

Імуномодулююча терапія статинами в комплексному лікуванні урогенітальних інфекцій, спричинених *S. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*

М.Р. Анфілова

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Резюме

Мета роботи: оцінити імуномодулюючий ефект статинів в процесі комплексної терапії урогенітальних інфекцій, асоційованих з *S. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, шляхом визначення динаміки вмісту основного прозапального цитокіна – інтерлейкіна-8 (IL-8) в сироватці крові пацієнтів. Досліджувану групу становили 63 пацієнти (34 жінки та 29 чоловіків) віком від 20 до 44 років. Концентрація IL-8 в сироватці крові визначалася за допомогою імуноферментного аналізу із застосуванням стандартних комерційних тест-систем фірми IBL – International GmbH (Німеччина) відповідно до рекомендацій виробника. Застосування ловастатину у комплексній терапії урогенітальних інфекцій, спричинених *S. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, достовірно знижує концентрацію прозапального цитокіна IL-8 в сироватці крові хворих у порівнянні зі стандартною антибактеріальною терапією. Це дає змогу рекомендувати його до включення у лікувальні схеми для корекції імунологічної реактивності при хронізації процесу та виникненні ускладнень урогенітальних інфекцій, спричинених *S. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*.

Ключові слова: урогенітальний хламідіоз, мікоплазмоз, імунопатогенез, IL-8, плейотропний ефект, імуномодуляція, статини.

Вступ

Запальні захворювання урогенітального тракту, обумовлені патогенними й умовно-патогенними мікроорганізмами, лишаються серйозною проблемою у зв'язку з можливістю розвитку тяжких ускладнень, пов'язаних з репродуктивною функцією. Соціальне значення захворювань, спричинених *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, обумовлено як зниженням фертильності, так і збільшенням прямих і непрямих витрат, пов'язаних зі зниженням якості життя хворих. Так, на лікування тільки ускладнень хламідійної інфекції в США витрачається близько 4 млрд доларів [24].

Останнє десятиріччя ознаменувалося серйозними успіхами у вивченні біології та імунології багатьох

інфекцій, що передаються переважно статевим шляхом (ІПСШ), вивчені механізми дії медіаторів запалення, стан імунологічної реактивності, але, тим не менш, багато питань щодо формування запальної реакції в урогенітальному тракті та ускладнень, навіть після ерадикації патогенного мікроорганізму, залишаються відкритими.

С.М. О'Connell, М.Е. Ferone (2016), вивчаючи молекулярні механізми інфекції, дійшли висновку, що хламідії маніпулюють масивом хост-процесів для підтримки їх обов'язкового циклу внутрішньоклітинного розвитку. Це призводить до активації сигнальних шляхів і, відповідно, до непропорційного притоку і вивільнення ушкоджуючих тканину білків і прозапальних цитокінів [15]. Цитокіни, що виділяються

клітинами імунної системи, відіграють важливу роль у патогенезі хламідійної інфекції. Як відомо, CD4⁺-Т-лімфоцити розвиваються у дві функціонально різні, але взаємно регульовані субпопуляції, які продукують різний набір цитокінів. Th1-лімфоцити виробляють інтерлейкін-2 (IL-2), інтерферон- γ (INF- γ) і лімфотоксин. Th2-лімфоцити синтезують IL-4, -5, -6, -10 і -13. Диференціюванню Th1-клітин сприяють інтерлейкін макрофагів IL-12 і INF- γ . IL-4, в свою чергу, гальмує утворення Th1-лімфоцитів. Для формування Th2-клітин необхідні IL-4 і IL-10, а INF- γ і IL-12 пригнічують цей процес. Таким чином, між субпопуляціями Th1- і Th2-клітин забезпечується реципрокна взаємодія.

Експерименти по зараженню мишей і морських свинок показали, що при хламідійній інфекції має місце або змішана, або Th1-лімфоцитарна імунна відповідь. Але дані про вплив цитокінів на хламідійну інфекцію при експериментах на тваринах необхідно переносити на людину з обережністю. Роботи по вивченню патогенезу хламідіозів людини нечисленні. Вони свідчать, що цитокіни моноцитів і макрофагів, такі як IL-1 β , -6, -12, фактор некрозу пухлин- α (TNF- α) також мають велике значення у відповіді людського організму на хламідійну інфекцію. Проте ці цитокіни не були виявлені у виділеннях з уретри у чоловіків з хламідійним уретритом. Відсутність IL-2 і IL-4, синтезованих Т-лімфоцитами, свідчить, що ці лімфоцити не грають домінуючої ролі. А найважливіша роль відведена IL-8 – цитокіну, що виділяється різними типами клітин для залучення лейкоцитів у зону запалення [1].

У дослідженні Singer M., Ouburg S. (2016) також зазначається, що цитокіни організму господаря відіграють життєво важливу роль як у початковій, так і в довгостроковій імунній відповіді й запаленні. Однак рівні експресії цитокінів варіюють між індивідуумами. Було проведено метааналіз для оцінки впливу відмінностей експресії цитокінів на тяжкість інфекцій, зокрема, хламідіозу, сифілісу та гонореї. Дослідження, які порівнюють експресію цитокінів у людей із запаленням або запальними ускладненнями, були виявлені з використанням баз даних NCBI, Google Scholar і Cochrane. Для метааналізу було включено 52 статті. Було показано, що відмінності в рівнях IL-1, -6, -8, -10, TNF- α і INF- γ значно впливають на клінічний результат інфекції *C. trachomatis*. Однак відсутність досліджень для використання в метааналізі і коливання результуючих даних в залежності від коригувань ускладнює адекватну оцінку [20].

Як було вже зазначено, одним з важливих прозапальних цитокінів є IL-8, який, будучи основним хемотаксичним фактором поліморфноядерних нейтрофілів, відіграє провідну роль у їх залученні в осередок запалення *in vivo*. Його роль у хемотаксисі нейтрофілів ілюструється тим, що ін'єкція IL-8 спричинює сильну запальну реакцію, що супроводжується

масивною лейкоцитарною інфільтрацією. Навпаки, нейтралізація IL-8 *in vivo* шляхом внутрішньовенного введення антитіл проти IL-8 практично повністю пригнічує запалення й інфільтрацію у відповідь на бактеріальний ендотоксин, знижуючи вихід лейкоцитів у тканину більш ніж на 90% [23]. В даний час IL-8 розглядають як центральний медіатор неспецифічного захисту організму, пов'язаний з нейтрофілами. Продукція його клітинами різних типів дуже швидко включається під дією як неспецифічних факторів, таких як травма і гіпоксія, так і бактеріальних продуктів, наприклад, ліпополісахаридів і запальних цитокінів, таких як TNF, IL-1 [3, 19].

IL-8 відіграє важливу роль при різних запальних та інфекційних захворюваннях, наприклад, при псоріазі, ревматоїдному артриті, респіраторному дистрес-синдромі, менінгіті, гострих формах некротизуючого панкреатиту. Вважається, що визначення рівня IL-8 є більш інформативним, ніж дослідження рівня С-реактивного білка, для прогнозування тяжкості хвороби, оскільки пік його концентрації настає раніше [6, 13, 23]. Таким чином, наведені вище дані досліджень вказують на те, що зміна вмісту IL-8 поряд з іншими показниками також може бути важливим прогностичним фактором перебігу патологічного процесу в організмі людини, і тому триває пошук лікарських препаратів, здатних коригувати цитокіновий дисбаланс.

Масштабні клінічні випробування останніх років продемонстрували значний вплив статинів на рівні експресії генів, що беруть участь у запаленні, коагуляції та судинному звуженні. Статини є корисними при багатьох опосередкованих Т-клітинами автоімунних захворюваннях, у тому числі експериментальному автоімунному енцефаломієліті, діабеті 1-го типу, запальному артриті, автоімунному міокардиті, автоімунному тиреоїдиті [4, 10].

Morikawa S. et al. (2002), вивчаючи вплив статинів на процеси запалення, відмітили, що рівні мРНК для IL-8 і моноцитарного хемоаттрактантного білка-1 (MCP-1) знижувалися після лікування статинами. Статини знижували також рівень мРНК інгібітору активатора плазміногену-1 (PAI-1) і збільшували рівні мРНК тромбомодуліну. Статини зменшували рівні мРНК ендотеліну-1 і збільшували рівні мРНК оксиду азоту-синтази-3 (eNOS). Ці результати показують, що статини є клінічно ефективними через їх здатність змінювати профіль експресії генів ендотеліальних клітин [22].

Статини також можуть опосередковувати протизапальні ефекти частково завдяки їх впливу на циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2). У кролячій моделі атеросклерозу аторвастатин знижував експресію ЦОГ-2 як *in vivo*, так і *in vitro*, що корелювало зі зменшенням розміру неоінтими, інфільтрації макрофагами атеросклеротичної бляшки і зменшенням експресії інших медіаторів запалення, таких як IL-8 і матричної металопротеїнази-3 [12].

Статини або інгібітори НМГ СоА-редуктази не лише запобігають біосинтезу холестерину, а й пригнічують синтез основних ізопреноїдних проміжних продуктів, таких як фарнезил пірофосфат, гераніл пірофосфат, ізопентанілу аденозин, доліхол і поліізопреноїдні бічні ланцюги убіхінону. Ці ізопреноїдні проміжні сполуки необхідні для активації різних внутрішньоклітинних/сигнальних білків – невеликих білків, пов'язаних з гуанозинтрифосфатом, Ras і Ras-подібних білків, таких як Rho, Rab, Rac, Ral або Rap, які відіграють незамінну роль у безлічі клітинних процесів: передачі сигналів, диференціюванні і проліферації клітин, мієлінізації, цитоскелетній динаміці і транспорті, ендцитозі/екзоцитозу. Скорочення кількості проміжних продуктів циркулюючих ізопреноїдних сполук в результаті інгібування НМГ СоА-редуктази статинами запобігає активації цих сигнальних білків.

Отже, множинні ефекти статинів, такі як протизапальні, антиоксидантні, антипроліферативні і імунотулюючі ефекти, зумовлені зменшенням циркулюючих ізопреноїдів і, отже, інактивацією сигнальних білків. Ці множинні ліпід-незалежні ефекти статинів, названі як плейотропія статинів, потенційно відкривають численні напрями для досліджень у багатьох сферах лікування, привертаючи увагу науковців і клініцистів по всьому світу [16].

Мета роботи: оцінити імунотулюючий ефект статинів у процесі комплексної терапії урогенітальних інфекцій, асоційованих з *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, шляхом визначення динаміки рівнів основного прозапального цитокіна – ІЛ-8 в сироватці крові пацієнтів.

Матеріали та методи дослідження

Досліджувану групу становили 63 пацієнти (34 жінки та 29 чоловіків) віком від 20 до 44 років, які підписали інформовану згоду. Факт інфікування урогенітального тракту одним із збудників – *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum* – підтверджувався шляхом його ідентифікації методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у біоматеріалі, отриманому з урогенітального тракту. Групу контролю становили 30 відносно здорових пацієнтів без симптомів урогенітальних інфекцій, що підтверджувалося мікроскопією і ПЛР-дослідженням уретрального і цервікально-вагінального матеріалу.

З відібраних пацієнтів були сформовані дві групи в залежності від запланованої програми лікування. Пацієнтам, включеним в групу антибактеріальної терапії (АБТ; n = 30), проводилась стандартна антимікробна терапія, а в групі АБТ + ловастатин (ЛСТ; n = 33) антимікробна терапія доповнювалась курсом ловастатину, початок якого збігався зі стартом АБТ. Згідно з рекомендаціями [24], при урогенітальній інфекції, спричиненій *C. trachomatis* та *U. urealyticum*, пацієнти отримували доксіциклін по 100 мг двічі на добу всередину протягом 7 днів; при урогенітальній інфекції, спричиненій

M. genitalium, – азитроміцин по 500 мг всередину одноразово і потім 250 мг внутрішньо одноразово 4 дні. Пацієнти з групи АБТ + ЛСТ приймали ловастатин в дозі 40 мг одноразово під час вечері протягом 60 днів.

Концентрація ІЛ-8 в сироватці крові визначалася за допомогою імунферментного аналізу (ІФА) із застосуванням стандартних комерційних тест-систем фірми IBL–International GmbH (Німеччина) відповідно до рекомендацій виробника до початку АБТ і, відповідно, на 60 ± 2 дні після закінчення прийому ловастатину.

Статистичний аналіз: достовірність міжгрупових відмінностей по медіанам оцінювалася за допомогою критерію Вілкоксона. Достовірність відмінностей часткою – за критерієм χ^2 . Рівень значущості відмінностей приймався рівним 0,05.

Результати та їх обговорення

Як видно з рисунка 1, до початку комплексної терапії сироваткова концентрація ІЛ-8 у пацієнтів з урогенітальними інфекціями була підвищеною у всіх досліджуваних групах: у пацієнтів групи *C. trachomatis* – в 3,2 раза (p < 0,05), *U. urealyticum* – в 2,7 раза (p < 0,05), *M. genitalium* – в 2,8 раза (p < 0,05).

Після закінчення стандартної АБТ концентрація ІЛ-8 в сироватці крові у пацієнтів групи АБТ суттєво не змінилась: у пацієнтів групи *C. trachomatis* вона зменшилась в 1,4 раза (p < 0,05), *U. urealyticum* – в 1,3 раза (p < 0,05), *M. genitalium* – в 1,1 раза (p < 0,05). А от у пацієнтів, які окрім стандартної АБТ отримували ловастатин, концентрація сироваткового ІЛ-8 зазнала більш суттєвих змін: у пацієнтів групи *C. trachomatis* вона зменшилась в 2,3 раза (p < 0,05), *U. urealyticum* – в 2,5 раза (p < 0,05), *M. genitalium* – в 2,4 раза (p < 0,05; рис. 2).

Здатність ловастатину регулювати рівень прозапальних цитокінів була продемонстрована і при інших нозологіях. Зокрема, Stanislaus R. et al. (2002) у своєму дослідженні спостерігали імунотулюючу ловастатином при експериментальному аутоімунному енцефаломієліті у щурів. Щоб визначити механізм, вони досліджували динаміку рівнів

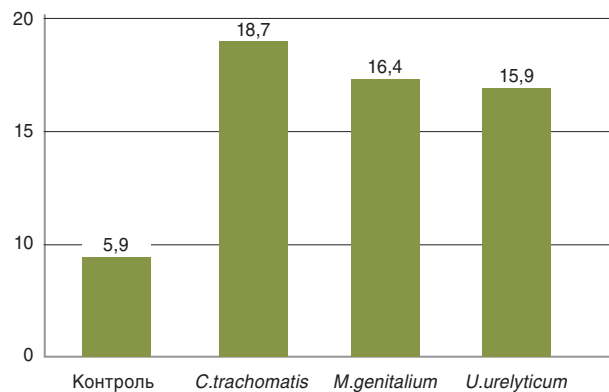


Рис. 1. Концентрація ІЛ-8 в сироватці крові пацієнтів з урогенітальними інфекціями, спричиненими *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*

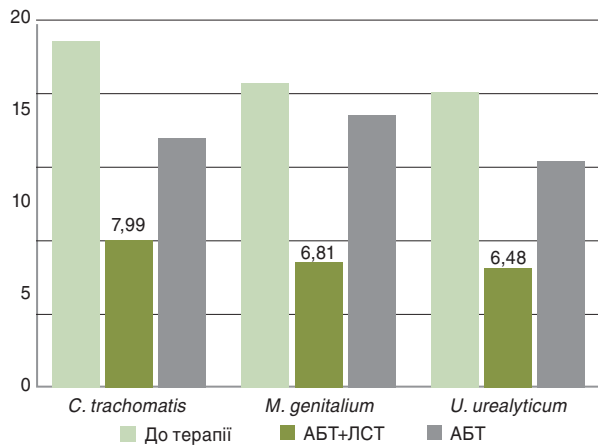


Рис. 2. Концентрація ІЛ-8 в сироватці крові пацієнтів з урогенітальними інфекціями, спричиненими *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, в процесі лікування

цитокінів стимульованих спленоцитів щурів з експериментальним автоімунним енцефаломієлітом під впливом ловастатину. У спленоцитах щурів, яким давали ловастатин, було виявлено зниження рівня ІЛ-8, цитокіну Th1-типу, тоді як рівень ІЛ-10, цитокіну Th2-типу, був значно підвищеним у порівнянні з тваринами, які не отримували ловастатин. Крім того, було виявлено зниження рівнів ІЛ-6 і оксиду азоту в стимульованих ліпополісахаридами спленоцитах, виділених з тварин, які отримували ловастатин. Таким чином, у цьому дослідженні вперше було підтверджено, що ловастатин індукує зсув у бік Th2-цитокінів *ex vivo*, а отже, може мати терапевтичне значення для клітин, опосередкованих автоімунними захворюваннями [8].

Harry R. et al. (2005) при дослідженні автоімунного захворювання сітківки на мишах виявили, що під дією інгібітору 3-гідроксиметилглутарил-коферменту А (HMG-CoA) редуктази – ловастатину відбувається зниження продукції ІЛ-8 та ІЛ-10. Автори наголошують, що статини пригнічують синтез ізопреноїдного пірофосфату, попередника, необхідного для посттрансляційної активації Rho GTPase, ключової молекули в ендотеліальному ICAM-1-опосередкованому шляху, який полегшує міграцію лімфоцитів. Відповідно до пригнічення інфільтрації лейкоцитів *in vivo* обробка ловастатином моношарів ендотеліальних клітин сітківки *in vitro* призводить до пригнічення трансміграції лімфоцитів [21].

Sarkey J.P. et al. (2007) використовували статини, враховуючи їх протизапальні властивості, для лікування деяких неврологічних розладів. У дослідженні показано, що короткотривалий курс лікування ловастатином помітно гальмує розвиток експериментального автоімунного невриту (ЕАН) у разі відсутності гепатотоксичних або мієотоксичних ускладнень. Незалежно від зниження рівня холестерину лікування ловастатином запобігало ЕАН-індукованому дефіциту провідності периферійних нервів і пошкодженню морфологічного нерва. Застосування ловастатину значно скорочувало курс лікування

захворювання. Автореактивний імунітет, вимірюваний *in vitro* мієлін-стимульованою проліферацією спленоцитів, значно зменшувався при лікуванні ловастатином *in vivo*. При хворобах нервової системи щурів після обробки ловастатином було показано помітне зниження вираженості клітинних інфільтратів. Лікування ендотеліальних моношарів периферійного нерва ловастатином значно інгібувало *in vitro* міграцію автореактивних спленоцитів [17].

Cheng S.M. et al. (2010) досліджували механізми модуляції Т-клітинних сигналів під дією статинів. Щоб отримати уявлення про механізм впливу, досліджували ефекти ловастатину та аторвастатину на активовані первинні Т-клітини крові людини. Було виявлено, що саме ловастатин, але не аторвастатин, може дозалежним чином пригнічувати вироблення цитокінів, таких як ІЛ-2, ІЛ-4 та ІЛ-6, з активованих Т-клітин крові людей. Ні ловастатин, ні аторвастатин не регулювали вироблення TNF- α як активованими людськими Т-клітинами, так і моноцитами. Молекулярне дослідження показало, що саме ловастатин, а не аторвастатин, може знижувати активність зв'язування ДНК активатора білка-1, так і NF- κ B DNA, що було оцінено шляхом аналізу зсуву електрофоретичної мобільності. Таким чином, автори розкривають потенційні та диференційні терапевтичні механізми ловастатину, який має клітинно-опосередковану здатність і може бути застосований для профілактики або лікування деяких захворювань, пов'язаних із запаленням [14].

Проте всі вищезгадані дослідники відмічали, що імунomodуючий механізм ловастатину при лікуванні опосередкованих Т-клітинами запальних захворювань з'ясований не повністю і потребує подальшого вивчення.

Kazama I. et al. (2014) у науковому дослідженні, присвяченому вивченню механізмів імунomodуючого ефекту ловастатину, припускають, що він може бути пов'язаний з блокадою калієвих каналів – Kv. На мишачих тимоцитах вони дослідили вплив правастатину, ловастатину і симвастатину на струми калієвих Kv1.3-каналів і мембранну ємність. В результаті дослідження було виявлено, що правастатин значно гальмував імпульсні струми каналів. Ловастатин і симвастатин також пригнічували пікові струми, при цьому значно зменшуючи мембранну ємність. Це дослідження вперше показало, що статини інгібують Kv1.3-канали тимоцитів. Моделі слабкої інактивації, спричиненої ловастатином і симвастатином, можуть бути пов'язані з їх накопиченням у плазматичних мембранах [9].

Zhao N. et al. (2015), вивчаючи механізми імунomodуючого ефекту ловастатину, також вважали, що він може бути пов'язаний з блокадою калієвих каналів Kv. Канал Kv1.3 грає важливу роль в активації і проліферації Т-клітин і є привабливою мішенню для імунних захворювань. Було виявлено, що ловастатин пригнічував Kv1.3-струми

залежно від концентрації і напруги, прискорював згасання інактивації струму і негативно зміщував криві стабілізації стану інактивації, не впливаючи на криву активації. Крім того, ловастатин пригнічував притік Ca^{2+} , проліферацію Т-клітин, а також продукцію ІЛ-2. Активність NFAT1 і NF- κ B p65/50 також була ослаблена ловастатином. Тому, аналізуючи отримані дані, автори дослідження вважають, що ловастатин реалізує імуномодуючі властивості через новий механізм блокування каналу Kv1.3 [11]. Канал Kv1.3, який став новою мішенню для вивчення патогенезу багатьох аутоімунних захворювань, належить до потенціал-чутливих калієвих каналів (ПЧКК). ПЧКК – це трансмембранні білки, які специфічно пропускають іони калію через мембрану клітини у відповідь на зміну мембранного потенціалу. ПЧКК – це велике сімейство каналів, що включає більше 40 генів у геномі людини, вони контролюють потенціал спокою мембрани в незбудливих клітинах і частоту потенціалу дії в збудливих клітинах, даючи вихід струму калію і реполяризуючи мембрану слідом за деполяризацією [5].

Мутації і дисфункції ПЧКК зазвичай дають про себе знати в збудливих тканинах, таких як мозок, серце, скелетні м'язи, де вони асоційовані з епілепсією, паралічем і аритмією. У незбудливих тканинах, таких як нирки, легені, підшлункова залоза, імунна системи, жирова тканина і клітини епітелію, ПЧКК беруть участь у регуляції потенціалу спокою

мембрани і впливають на різні процеси від секреції до проліферації клітин [7]. Канал Kv1.3 регулює потенціал спокою мембрани і забезпечує стійку рушійну силу для притоку Ca^{2+} через Ca^{2+} -реакційно активований Ca^{2+} (CRAC) канал в Т-клітинах. Притік Ca^{2+} може активувати Ca^{2+} -залежний шлях трансдукції сигналу, а потім індукує активацію, проліферацію і секрецію ІЛ-2 Т-клітинами. Блокування каналу Kv1.3 може перешкоджати притоку Ca^{2+} і Ca^{2+} -модифікованого сигналу, а потім пригнічувати активацію Т-клітин [2, 18]. Відповідно, використання блокувальників Kv1.3 каналів, таких як ловастатин, є обґрунтованим для медикаментозної корекції широкого переліку захворювань, опосередкованих Т-клітинами.

Висновки

- Застосування ловастатину у комплексній терапії урогенітальних інфекцій, спричинених *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, достовірно знижує концентрацію прозапального цитокіну ІЛ-8 в сироватці крові хворих у порівнянні зі стандартною АБТ.
- Одержані дані дають змогу рекомендувати ловастатин до включення у лікувальні схеми для корекції імунологічної реактивності при хронізації процесу та виникненні ускладнень урогенітальних інфекцій, спричинених *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*.

Список літератури

1. Мавров Г.И. Роль цитокинов в патогенезе хламидиоза [Текст] / Г.И. Мавров, Г.П. Чинов // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. – 2004. – № 1. – С. 53–59.
2. 18beta-Glycyrrhetic acid potentially inhibits Kv1.3 potassium channels and T cell activation in human Jurkat T cells [Text] / X.X. Fu, L.L. Du, N. Zhao [et al.] // J. Ethnopharmacol. – 2013. – Vol. 148. – P. 647–654.
3. Abnormal peritoneal regulation of chemokine activation-The role of IL-8 in pathogenesis of endometriosis [Text] / S. Sikora, M. Smycz-Kubańska, A. Mielczarek-Palacz, Z. Kondera-Anasz // Am.J. Reprod. Immunol. – 2017. – Vol. 77, No. 4. – doi: 10.1111/aji.12622.
4. Bu D.X. Mechanisms for the anti-inflammatory effects of statins [Text] / D.X. Bu, G. Griffin, A.H. Lichtman // Curr. Opin. Lipidol. – 2011. – Vol. 22, No. 3. – P. 165–170.
5. Cahalan M.D. The functional network of ion channels in T lymphocytes [Text] / M.D. Cahalan, K.G. Chandly // Immunol. Rev. – 2009. – Vol. 231. – P. 59–87.
6. Cyr61/CCN1 is involved in the pathogenesis of psoriasis vulgaris via promoting IL-8 production by keratinocytes in a JNK/NF- κ B pathway [Text] / P. Wu, G. Ma, X. Zhu [et al.] // Clin. Immunol. – 2017. – Vol. 174. – P. 53–62.
7. Human alpha-defensins are immune-related Kv1.3 channel inhibitors: new support for their roles in adaptive immunity [Text] / Z. Xie, J. Feng, W. Yang [et al.] // FASEB. J. – 2015. – Vol. 29. – P. 4324–4333.
8. Immunomodulation of experimental autoimmune encephalomyelitis in the Lewis rats by Lovastatin [Text] / R. Stanislaus, A.G. Gilg, A.K. Singh, I. Singh // Neurosci. Lett. – 2002. – Vol. 333, No. 3. – P. 167–170.
9. Kazama I. HMG-CoA reductase inhibitors pravastatin, lovastatin and simvastatin suppress delayed rectifier K(+) channel currents in murine thymocytes [Text] / I. Kazama, A. Baba, Y. Maruyama // Pharmacol. Rep. – 2014. – Vol. 66, No. 4. – P. 712–717.
10. Khattri S. Statins and autoimmunity [Text] / S. Khattri, G. Zandman-Goddard // Immunol. Res. – 2013. – Vol. 56. – P. 348–357.
11. Lovastatin blocks Kv1.3 channel in human T cells: a new mechanism to explain its immunomodulatory properties [Text] / N. Zhao, Q. Dong, C. Qian [et al.] // Sci. Rep. – 2015. – Vol. 5. – Art. No. 17381. – doi: 10.1038/srep17381.
12. McCarey D.W. Do the pleiotropic effects of statins in the vasculature predict a role in inflammatory diseases? [Text] / D.W. McCarey, N. Sattar, L.B. McInnes // Arthritis Res. Ther. – 2005. – Vol. 7, No. 2. – P. 55–61.
13. Mitchell T.S. Janus kinase inhibitors prevent migration of rheumatoid arthritis neutrophils towards interleukin-8, but do not inhibit priming of the respiratory burst or reactive oxygen species production [Text] / T.S. Mitchell, R.J. Moots, H.L. Wright // Clin. Exp. Immunol. – 2017. – Vol. 189, No. 2. – P. 250–258.
14. Modulation of human T cells signaling transduction by lovastatin [Text] / S.M. Cheng, J.H. Lai, S.P. Yang [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2010. – Vol. 140. – P. 24–33.
15. O'Connell C.M. Chlamydia trachomatis Genital Infections [Text] / C.M. O'Connell, M.E. Ferone // Microb. Cell. – 2016. – Vol. 3, No. 9. – P. 390–403.
16. Pleiotropic effects of statins [Text] / N. Kavalipati, J. Shah, A. Ramakrishnan, H. Vasawala // Indian J. Endocrinol. Metab. – 2015. – Vol. 19, No. 5. – P. 554–562.
17. Sarkey J.P. Lovastatin attenuates nerve injury in an animal model of Guillain-Barre syndrome [Text] / J.P. Sarkey, M.P. Richards, E.J. Stubbs // J. Neurochem. – 2007. – Vol. 100. – P. 1265–1277.
18. Schmid S.I. Effect of verapamil on the action of methanethiosulfonate reagents on human voltage-gated Kv1.3 channels: implications for the C-type inactivated state [Text] / S.I. Schmid, S. Grissmer // Br. J. Pharmacol. – 2011. – Vol. 163. – P. 662–674.

References

1. Mavrov GI, Chinov GP. Rol tsitokinov v patogeneze khlamidioza (The role of cytokines in the pathogenesis of chlamydia). Ukr. zhurn. dermatologii, venerologii, kosmetologii. 2004;1:53–59.
2. Fu XX, Du LL, Zhao N, et al. 18beta-Glycyrrhetic acid potentially inhibits Kv1.3 potassium channels and T cell activation in human Jurkat T cells. J. Ethnopharmacol. 2013;148:647–654.
3. Sikora S, Smycz-Kubańska M, Mielczarek-Palacz A, Kondera-Anasz Z. Abnormal peritoneal regulation of chemokine activation. The role of IL-8 in pathogenesis of endometriosis. Am. J. Reprod. Immunol. 2017;77:4. doi: 10.1111/aji.12622.
4. Bu DX, Griffin G, Lichtman AH. Mechanisms for the anti-inflammatory effects of statins. Curr. Opin. Lipidol. 2011;22(3):165–170.
5. Cahalan MD, Chandly KG. The functional network of ion channels in T lymphocytes. Immunol. Rev. 2009;231:59–87.
6. Wu P, Ma G, Zhu X, et al. Cyr61/CCN1 is involved in the pathogenesis of psoriasis vulgaris via promoting IL-8 production by keratinocytes in a JNK/NF- κ B pathway. Clin. Immunol. 2017;174:53–62.
7. Xie Z, Feng J, Yang W, et al. Human alpha-defensins are immune-related Kv1.3 channel inhibitors: new support for their roles in adaptive immunity. FASEB. J. 2015;29:4324–4333.
8. Stanislaus R, Gilg AG, Singh AK, Singh I. Immunomodulation of experimental autoimmune encephalomyelitis in the Lewis rats by Lovastatin. Neurosci. Lett. 2002;333(3):167–170.
9. Kazama I, Baba A, Maruyama Y. HMG-CoA reductase inhibitors pravastatin, lovastatin and simvastatin suppress delayed rectifier K(+) channel currents in murine thymocytes. Pharmacol. Rep. 2014;66(4):712–717.
10. Khattri S, Zandman-Goddard G. Statins and autoimmunity. Immunol. Res. 2013;56:348–357.
11. Zhao N, Dong Q, Qian C, et al. Lovastatin blocks Kv1.3 channel in human T cells: a new mechanism to explain its immunomodulatory properties. Sci. Rep. 2015;5:17381. doi: 10.1038/srep17381.
12. McCarey DW, Sattar N, McInnes LB. Do the pleiotropic effects of statins in the vasculature predict a role in inflammatory diseases? Arthritis Res. Ther. 2005;7(2):55–61.
13. Mitchell TS, Moots RJ, Wright HL. Janus kinase inhibitors prevent migration of rheumatoid arthritis neutrophils towards interleukin-8, but do not inhibit priming of the respiratory burst or reactive oxygen species production. Clin. Exp. Immunol. 2017;189(2):250–258.
14. Cheng SM, Lai JH, Yang SP, et al. Modulation of human T cells signaling transduction by lovastatin. Int. J. Cardiol. 2010;140:24–33.
15. O'Connell CM, Ferone ME. Chlamydia trachomatis Genital Infections. Microb. Cell. 2016;3(9):390–403.
16. Kavalipati N, Shah J, Ramakrishnan A, Vasawala H. Pleiotropic effects of statins. Indian J. Endocrinol. Metab. 2015;19(5):554–562.
17. Sarkey JP, Richards MP, Stubbs EJ. Lovastatin attenuates nerve injury in an animal model of Guillain-Barre syndrome. J. Neurochem. 2007;100:1265–1277.
18. Schmid SI, Grissmer S. Effect of verapamil on the action of methanethiosulfonate reagents on human voltage-gated Kv1.3 channels: implications for the C-type inactivated state. Br. J. Pharmacol. 2011;163:662–674.
19. Daponte A, Pourmaras S, Deligeorgiou E, et al. Serum interleukin-1 β , interleukin-8 and anti-heat shock 60 Chlamydia trachomatis antibodies as markers of ectopic pregnancy. J. Reprod. Immunol. 2012;93(2):102–108.
20. Singer M, Ouburg S. Effect of cytokine level variations in individuals on the progression and outcome of bacterial urogenital infections – a meta-analysis. Pathog. Dis. 2016;74(2). pii: ftv126.

19. Serum interleukin-1 β , interleukin-8 and anti-heat shock 60 Chlamydia trachomatis antibodies as markers of ectopic pregnancy [Text] / A. Daponte, S. Pourmaras, E. Deligeorgiou [et al.] // J. Reprod. Immunol. – 2012. – Vol. 93, No. 2. – P. 102–108.

20. Singer M. Effect of cytokine level variations in individuals on the progression and outcome of bacterial urogenital infections – a meta-analysis [Text] / M. Singer, S. Ouburg // Pathog. Dis. – 2016. – Vol. 74, No. 2. – pii: ftv126.

21. Suppression of autoimmune retinal disease by lovastatin does not require Th2 cytokine induction [Text] / R. Harry, M. Gegg, D. Hankey [et al.] // J. Immunol. – 2005. – Vol. 174, No. 4. – P. 2327–2335.

22. The effect of statins on mRNA levels of genes related to inflammation, coagulation, and vascular constriction in HUVEC [Text] / S. Morikawa, W. Takabe, C. Mataka [et al.] // J. Atheroscler. Thromb. – 2002. – Vol. 9. – P. 178–183.

23. The Human Immune Response to Respiratory Syncytial Virus Infection [Text] / C.D. Russell, S.A. Unger, M. Walton, J. Schwarze // Clin. Microbiol. Rev. – 2017. – Vol. 30, No. 2. – P. 481–502.

24. Workowski K.A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015 [Text] / K.A. Workowski, G.A. Bolan, Centers for Disease Control and Prevention // MMWR Recomm. Rep. – 2015. – Vol. 64 (RR-03). – P. 1–137.

21. Harry R, Gegg M, Hankey D, et al. Suppression of autoimmune retinal disease by lovastatin does not require Th2 cytokine induction. J. Immunol. 2005;174(4):2327–2335.

22. Morikawa S, Takabe W, Mataka C, et al. The effect of statins on mRNA levels of genes related to inflammation, coagulation, and vascular constriction in HUVEC. J. Atheroscler. Thromb. 2002;9:178–183.

23. Russell CD, Unger SA, Walton M, Schwarze J. The Human Immune Response to Respiratory Syncytial Virus Infection. Clin. Microbiol. Rev. 2017;30(2):481–502.

24. Workowski KA, Bolan GA. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. MMWR Recomm. Rep. 2015;64. RR-03:1–137.

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ СТАТИНАМИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ *C. TRACHOMATIS*, *M. GENITALIUM*, *U. UREALYTICUM*

М.Р. Анфилова

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Резюме

Цель работы: оценить иммуномодулирующий эффект статинов в процессе комплексной терапии урогенитальных инфекций, ассоциированных с *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, путем определения динамики уровня основного провоспалительного цитокина – IL-8 в сыворотке крови пациентов. Исследуемую группу составили 63 пациента (34 женщины и 29 мужчин), в возрасте от 20 до 44 лет. Концентрация IL-8 в сыворотке крови определялась с помощью иммуноферментного анализа с применением стандартных коммерческих тест-систем фирмы IBL–International GmbH (Германия) в соответствии с рекомендациями производителя.

Выводы: применение ловастатина в комплексной терапии урогенитальных инфекций, вызванных *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, достоверно снижает концентрацию провоспалительного цитокина IL-8 в сыворотке крови больных по сравнению со стандартной антибактериальной терапией. Это позволяет рекомендовать его к включению в лечебные схемы для коррекции иммунологической реактивности при хронизации процесса и возникновении осложнений урогенитальных инфекций, вызванных *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*.

Ключевые слова: урогенитальный хламидиоз, микоплазмоз, иммунопатогенез, IL-8, плейотропный эффект, иммуномодуляция, статины.

IMMUNOMODULATORY THERAPY WITH STATINS IN THE COMPLEX TREATMENT OF UROGENITAL INFECTIONS CAUSED BY *C. TRACHOMATIS*, *M. GENITALIUM*, *U. UREALYTICUM*

M. R. Anfilova

Vinnitsia National Medical University named after N. Pirogov

Abstract

The objective: to evaluate the immunomodulating effect of statins in the complex therapy of urogenital infections associated with *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum* by determining the dynamics of the main pro-inflammatory cytokines – IL-8 in the blood serum of patients. The study group consisted of 63 patients (34 women and 29 men, from 20 to 44 years old). The serum concentration of IL-8 was determined by enzyme immunoassay using standard commercial test systems from IBL–International GmbH (Germany), in accordance with the manufacturer's recommendations.

Conclusions: the use of lovastatin in the complex therapy of urogenital infections caused by *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum* significantly reduces the concentration of proinflammatory cytokine IL-8 in the serum of patients compared with standard antibiotic therapy. This allows us to recommend it for inclusion in treatment regimens to correct immunological reactivity during the process chronicization and the occurrence of complications of urogenital infections caused by *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*.

Key words: urogenital chlamydia, mycoplasmosis, immunopathogenesis, IL-8, pleiotropic effect, immunomodulation, statins.

Відомості про автора:

Анфілова Марина Родіонівна – канд. мед. наук, доцент кафедри шкірних та венеричних хвороб, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова; e-mail: m_anfilova@ukr.net