ-2 (пг/мл) в уретральных смывах (А – излечение, В – персистенция симптомов, а<sub>1</sub>, b<sub>1</sub> – исходно; а<sub>2</sub>, b<sub>2</sub> – (30 ± 2-й) день после окончания АМТ)

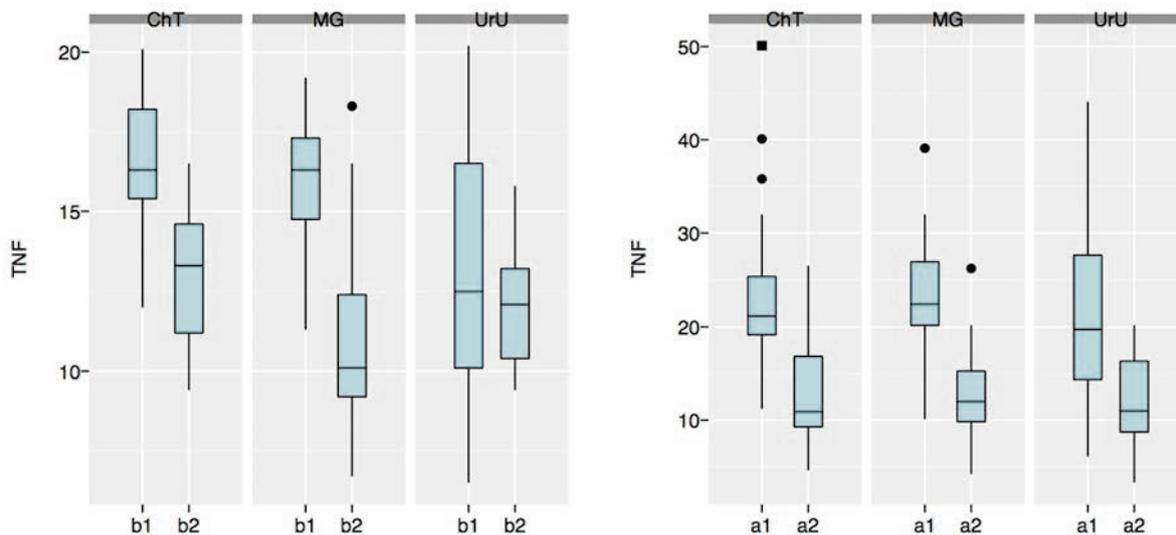


Рис. 4. Распределение пациентов с острым НГУ по концентрации ФНО (пг/мл) в уретральных смывах (А – излечение, В – персистенция симптомов, а<sub>1</sub>, b<sub>1</sub> – исходно; а<sub>2</sub>, b<sub>2</sub> – (30 ± 2-й) день после окончания АМТ)

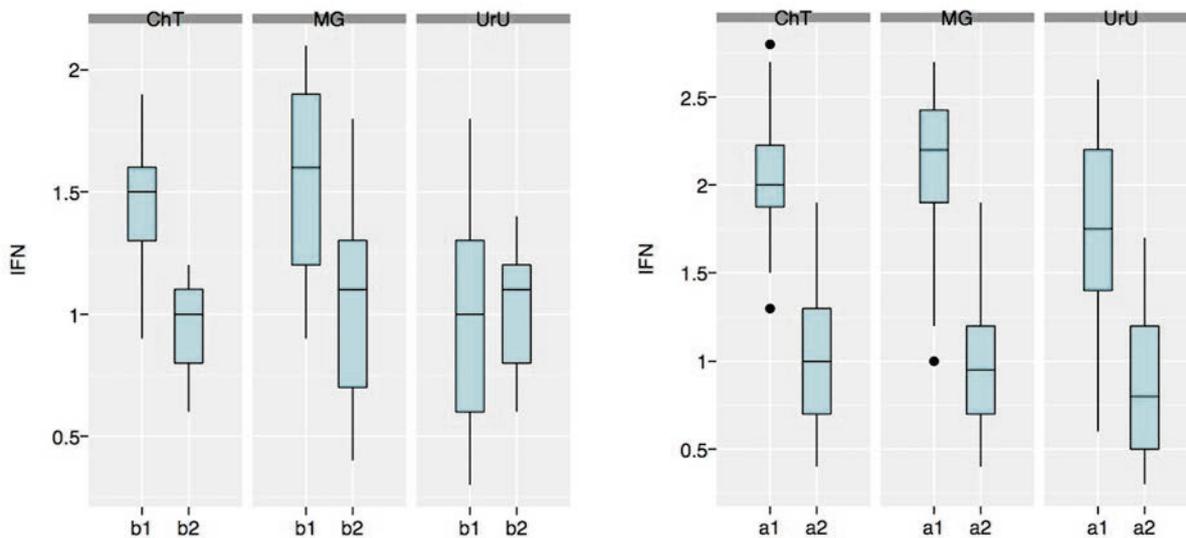


Рис. 5. Распределение пациентов с острым НГУ по концентрации ИФН-γ (пг/мл) в уретральных смывах (А – излечение, В – персистенция симптомов, а<sub>1</sub>, b<sub>1</sub> – исходно; а<sub>2</sub>, b<sub>2</sub> – (30 ± 2-й) день после окончания АМТ)

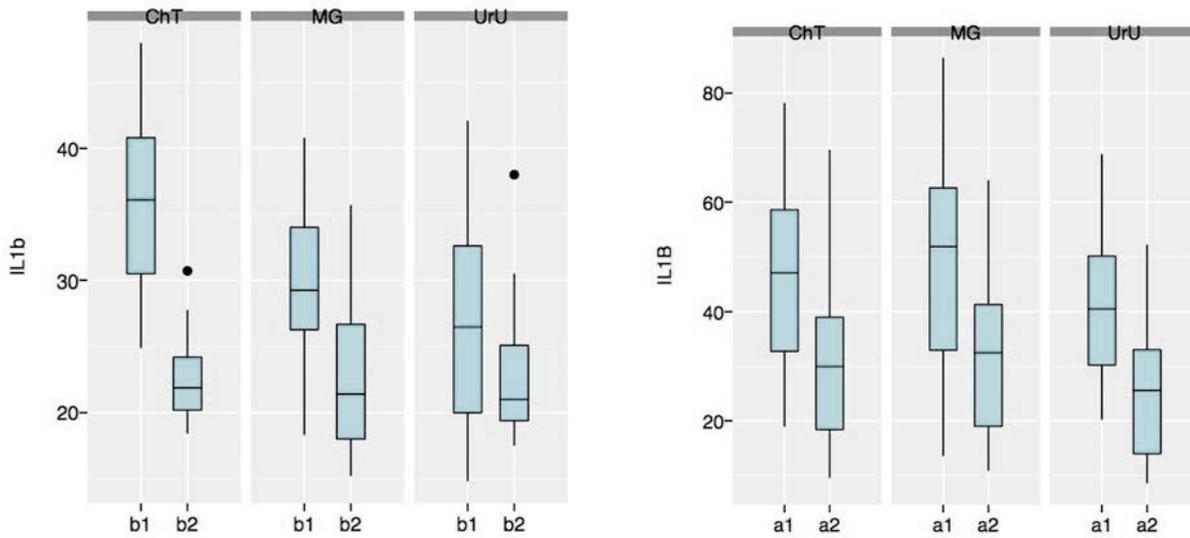


Рис. 6. Распределение пациентов с острым НГУ по концентрации ИЛ-1β (пг/мл) в уретральных смывах (А – излечение, В – персистенция симптомов, а<sub>1</sub>, b<sub>1</sub> – исходно; а<sub>2</sub>, b<sub>2</sub> – (30 ± 2-й) день после окончания АМТ)

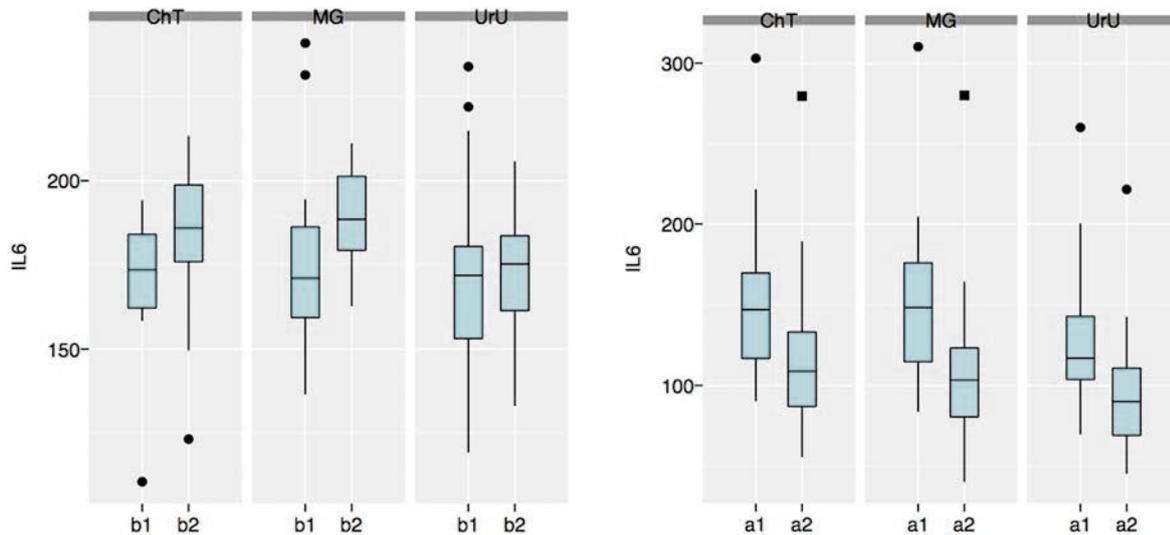


Рис. 7. Распределение пациентов с острым НГУ по концентрации ИЛ-6 (пг/мл) в уретральных смывах (А – излечение, В – персистенция симптомов, а<sub>1</sub>, b<sub>1</sub> – исходно; а<sub>2</sub>, b<sub>2</sub> – (30 ± 2-й) день после окончания АМТ)

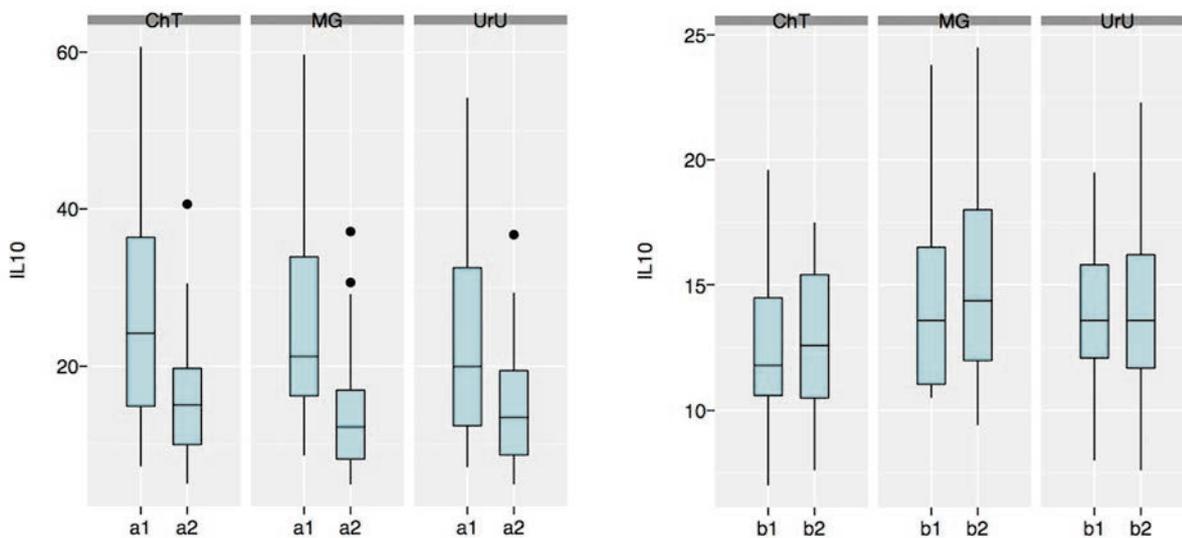


Рис. 8. Распределение пациентов с острым НГУ по концентрации ИЛ-10 (пг/мл) в уретральных смывах (А – излечение, В – персистенция симптомов, а<sub>1</sub>, b<sub>1</sub> – исходно; а<sub>2</sub>, b<sub>2</sub> – (30 ± 2-й) день после окончания АМТ)

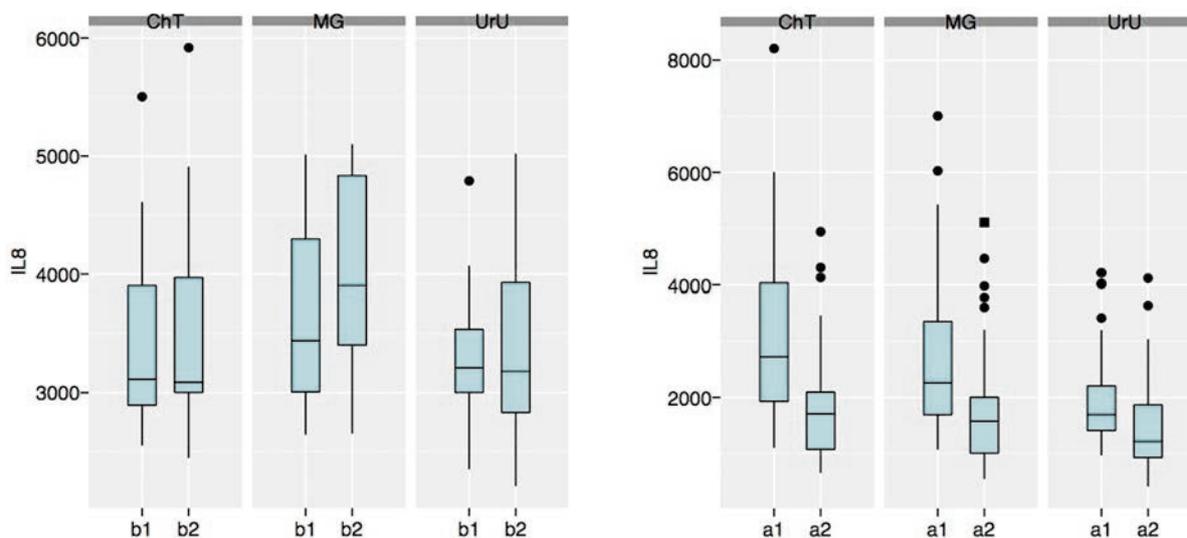


Рис. 9. Распределение пациентов с острым НГУ по концентрации ИЛ-8 (пг/мл) в уретральных смывах (А – излечение, В – персистенция симптомов, а<sub>1</sub>, b<sub>1</sub> – исходно; а<sub>2</sub>, b<sub>2</sub> – (30 ± 2-й) день после окончания АМТ)

всех цитокинов – ИЛ-2, ФНО, ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 – снижались (были достоверно меньше, чем исходные). При этом уровни ФНО, ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1 $\beta$  соответствовали нормальным значениям, а ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-10 все еще превышали норму. В группе с персистенцией симптомов концентрации Th1-специфичных цитокинов (ИЛ-2, ФНО, ИФН- $\gamma$ ), измеренные в этот же период времени, соответствовали норме, тогда как ИЛ-10 достоверно не изменялись, а ИЛ-6, ИЛ-8 существенно увеличивались.

К сожалению, общие представления о закономерности течения местной иммунной реакции при НГУ, вызванном *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. genitalium*, не проливают свет на причины и механизмы персистенции/рецидивирования уретральных симптомов после антимикробной эрадикации антигенных структур возбудителя. Согласно им, при проникновении микроорганизмов в уретре сначала развивается неспецифическая (опосредованная полиморфноядерными лейкоцитами), а затем и специфическая реакция, преимущественно Th1-регулируемая. В случае неспособности элиминировать патоген при помощи Th1-специфичной реакции она может переключаться на Th2-регулируемую. Такое переключение призвано защитить ткань от грубых повреждений цитотоксическими факторами.

Анализируя доступные литературные источники, мы обратили наше внимание на сообщение о том, что у человекообразных обезьян (шимпанзе), инфицированных штаммом *C. trachomatis*, полученным от мужчины с НГУ, даже после элиминации антигенных структур в подслизистом слое уретры могут длительное время сохраняться лимфоцитарные инфильтраты и при этом отсутствуют признаки воспаления в просвете уретры [1, 6, 7, 12]. По нашему мнению, указанные хронические лимфоцитарные инфильтраты могут быть морфологическим субстратом

как персистенции, так и рецидивирования уретральных симптомов.

Как известно, важную роль в рекрутинге и депонировании лимфоцитов в очагах воспаления играет ИЛ-8. ИЛ-8 является мощным индуктором экспрессии хемокиновых рецепторов CXCR1 и CXCR2 и молекул межклеточной адгезии [9]. В единственном имеющемся на сегодняшний день исследовании местной цитокиновой регуляции хламидийного НГУ Pate M.S. et al. [4] показали, что хламидийная уретральная инфекция ассоциируется с достоверно более высокими концентрациями ИЛ-8, чем уретрит нехламидийной этиологии. В то же время различий по уровню других исследуемых цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12 (p70), ИЛ-18, трансформирующего фактора роста, ФНО, ИЛ-4 и ИФН- $\gamma$ ) выявлено не было.

Кроме того, авторы показали, что при хламидийном НГУ в уретральном секрете не повышается уровень ингибитора лейкоцитарной протеазы – фермента, который ответственен за повреждение клеточных элементов и межклеточного вещества слизистого слоя. Тем не менее, в данной работе отсутствует детальная характеристика инфекционного процесса (первичный/повторный, острый/хронический, характер и выраженность симптомов). Также авторы не изучили влияние на уровни цитокинов антимикробной терапии.

В нашем исследовании мы впервые изучили особенности цитокиновой регуляции местной иммунной реакции при НГУ у мужчин, вызванном *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. genitalium*, которые могли бы объяснить персистенцию симптомов у пациентов с подтвержденной эрадикацией возбудителя. Для этого мы сравнили исходные и измеренные на 30 ± 2-й день после окончания терапии медианные концентрации Th1 (ИЛ-2, ФНО, ИФН- $\gamma$ ), Th2-специфичных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-10), ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8 в уретральных смывах, полученных

от мужчин с подтвержденной эрадикацией патогена, с отсутствием и персистенцией симптомов.

Нами впервые установлено, что пациентов с персистенцией симптомов отличают от пациентов с клиническим излечением:

1) ослабленная Th1-реакция на антигены возбудителя (исходные концентрации ИЛ-2, ФНО, ИФН- $\gamma$  и ИЛ-1 $\beta$  в группе с персистенцией уретральных симптомов были достоверно ниже, чем в группе излечившихся мужчин);

2) усиление Th2-провоспалительной регуляции (достоверно более высокие исходные концентрации ИЛ-6);

3) низкий противовоспалительный потенциал (исходная концентрация ИЛ-10 в группе с персистенцией симптомов была достоверно ниже, чем в группе излеченных, и достоверно не изменялась после удаления антигенов);

4) усиленная продукция хемокинов (исходная концентрация ИЛ-8 в группе с персистенцией симптомов была достоверно ниже, чем в группе излеченных).

Особого внимания заслуживает тот факт, что, в отличие от пациентов с подтвержденным клиническим излечением, у пациентов с персистенцией симптомов эрадикация возбудителя не приводит к снижению продукции ИЛ-6 и ИЛ-8. В свою очередь, повышенная продукция ИЛ-6 и ИЛ-8 может быть одним из регуляторных механизмов хронической лимфоцитарной инфильтрации.

Интересно, что Th17-система не принимает участия в регуляции местного иммунного ответа при НГУ, вызванном *C. trachomatis*, *M. genitalium* и *U. urealyticum*. Возможно, этим можно объяснить то, что эти инфекции не ассоциируются с риском развития стриктур уретры.

Полученные в ходе нашего исследования данные позволили выдвинуть гипотезу, согласно которой персистенция уретральных симптомов после эрадикации антигенов обусловлена исходно слабой Th1-регулируемой реакцией и изогипопродукцией

противовоспалительного ИЛ-10. В свою очередь, на фоне ослабленного ИЛ-10 сигнала усиливается продукция провоспалительных ИЛ-6 и ИЛ-8, которые способствуют рекрутингу и депонированию лимфоцитов.

Выявленный дисбаланс цитокиновой регуляции местной иммунной реакции у пациентов с персистенцией уретральных симптомов может объясняться генетически детерминированными особенностями продукции одного или сразу нескольких цитокинов. Интерпретация полученных данных усложняется также тем, что цитокины оказывают сложное влияние (усиливающее/ослабляющее) на продукцию друг друга. Все это диктует необходимость дальнейших исследований всех звеньев регуляции иммунного ответа при НГУ.

## Выводы

1. Персистенция симптомов НГУ у мужчин, вызванного *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. genitalium*, обусловлена дисбалансом цитокиновой регуляции местного иммунного ответа, который характеризуется ослаблением Th1-провоспалительных влияний, низким ИЛ-10 регулирующим влиянием, усилением продукции ИЛ-6 и ИЛ-8.

2. Элиминация антигенных структур у пациентов с персистенцией симптомов уретрита не приводит к снижению продукции ИЛ-6 и ИЛ-8, что на фоне стабильно низкой продукции ИЛ-10 может способствовать хронической лимфоцитарной инфильтрации тканей.

3. Th17-система не принимает участия в регуляции местного ответа при НГУ у мужчин, вызванного *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. genitalium*.

4. Взаимное регуляторное влияние цитокинов на продукцию друг друга осложняет поиск дефектного звена или звеньев цитокиновой регуляции, вызывающего персистенцию симптомов.

5. Необходимы дальнейшие исследования генетических и молекулярных механизмов, лежащих в основе персистенции симптомов уретрита после элиминации патогена.

## Список литературы

1. Digiacomo R.F. Chlamydial infection of the male baboon urethra [Text] / R.F. Digiacomo, J.L. Gale, S.P. Wang, M.D. Kiviat // Br. J. Vener. Dis. – 1975. – Vol. 51. – N. 5. – P. 310–313.
2. Holland M.J. 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 [Text] / M.J. Holland, R.L. Bailey, D.J. Conway // Clin. Exp. Immunol. – 1996. – Vol. 105. – N. 3. – P. 429–435.
3. Horner P.J. European guideline on the management of non-gonococcal urethritis [Text] / P.J. Horner, K. Blee, L. Falk // Int. J. STD AIDS. – 2016. – Vol. 27. – N. 11. – P. 928–937.
4. Local host response to chlamydial urethral infection in male guinea pigs [Text] / Yin Wang, Uma Nagarajan, Leah Hennings [et al.] // Rank Infect. Immun. – 2010. – Vol. 78. – N. 4. – P. 1670–1681.
5. Manhart L.E. Efficacy of Antimicrobial Therapy for Mycoplasma genitalium Infections [Text] / L.E. Manhart, J.S. Jensen, C.S. Bradshaw // Clin. Infect. Dis. – 2015. – Vol. 61. – N. 8. – P. 802–817.
6. Microbiological, serological, and histopathological features of experimental Chlamydia trachomatis urethritis in chimpanzees [Text] // Taylor-Robinson D., Purcell R.H., London W.T. [et al.] // Br. J. Vener. Dis. – 1981. – Vol. 57. – N. 1. – P. 36–40.
7. Persistent Mycoplasma genitalium infection of human endocervical epithelial cells elicits chronic inflammatory cytokine secretion [Text] / C.L. McGowin, R.S. Annan, A.J. Quayle [et al.] // Infect Immun. – 2012. – Vol. 80. – N. 11. – P. 842–851.
8. Redgrove K.A. The Role of the Immune Response in Chlamydia trachomatis Infection of the Male Genital Tract: A Double-Edged Sword [Text] / K.A. Redgrove, E.A. McLaughlin // Front Immunol. – 2014. – Vol. 27. – N. 5. – P. 534. doi: 10.3389/fimmu.2014.00534.
9. Taylor-Robinson D. Urethral infection of chimpanzees by Ureaplasma urealyticum [Text] / D. Taylor-Robinson, R.H. Purcell, W.T. London, D.L. Sly // J. Med. Microbiol. – 1975. – Vol. 11. – P. 197–201.

## References

1. Digiacomo RF, Gale JL, Wang SP, Kiviat MD. Chlamydial infection of the male baboon urethra. Br. J. Vener. Dis. 1975;51(5):310–313.
2. Holland MJ, Bailey RL, Conway DJ. T helper type-1 (Th1)/Th2 profiles of peripheral blood mononuclear cells (PBMC); responses to anti-gens of Chlamydia trachomatis in subjects with severe trachomatous scar-ring. Clin. Exp. Immunol. 1996;105(3):429–435.
3. Horner PJ, Blee K, Falk L. European guideline on the management of non-gonococcal urethritis. Int. J. STD AIDS. 2016;27(11):928–937.
4. Yin Wang, Uma Nagarajan, Leah Hennings, Bowlin AK, Rank RG. Local host response to chlamydial urethral infection in male guinea pigs. Infect. Immun. 2010;78(4):1670–1681.
5. Manhart LE, Jensen JS, Bradshaw CS. Efficacy of Antimicrobial Therapy for Mycoplasma genitalium Infections. Clin. Infect. Dis. 2015;61(8):802–817.
6. Taylor-Robinson D, Purcell RH, London WT, Sly DL, Thomas BJ, Evans RT. Microbiological, serological, and histopathological features of experimental Chlamydia trachomatis urethritis in chimpanzees. Br. J. Vener. Dis. 1981;57(1):36–40.
7. McGowin CL, Annan RS, Quayle AJ, Greene SJ, Ma L, Mancuso MM, Adegboye D, Martin DH. Persistent Mycoplasma genitalium infection of human endocervical epithelial cells elicits chronic inflammatory cytokine secretion. Infect Immun. 2012;80(11):842–851.
8. Redgrove KA, McLaughlin EA. The Role of the Immune Response in Chlamydia trachomatis Infection of the Male Genital Tract: A Double-Edged Sword. Front Immunol. 2014;27(5):534. doi: 10.3389/fimmu.2014.00534.
9. Taylor-Robinson D, Purcell RH, London WT, Sly DL. Urethral infection of chimpanzees by Ureaplasma urealyticum. J. Med. Microbiol. 1975;11:197–201.

10. Taylor-Robinson D. Urethral inflammation in male chimpanzees caused by ureaplasmas and Chlamydia trachomatis [Text] / D. Taylor-Robinson // J. Med. Microbiol. – 2013. – Vol. 62. – N. 10. – P. 1609–1621.
11. Urethral cytokine and immune responses in Chlamydia trachomatis-infected males [Text] / M.S. Pate, S.R. Hedges, D.A. Sibley [et al.] // Infect. Immun. – 2001. – Vol. 69. – N. 11. – P. 7178–7181.
12. Urogenital challenge of primate species with Mycoplasma genitalium and characteristics of infection induced in chimpanzees [Text] / J.G. Tully, D. Taylor-Robinson, D.L. Rose // J. Infect. Dis. – 1986. – Vol. 153. – P. 1046–1054.

10. Taylor-Robinson D. Urethral inflammation in male chimpanzees caused by ureaplasmas and Chlamydia trachomatis. J. Med. Microbiol. 2013;62(10):1609–1621.
11. Pate MS, Hedges SR, Sibley DA, Russell MW, Hook EW, Mestecky J. Urethral cytokine and immune responses in Chlamydia trachomatis-infected males. Infect. Immun. 2001;69(11):7178–7181.
12. Tully JG, Taylor-Robinson D, Rose DL, Furr PM, Graham CE, Barile MF. Urogenital challenge of primate species with Mycoplasma genitalium and characteristics of infection induced in chimpanzees. J. Infect. Dis. 1986;153:1046–1054.

## РОЛЬ ЦИТОКІНОВОГО ДИСБАЛАНСУ В ПЕРСИСТЕНЦІЇ УРЕТРАЛЬНИХ СИМПТОМІВ У ЧОЛОВІКІВ, ЩО ПРОЙШЛИ СТАНДАРТНУ АНТИМІКРОБНУ ТЕРАПІЮ З ПРИВОДУ НЕГОНОКОКОВОГО УРЕТРИТУ, СПРИЧИНЕНОГО *C. TRACHOMATIS*, *U. UREALYTICUM*, *M. GENITALIUM*

М.Р. Анфілова

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

### Резюме

**Метою** даного дослідження було вивчити особливості цитокинової регуляції місцевої імунної реакції у чоловіків з персистенцією уретральних симптомів і підтвердженою ерадикацією патогена після курсу стандартної антимікробної терапії з приводу негонококового уретриту (НГУ), спричиненого *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*.

**Матеріали та методи дослідження:** 180 пацієнтів з гострим монобактеріальним НГУ, спричиненим одним із збудників – *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. genitalium* (1:1:1). Концентрації Th1-специфічних (ІЛ-2, ФНП, ІФН- $\gamma$ ), Th2-специфічних (ІЛ-6, ІЛ-10), Th17-специфічних (ІЛ-17) цитокінів, а також ІЛ-8 та ІЛ-1 $\beta$  визначали в уретральних змивах, отриманих від пацієнтів з НГУ за допомогою імуноферментного аналізу із застосуванням стандартних комерційних тест-систем фірми IBL–International GmbH (Німеччина) відповідно до рекомендацій виробника.

**Висновки:** Персистенція симптомів НГУ, спричиненого *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. genitalium*, у чоловіків обумовлена дисбалансом цитокинової регуляції місцевої імунної відповіді, який характеризується послабленням Th1-прозапального впливу, низьким ІЛ-10 регулюючим впливом, посиленням продукції ІЛ-6 та ІЛ-8. Елімінація антигенних структур у пацієнтів з персистенцією симптомів уретриту не призводить до зниження продукції ІЛ-6 та ІЛ-8, що на тлі стабільно низької продукції ІЛ-10 може сприяти хронічній лімфоцитарній інфільтрації тканин. Th17-система не бере участі в регуляції місцевої відповіді при НГУ у чоловіків, спричиненому *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. genitalium*. Необхідні подальші дослідження генетичних і молекулярних механізмів, що лежать в основі персистенції симптомів уретриту після елімінації патогена.

**Ключові слова:** гострий негонококовий уретрит, дизурія, уретральні виділення, уретральний дискомфорт, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-17, ІЛ-1 $\beta$ , ФНП, ІФН- $\gamma$ , *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. genitalium*, антимікробна терапія, персистенція, цитокіни, імунна відповідь.

## THE ROLE OF CYTOKINE IMBALANCE IN THE PERSISTENCE OF URETHRAL SYMPTOMS IN MEN WHO UNDERWENT STANDARD ANTIMICROBIAL THERAPY FOR NON-GONOCOCCAL URETHRITIS CAUSED BY *C. TRACHOMATIS*, *U. UREALYTICUM*, *M. GENITALIUM*

M. R. Anfilova

Vinnitsia National Medical University named after Pirogov

### Abstract

**The purpose** of this study was to study the specific features of cytokine regulation of the local immune response in men with persistence of urethral symptoms and confirmed pathogen eradication, after a course of standard antimicrobial therapy for non-gonococcal urethritis (NGU) caused by *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. genitalium*.

**Materials and methods:** 180 patients with acute monobacterial NGU caused by one of the causative agents *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. genitalium* (1:1:1). Concentration of Th1-specific (IL-2, TNF, IFN- $\gamma$ ), Th2-specific (IL-6, IL-10), Th17-specific (IL-17) cytokines, and IL-8 and IL-1 $\beta$  were determined in urethral flushes obtained from patients with NGU by enzyme immunoassay using standard commercial test systems from IBL–International GmbH (Germany) in accordance with the manufacturer's recommendations.

**Conclusions:** The persistence of the symptoms of NGU caused by *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. genitalium* in men is due to the imbalance of the cytokine regulation of the local immune response, which is characterized by the weakening of Th-1-pro-inflammatory effects, low IL-10-regulatory effect, IL-6-production and IL-8. Elimination of antigenic structures in patients with persistence of urethritis symptoms does not lead to a decrease in production of IL-6 and IL-8, which against the background of stably low IL-10 production can contribute to chronic lymphocytic tissue infiltration. The Th-1-system does not participate in the regulation of the local response in NGU in men caused by *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. genitalium*. Further research is needed on the genetic and molecular mechanisms underlying the persistence of urethritis symptoms after the elimination of the pathogen.

**Key words:** acute non-gonococcal urethritis, dysuria, urethral discharge, urethral discomfort, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-1 $\beta$ , TNF, IFN- $\gamma$ , *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. genitalium*, antimicrobial therapy, persistence, cytokines, immune response.

### Сведения об авторе:

Анфілова Марина Родионовна – канд. мед. наук, доцент кафедри кожных и венерических болезней Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова; e-mail: m\_anfilova@ukr.net