

**ПРОЗАПАЛЬНІ ЦИТОКІНИ У СИРОВАТЦІ КРОВІ
ПРИ МАЛОСИМПТОМНІЙ ФОРМІ
УРОГЕНІТАЛЬНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ЧОЛОВІКІВ****С.Ю.Ціпоренко***ДЗ "Луганський державний медичний університет"***Вступ**

Запалення уrogenітального тракту, які викликані інфекційними агентами, що передаються статевим шляхом, можуть зменшувати якість життя, працездатність [2, 4, 11]. Причому у теперішній час переважають латентні та перситуючі форми перебігу уrogenітальних інфекцій (УГІ), що суттєво ускладнює їх своєчасну діагностику й тому уражені чоловіки не звертаються за медичною допомогою, тоді як патологія прогресує і може розвиватися і часто ускладнюється розвитком інфертильності [5, 9]. В патогенетичному плані це обумовлено тривалою персистенцією в організмі збудників УГІ - вірусів, хламідій, мікплазм, уреapлазм та ін. [7, 8, 12]. Епідеміологічні дослідження стосовно причин виникнення чоловічого непліддя підтверджують, що більше інфертильних чоловіків страждають на хронічні запальні процеси сечостатевого тракту, які часто перебігають з мінімальною клінічною симптоматикою та навіть з відсутністю клінічної маніфестації.

У чоловіків з наявністю маніфесних форм УГІ (хламідійно-вірусної) було зареєстровано суттєве зростання концентрації низки ЦК - IL-1 β , IL-5, IL-6, IL-13, IL-17, α -IFN та в меншому ступені - IL-2, IL-10, IL-12, TNF α , γ -IFN. Підвищені рівні цих медіаторів запалення вказують на залучення імунних факторів для захисту чоловічого генітального тракту [1, 4, 6, 10]. Однак досі не вивчалися зміни сироваткових цитокінів у чоловіків з малосимптомними формами УГІ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано відповідно до основного плану нау-

ково-дослідних робіт ДЗ "Луганський державний медичний університет" і є фрагментом теми "Імунологічні механізми патогенезу хронічних та рецидивуючих інфекцій, імунокорекція та імунореабілітація" (№ держреєстрації 0105U002307) та "Оптимізація лікування хворих з малосимптомними формами уrogenітальної інфекції" (№ держреєстрації 0111U005620).

Метою роботи було вивчення концентрації прозапальних цитокінів у сироватці крові чоловіків з малозсимптомними формами хронічних інфекцій уrogenітального тракту в залежності від фертильності.

Матеріали та методи дослідження

Під наглядом знаходилося 53 чоловіків з малосимптомними формами уrogenітальної інфекції (УГІ), віком від 23 до 47 років. Результати лабораторного дослідження показали не виявлені раніше хламідійно-уреаплазміні (11 осіб - 20,6%), хламідійно-мікоплазміні (13 осіб - 24,5%) та хламідійно-бактеріально-вірусні (29 осіб - 54,6%) форми УГІ. Про наявність малосимптомної інфекції УГІ свідчили специфічні антитіла у крові Ig G та IgA. В момент обстеження у жодного хворого не діагностовано варікоцеле або гіпогонадізм, а також при мікроскопічному дослідженні не виявлено гонорейної або сифілітичної інфекції і ВІЛ-інфікованих.

Всі обстежені хворі були розподілені на дві групи за фертильністю: 32 безплідних пацієнтів і 21 фертильних чоловіків, а тривалість безплідності від 1 до 7 років.

Визначення концентрації прозапальних (TNF α , IL-1 β , IL-2 та IL-6) цитокінів у сироватці крові проводили на лабораторному обладнанні на спектрометрі "Labline-022" фірми "Labline Diagnostics" (Австрія). Для дослідження ЦК використовували реагенти виробництва "ProCon" ("Протеиновый контур"; СПб).

Статистичний аналіз проводився за допомогою пакета прикладних програм "Statistica" (StatSon, 2004) [3].

Отримані результати та їх обговорення

При дослідженні цитокінового статусу у чоловіків з малосимптомним перебігом УГІ було виявлено варіабельність показників концентрації прозапальних (TNF α , IL-1 β , IL-2 та IL-6) цитокінів у сироватці крові. Встановлено найбільш значне підвищення си-

роваткового IL-1 β , суттєво зростав рівень TNF α та IL-2 у крові, тоді як вміст IL-6 вірогідно в обстежених не змінювався (табл.).

Таблиця

Вміст цитокінів у крові хворих із малосимптомними формами УГІ (М m)

Показник	Норма	Вміст цитокіну у хворих (n=53)	Межі коливань
TNF α , пг/мл	21,2 \pm 2,2	33,3 \pm 2,4*	12,0 – 45,8
IL-1 β , пг/мл	15,2 \pm 2,4	31,7 \pm 3,6**	2,8 – 64,8
IL-2, пг/мл	18,9 \pm 2,3	25,4 \pm 2,6	12,2 – 44,3
IL-6, пг/мл	20,4 \pm 1,8	25,4 \pm 3,1	9,5 – 53,7

Примітка: вірогідність різниці показників вирахована між показником групи та нормою при P<0,05 - *; P<0,05 - ** та P<0,001 - ***

Вміст IL-1 β у сироватці крові складав у середньому 31,7 \pm 3,6 пг/мл, що було 2,1 рази вище норми (P<0,01), а коливання показника від 2,8 пг/мл до 64,8 пг/мл. Оцінка частоти зустрічаємості зміни IL-1 β у крові показала, що незважаючи на переважання високого вмісту цього цитокіну у крові в середньому, лише в 54,7% випадках відмічалось зростання IL-1 β у сироватці крові, у 26,4% осіб - його вміст не перевищував референтну норми і у решти обстежених - навіть зменшувався. Слід зазначити, що максимальний вміст IL-1 β (42,3 \pm 3,4 пг/мл; P<0,001) був відзначений у 54,8% інфертильних хворих, хоча у 3-х безплідних чоловіків відмічалось збереження нормального значення цитокіну у крові.

У хворих з малосимптомними формами УГІ вміст TNF α у крові в середньому складав 33,3 \pm 2,4 пг/мл, що було в 1,57 рази вище референтної норми (P<0,05) із розбіжностями від 12,0 до 45,8 пг/мл. При цьому, що майже у 79,2% чоловіків рівень сироваткового TNF α зростав удвічі, у 15,1% осіб - вміст цитокіну не виходив за межі норми і лише у 5,7% пацієнтів відмічалось зменшення його концентрації. Необхідно сказати, що при високому рівні вивченого прозапального цитокіну в обстежених хворих зустрічалися зміни самопочуття у вигляді депресії, зниження працездатності, підвищеної втомлюваності, а також безсоння. У фертильних чоловіків концентрація TNF α у крові мала тенденцію до зростання і у середньому складав 27,5 \pm 1,9 пг/мл, (P>0,1),

при формуванні безплідності у пацієнтів з УГІ спостерігалось зростання цитокіну до $41,8 \pm 3,6$ пг/мл ($P < 0,01$).

Вміст сироваткового IL-2 підвищувався у хворих з малосимптомними формами УГІ в 1,34 рази стосовно норми і дорівнював у середньому $25,4 \pm 2,6$ пг/мл (при нормі $18,9 \pm 2,3$ пг/мл; $P < 0,01$) з коливаннями значення були в межах від 12,2 пг/мл до 44,3 пг/мл. При індивідуальному аналізі зміни показника цитокіну активації Th1-типу виявилось майже у половини (26 осіб) обстежених його зростання, в 39,6% випадках вміст IL-2 у крові залишався в межах норми і у 11,3% осіб реєстрував низький рівень цього сироваткового цитокіну. У безплідних пацієнтів рівень IL-2 у крові складав в середньому $36,2 \pm 6,3$ пг/мл, тобто в 1,92 рази вище референтної норми ($P < 0,01$). У пацієнтів із збереженою фертильністю відмічалось менш суттєве збільшення рівня IL-2 у сироватці крові (в 1,22 рази) і дорівнювало $23,0 \pm 4,1$ пг/мл ($P < 0,05$).

В обстежених хворих вміст IL-6 у крові складав у середньому $25,4 \pm 3,1$ пг/мл, що невірогідно вище референтної норми. У більшості пацієнтів рівень цитокіну знаходився в межах референтної норми і лише у 13 осіб (24,5%) пацієнтів з малосимптомними формами УГІ вміст IL-6 був підвищений. При розвитку інфертильності концентрація IL-6 у сироватці крові дорівнювала $21,7 \pm 2,3$ пг/мл, тобто не виходила за межі норми. При збереженні фертильності у чоловіків вміст цитокіну макрофагальної активності мала чітку тенденцію до зростання ($32,6 \pm 4,0$ пг/мл; $P < 0,05$).

В групі інфертильних чоловіків проведено аналіз прозапальних цитокінів у сироватці крові в залежності від тривалості безплідності. При розвитку неплідності до 3 років (9 осіб із 31 чоловіка) здебільшого зростання зареєстровано для IL-1 β у крові - до $47,9 \pm 5,9$ пг/мл, тобто втричі ($P < 0,01$). Менш суттєво в означеній категорії хворих підвищувалися вміст TNF α та IL-2 у крові, що дорівнювала 1,46 рази та 1,38 рази відповідно ($P < 0,05$). Концентрація IL-6 у крові складала $22,3 \pm 2,7$ пг/мл, тобто досягав верхньої межі норми ($P > 0,05$). При більш тривалому анамнезі безплідності (від 3 до 7 років) максимальне підвищення було зареєстровано TNF α (в 1,63 рази), тоді як рівень IL-1 β

зростав в 1,46 рази, вміст IL-2 та IL-6 - мали лише тенденцію до зростання. Отже, вивчення динаміки прозапальних цитокінів у сироватці крові можна використовувати як критерій прогнозування щодо фертильної спроможності чоловіків з малосимптомними формами змішаної уrogenітальної інфекції.

Висновки

1. У чоловіків з малосимптомними формами уrogenітальної інфекції виявлено зростання прозапальних цитокінів у сироватці крові, причому вираженість змін залежала від фертильної спроможності обстежених.

2. У хворих з малосимптомними формами уrogenітальної інфекції концентрація сироваткових цитокінів корелювала з тривалістю безплідності. Зменшення цитокінової продукції макрофагами (TNF α , IL-1 β , IL-6) у інфертильних пацієнтів свідчить про виснаження імунної відповіді на системному рівні.

3. Отримані результати необхідно враховувати в розробці раціональних методів імунокорекції та імунореабілітації чоловіків з уrogenітальною інфекції для профілактики ін фертильності.

Література

1. Айзикович Б.И. Роль цитокинов в регуляции сперматогенеза: современный взгляд на проблему / Б.И.Айзикович, И.В.Айзикович, О.Ю. Верба, В.А. Козлов // Иммунология. - 2008. - № 3. - С. 191-193.

2. Виноградав В.М. Сексуальна дисгармонія подружжя при безплідності з переважанням чоловічого фактора безплідності та принципи її коригування в умовах Центру планування сім'ї та репродукції людини / В.М.Виноградав // Здоров'є мужчини . - 2004 . - № 2(9) . - С.94-95.

3. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2002. - 160 с.

4. Мавров Г.И. Половые расстройства у мужчин больных хроническим уrogenитальным хламидиозом и уреоплазмозом / Г.И.Мавров // Журнал дерматовенерологии и косметологии.- 1995. - № 1. - С. 46-49.

5. Махмудов Ф.Р.-О. Динамика показателей иммунного статуса у больных рецидивирующим генитальным герпесом в процессе лечения / Ф.Р.-О. Махмудов, И. Ф.Баринский // Российский журнал кожных и венерических болезней (приложение "ГЕРПЕС") - 2009. - № 1. - С. 18-23.

6. Обухова О.О. Баланс цитокинов у пациентов с обострением хронической герпетической инфекции в динамике иммунокорректирующей терапии / О.О.Обухова, А.Н.Трунов, Л.А. Трунова, А.П. Швак // Иммунология. - 2007.- № 6. - С.335-338.

7. Соловьева Н.Ю. Провоспалительные и иммунорегуляторные цитокины у больных с синдромом вторичного иммунодефицита при рецидивирующей герпетической инфекции / Н.Ю.Соловьева, Ю.А.Сенникова, Л.В. Гришина, Н.М.Старостина // Медицинская иммунология. - 2003. - № 5-6.- С.583-590.

8. Шевченко Е.А. Урогенитальные инфекции и хронические воспалительные процессы репродуктивной системы / Е.А.Шевченко, А.А. Артифексова // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2010. - № 2. - С. 25-27.

9. Юршин В.В. Экскреторно-воспалительная форма мужского бесплодия (диагностика, лечение, реабилитация) / В.В. Юршин // Клиническая медицина. - 2005. - № 12. - С. 68-70.

10. Consequences of semen inflammation and lipid peroxidation on fertilization capacity of spermatozoa in vitro conditions / P. Jedrzejczak, M. Fraczek, A. Szumala-Kakol [e.a.] // Int. J. Androl. - 2005. - 28: 275 -283.

11. Semen activates the female immune response during early pregnancy in mice / M. Johansson, J.J. Bromfield, M.J. Jasper, S.A. Robertson // Immunology. - 2004. - № 112. - P. 290-300.

12. Robertson S.A.Seminal plasma and male factor signalling in the female reproductive tract / S.A.Robertson // Cell Tissue Res. - 2005. - № 322. - P. 43-52.

Резюме

Ціпоренко С.Ю. *Прозапальні цитокіни у сироватці крові при малосимптомній формі урогенітальної інфекції у чоловіків.*

Встановлено, що у хворих чоловіків з малосимптомними формами змішаної урогенітальної інфекції (УГІ) відмічається зростання сироваткових прозапальних цитокінів (TNF α , IL-1 β , IL-2 та IL-6). Найбільш суттєве підвищення відбувалося у пацієнтів із інфертильністю, а кратність підвищення цитокінів, які синтезуються макрофагами (TNF α , IL-1 β , IL-6) корелювала з на тривалістю безплідності. Отримані дані необхідно враховувати в комплексному лікуванні хворих з УГІ.

Ключові слова: урогенітальна інфекція, чоловіки, фертильність, прозапальні цитокіни.

Резюме

Ціпоренко С.Ю. *Провоспалительные цитокины в сыворотке крови при малосимптомной форме урогенитальной инфекции у мужчин.*

Выявлено повышение провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1 β , IL-2 та IL-6) в сыворотке крови больных мужчин с малосимптомными формами урогенитальной инфекции (УГИ). Чаще повышение изученных цитокинов отмечалось у бесплодных пациентов, а кратность увеличения синтезируемых макрофагами цитокинов (TNF α , IL-1 β , IL-6) коррелировала с длительностью бесплодия. Полученные результаты необходимо учитывать в комплексном лечении больных с УГИ.

Ключевые слова: урогенитальная инфекция, мужчины, фертильность, провоспалительные цитокины.

Summary

Ciporenko S.Yu. *Proinflammatory cytokines in the whey of blood at the oligosymptomatic forms of urogenitale infection at men.*

The rise of proinflammatory cytokines (TNF α , IL-1 β , IL-2 and IL-6) in the whey of blood of men with the oligosymptomatic forms of urogenitale infection (UGI) is exposed. More frequent the rise of studied cytokines was marked at sterile patients. The duration of fruitlessness had correlation with multiple of increase of synthesized by macrophages of cytokines (TNF α , IL-1 β , IL-6). The got results must be taken into account in complex treatment of patients with UGI.

Key words: urogenitale infection, men, fertility, proinflammatory cytokines.

Рецензенти: д.мед.н., проф.В.Р.Пепенін
д.мед.н., проф.М.О.Пересадін