

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ПРИ ВИРУСНОМ И БАКТЕРИАЛЬНОМ УРЕТРИТЕ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

Маркелова Е.В.¹, Чепурнова Н.С.¹, Невежжина Т.А.¹, Тулупова М.С.², Хамошина М.Б.², Жданова О.Л.³

¹ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владивосток, e-mail: mail@vgtu.ru;

²ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования Российской Федерации, Москва, e-mail: rector@rudn.ru;

³ФГБУН «Институт автоматизации и процессов управления» Дальневосточного отделения Российской академии наук, Владивосток, e-mail: axanka@iacp.dvo.ru

В статье представлен цитокиновый профиль сыворотки венозной крови и отделяемого из уретры мужчин с хроническим уретритом герпетической и хламидийной этиологии. Выявлены наиболее специфические иммунологические показатели, раскрывающие напряженность иммунной системы при хронической вирусной и бактериальной инфекции на системном – ФНО α (AUC=1), ИЛ-1 β (AUC=0,97), ИЛ-10 (AUC=0,87), ИЛ-13 (AUC=0,97), и локальном уровнях – ИЛ-13 (AUC=0,99) и ИЛ-22 (AUC=0,99). Произведена оценка собственного эффекта иммуномодуляторов в лечении герпетической и хламидийной урогенитальной инфекций. Собственный эффект применения рекомбинантного интерлейкина-2 составил 7 % (при этом у 76 % пациентов значения исследуемых медиаторов воспаления вернулись к контрольным уровням), а рекомбинантного интерферона- γ – 13 % (при этом у 89 % мужчин показатели соответствовали контролю).

Ключевые слова: генитальный герпес, хламидиоз, цитокины, иммуномодуляторы.

CYTOKINE PROFILE WITH VIRUS AND BACTERIAL URETHRITIS BEFORE AND AFTER TREATMENT

Markelova E.V.¹, Chepurnova N.S.¹, Nevezhkina T.A.¹, Tulupova M.S.², Khamoshina M.B.², Zhdanova O.L.³

¹"Pacific State Medical University" Ministry of Health of Russian Federation, Vladivostok, e-mail: mail@vgtu.ru;

²FGBOU VO "Peoples' Friendship University of Russia", Ministry of Education of the Russian Federation, Moscow, e-mail: rector@rudn.ru;

³FGBUN "Institute of Automation and Control Processes" of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, e-mail: axanka@iacp.dvo.ru

The article presents a cytokine profile of the serum of venous blood and urethral discharge of men with chronic urethritis of herpetic and chlamydial etiology. The most specific immunological indices revealed the intensity of the immune system in chronic viral and bacterial infections at the systemic level - TNF- α (AUC = 1), IL-1 β (AUC = 0.97), IL-10 (AUC = 0.87), IL - 13 (AUC = 0.97), and local levels - IL-13 (AUC = 0.99) and IL-22 (AUC = 0.99). The effect of immunomodulators in the treatment of herpetic and chlamydial urogenital infection was estimated. The intrinsic effect of the use of recombinant interleukin-2 was 7% (in 76% of patients the values of the examined inflammatory mediators returned to the control levels), and recombinant interferon- γ was 13 % (in 89 % of the men the values corresponded to control).

Keywords: genital herpes, chlamydia, cytokines, immunomodulators.

Анализ структуры инфекций, передающихся половым путем, показал, что генитальный герпес наиболее часто сочетается с хламидийной инфекцией, это объясняется общими эпидемиологическими закономерностями, свойственными этим возбудителям [1;3]. Бессимптомное персистирование *C. trachomatis* может приводить к «запуску» иммунного ответа организма с реакцией замедленной гиперчувствительности, что является одним из ведущих факторов в генезе мужского бесплодия, а в ассоциации с хламидиями вирус простого герпеса-2 оказывает роль в развитии неопластических процессов

предстательной железы [9;14;12]. В последнее время убедительно показана роль иммунных механизмов в возникновении и развитии хронического уретрита, течение которого сопровождается активацией врожденного и адаптивного иммунитета, играющих важную роль в защите репродуктивного тракта от инфекции. Отсутствие единого подхода в лечении хронических уретритов вирусной, бактериальной и смешанной этиологии ставит это заболевание в разряд труднокурабельной патологии [1;5;6]. Учитывая биологические особенности вируса простого герпеса, хламидий и их ассоциаций, важным представляется изучение показателей местного иммунитета. Исследование местной и системной продукции оппозитных цитокинов и изучение индуцированных ими защитно-приспособительных и повреждающих процессов позволит глубже понять механизмы взаимоотношения возбудителей и организма пациента, особенности дискоординации местного иммунитета и его коррекции. Так, целью настоящего исследования явилось изучение локальных и системных изменений уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке венозной крови и отделяемом из уретры у мужчин с хроническим герпетическим и хламидийным уретритами для оптимизации терапии данной категории пациентов.

Материалы и методы. Проведено обследование на инфекции, передающиеся половым путем 96 мужчин, согласно общепринятым стандартам. Мужчины основной группы (ОГ) были распределены на 2 подгруппы: 42 мужчины с хроническим вирусным уретритом (генитальный герпес) и 24 мужчины с бактериальным уретритом (хламидиоз), средний возраст ОГ – $33,0 \pm 4,2$ лет. Группу сравнения (контрольная группа) составили 30 практически здоровых мужчин-добровольцев, средний возраст – $31,1 \pm 1,1$ лет. Противовирусная терапия проводилась препаратом Валацикловир, который назначался перорально в дозе 500 мг 2 раза в день в течение 10 дней, затем 500 мг 1 раз в день в течение 20 дней, антибактериальная терапия проводилась с использованием Доксициклина в дозе 100 мг 2 раза в день в течение 10 дней. В качестве иммуномодуляторов использовались интерлейкин-2 человека рекомбинантный в дозе 500 тыс. МЕ 1,0 мл подкожно в область плеча через день, 6 инъекций и интерферон гамма в дозе 500 тыс. МЕ 1,0 мл подкожно в область плеча через день, 10 инъекций. Наблюдение всех пациентов осуществлялось в течение 28 дней (лабораторные исследования включали анализы цитокинового статуса и исходно и через 28 дней). Определение уровня ФНО α , ФНО β , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-2sR, ИЛ-13, ИЛ-17, ИЛ-22, ИФН γ , ИЛ-10, ТФР β ₁, ИФН α в сыворотке венозной крови и отделяемом из уретры проводили с помощью специфических реактивов фирмы “R&DDiagnosticsInc.” (USA) методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа, согласно прилагаемых инструкций. Учет результатов производили с помощью иммуноферментного анализатора “Multiscan” (Финляндия). Расчет количества цитокинов проводили путем построения калибровочной

кривой с помощью компьютерной программы. Количество выражали в нг/мл или пг/мл. Для оценки иммуностимулирующего действия модуляторов использовалась формула Земскова А.М. (2003):

$$(P_{ис}-P_m)/P_{ис} - (P_{ис}-P_m)/P_{ис} \times 100\%$$

где $P_{ис}$ – значение параметра в абсолютных величинах до начала лечения, P_m – то же после традиционной терапии, P_m – то же после проведения традиционного лечения с модулятором.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ «Statistica 10». Данные представляли в виде медианы и двух квартилей (Me , Q_{25} , Q_{75}). Внутри и межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна – Уитни в рамках прикладной программы. Для принятия решения о том, какие цитокины как в сыворотке венозной крови, так и в отделяемом из уретры у мужчин с хроническим уретритом достоверно распределяют группы пациентов в зависимости от этиологического фактора, нами был применен дискриминантный анализ (ДА). Для проверки взаимосвязи или независимости между величинами определяли критерий χ^2 . Для выявления чувствительности и специфичности изменения выбранных параметров использовали метод линейной регрессии с построением ROC-кривых в программе «MedCalc». Уровень доверительной вероятности был задан равным 95 %, т.е. нулевые гипотезы отвергались в том случае, когда достигнутый уровень значимости P используемого статистического критерия принимал значения менее 5 %. Объем выполненных исследований позволял оценить результаты с достоверностью 95–99 % при использовании соответствующих статистических методов.

Результаты и обсуждение. При распределении обследованных мужчин с хроническим уретритом на группы по этиологическому фактору в сыворотке венозной крови достоверные различия выявлены при исследовании практически всех провоспалительных цитокинов (ФНО α , ФНО β , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-2sR и ИЛ-17), за исключением ИФН α и ИФН γ . Зафиксировано повышение содержания ФНО α в сыворотке крови во всех исследуемых группах ($p < 0,001$). Согласно другим исследователям [2], у пациентов с хронической герпетической инфекцией ФНО α практически не отличался от нормы, что различается с данными, полученными в ходе нашего исследования. Результаты согласуются с данными, полученными И.А. Юцковской и соавт. (2007) [8], которые также выявили повышение уровня ФНО α при хроническом уретрите бактериальной природы. Установлено изменение, а именно – снижение уровня ФНО β только в группе мужчин с бактериальным уретритом как в сравнении с показателями контроля ($p < 0,001$), так и с группой мужчин с вирусным уретритом ($p < 0,001$). Выявлено снижение уровня ИЛ-1 β у мужчин с вирусным уретритом ($p < 0,01$). В группе с бактериальным уретритом показатель также превышал контрольные значения, что соответствует данным, полученным А.А. Хряниным с соавт. (2009) [7] и

Г.И. Мавровым с соавт. (2010) [4], свидетельствующих о высоком содержании ИЛ-1 β в сыворотке крови у больных УГХ. Зафиксировано повышение содержания ИЛ-2 в группе мужчин с вирусным уретритом 48,61 (24,12;80,23 пг/мл, $p < 0,001$) в сравнении с контролем, оно было достоверно выше в сравнении с показателями мужчин с бактериальным уретритом ($p < 0,05$). Однако есть данные, показывающие, что при длительной персистенции вируса простого герпеса индуцированная продукция ИЛ-2 снижена [1;3], что не в полной мере соответствует результатам, полученным в настоящем исследовании. Уровень растворимого рецептора к ИЛ-2 и ИЛ-17 превышал значения контрольной группы во всех исследуемых группах мужчин, различий между группами не выявлено. Статистически значимых отличий уровней ИФН γ и ИФН α зафиксировано не было. Однако в большинстве работ выявлен дефект продукции ИФН α и ИФН γ при герпесвирусной инфекции [1;3]. Учитывая высокие значения ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-2sR, ИЛ-17 можно говорить об относительном дефиците ИФН α и ИФН γ . Нужно отметить, что во всех группах мужчин, распределенных по этиологии, значения ИЛ-10 и ИЛ-13 превышали контрольные ($p < 0,001$), при этом уровень ИЛ-13 в группе с вирусным уретритом был выше значений группы с бактериальным уретритом ($p < 0,05$). Данные соответствуют результатам, полученным рядом авторов, которые подчеркивают, что у пациентов с герпетической инфекцией наблюдался изолированный или сочетанный дефект компонентов противогерпетического иммунитета с повышением супрессорного цитокина – ИЛ-10, что свидетельствует о блокировании адаптивного противовирусного и антиинфекционного иммунитета [4;5;6;7;8]. К.L. Asquithetal. (2011) [10] в своем исследовании также обнаружили достаточно высокий уровень ИЛ-13 у пациентов с хламидийной инфекцией и предположили, что это поддерживает воспалительный процесс.

В отделяемом из уретры уровень ФНО α повышался только в группе мужчин с бактериальным уретритом ($p < 0,001$). Зафиксировано, что уровень ФНО β в группе с вирусным уретритом ($p < 0,05$) превышал значения контроля. У пациентов с бактериальным уретритом обнаружено снижение содержания ФНО β . При исследовании ИЛ-1 β изменения были обнаружены только в группе мужчин с вирусным уретритом: значения были достоверно ниже по сравнению как с группой контроля (0,5 пг/мл (0,32;0,61 пг/мл) против 3,32 пг/мл (2,01;4,65 пг/мл), $p < 0,001$), так и с группой с бактериальным уретритом ($p < 0,01$). Г.И. Мавров с соавт. (2010) [4] показали достоверное повышение уровня ИЛ-1 на локальном уровне у пациентов с хламидийной инфекцией, что противоречит результатам, полученным в нашем исследовании. Мы согласны с А.С. Симбирцевым [6], что низкий уровень ИЛ-1 β способствует хронизации инфекционного процесса и образованию персистирующих форм хламидий. Значения ИЛ-2 во всех исследуемых группах мужчин были ниже показателей

контрольной группы ($p < 0,05$), между группами различий не установлено. Уровень растворимого рецептора к ИЛ-2 был самым высоким в группе с бактериальным уретритом ($p < 0,001$). В группе мужчин со смешанным уретритом значения ИЛ-2sR не отличались от контрольных. Противоречивые данные, полученные Н. Nakimietal. (2014) [12], показывают, что найденные авторами высокие уровни ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-17 и ФНО α в плазме и сперме возможно связаны с мужским бесплодием, а также отрицательно влияют на сперматогенез и стероидогенез. Изменение значений ИЛ-17, а именно его повышение, выявлено только в группе с вирусным уретритом, что может свидетельствовать об универсальности реакции Th17-лимфоцитов, заключающейся в реализации врожденного иммунного ответа организма на внедрение и репликацию вируса простого герпеса. ИФН γ статистически значимо не отличался от контрольных величин. Однако, С. Luetal. (2012) [11] показали, что защита от генитальной инфекции с помощью иммунизации живой *Chlamydia* коррелирует с Т-клеточным ответом, характеризуется высоким уровнем ИФН γ и низким уровнем ИЛ-17. D.W. Andrewetal. (2013) [15] в своем исследовании продемонстрировали, что в отсутствие ИЛ-17 тяжесть кинической картины при хламидийном поражении гениталий значительно ослабляется. Уровень ИФН α в отделяемом из уретры мужчин всех групп достоверно превышал контрольные величины: у мужчин с вирусным уретритом выявлены самые высокие значения ($p < 0,05$). ИЛ-10 во всех группах мужчин статистически значимо был ниже контрольных значений ($p < 0,001$). При этом его значения в группе мужчин с бактериальным уретритом были самыми низкими ($p < 0,05$). Н. Nakimietal. (2014) [12] обнаружили, что на локальном уровне у мужчин, инфицированных *C.trachomatis*, показатели ИЛ-10 и ИЛ-17 были значительно повышены, предполагая, что нарушениям иммунного ответа связаны именно с изменением уровней данных цитокинов, что противоречит результатам, полученным в ходе настоящего исследования. Нами зафиксирован самый высокий уровень ИЛ-13 в группе мужчин с вирусным уретритом ($p < 0,05$). В группе мужчин с бактериальным уретритом обнаружено снижение его содержания. Наиболее высокий уровень ИЛ-22 определен в группе мужчин с вирусным (163,21 пг/мл (134,53;174,81)) уретритом против значений контроля (74,57 пг/мл (48,91;104,32 пг/мл, $p < 0,001$) и значений группы с хламидийной инфекцией (123,11 пг/мл (84,78;136,71)). R. Jhaetal. (2011) [13] показали, что на локальном уровне хламидийная инфекция более активно индуцирует выработку ИЛ-17 и ИЛ-22, но не ИФН γ , что не отличается от данных, полученных в нашем исследовании. Зафиксировано достоверное понижение уровня ТФР- β_1 в группе мужчин с герпетическим уретритом (148,22 пг/мл; 80,66;158,91, $p < 0,001$). Повышение его содержания обнаружено в группе мужчин с бактериальным уретритом (255,24 пг/мл; 200,13;401,78, $p < 0,001$) против 191,16 пг/мл

(105,54;248,52) в контроле.

Для принятия решения о том, какие переменные (цитокины как в сыворотке венозной крови, так и в отделяемом из уретры) у мужчин с хроническим уретритом различают исследуемые совокупности (группы пациентов, распределенных в зависимости от этиологического фактора), нами был применен дискриминантный анализ. Была построена «модель», позволяющая лучше всего предсказать, к какой группе пациентов (совокупности) будет принадлежать тот или иной образец сыворотки венозной крови и отделяемого из уретры. В сыворотке венозной крови после определения функций и совокупностей были получены значимые для дискриминации цитокины: ФНО α , ФНО β , ИЛ-1 β , ИЛ-10, ИЛ-13($\lambda=0,014$, $F<0.00001$). В связи с тем, что каждый выявленный показатель – это признак, результаты были представлены в виде канонической оси, которая представляет собой комбинацию признаков. При рассмотрении данных канонической дискриминантной оси (степень разделения рассматриваемых групп), было выяснено следующее (рис. 1): все наблюдения из контрольной группы, группы с вирусным и хламидийным уретритами соответствовали значениям своих групп. В целом, качество дискриминации значений составило 93,9 % в тестовой выборке.

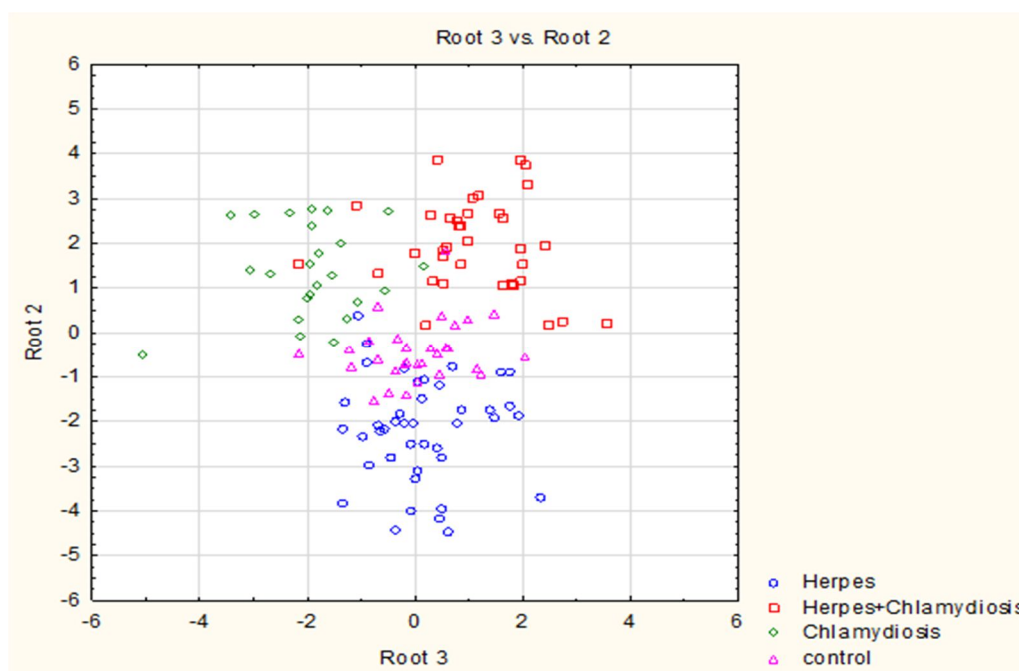


Рис. 1. Проекция имеющихся наблюдений на двумерную плоскость в сыворотке венозной крови

В отделяемом из уретры после определения функций и совокупностей были получены более значимые дискриминации, в сравнении с данными в сыворотке венозной крови: почти все исследованные показатели (переменные) вошли в модель – ФНО α , ФНО β , ИЛ-1 β , ИЛ-2,

ИЛ-2sR, ИФНО α , ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-22, ТФР β_1 ($\lambda=0,0048$, $F<0.00001$). При рассмотрении данных канонической дискриминантной оси было выяснено, что все исследуемые группы мужчин с хроническим уретритом имели достоверное разделение по уровню показателей как между собой, так и от группы контроля (рис. 2). Результаты классификации показали, что все наблюдения из контрольной группы и групп с хламидийными вирусными уретритами попали в свою группу. Качество построенной модели составило 98,48 % в тестовой выборке.

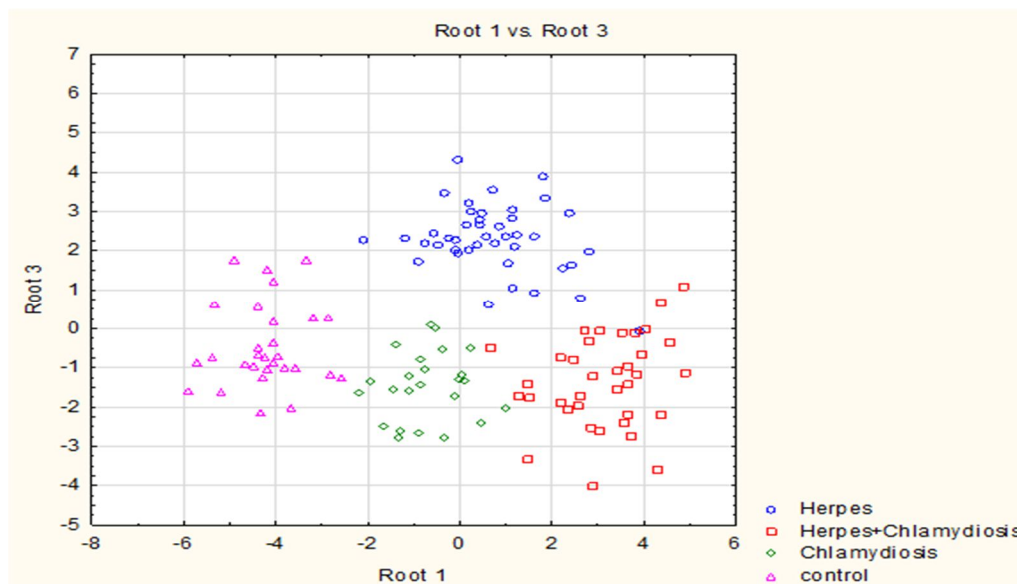


Рис. 2. Проекция имеющихся наблюдений на двумерную плоскость в отделяемом из уретры

Дальнейшая оценка значений исследуемых показателей была проведена методом линейной регрессии – ROC-анализом, который позволил сузить набор иммунологических маркеров хронических уретритов: в сыворотке венозной крови – ФНО α (AUC=1), ИЛ-1 β (AUC=0,97), ИЛ-10 (AUC=0,87), ИЛ-13 (AUC=0,97), а в отделяемом из уретры – ИЛ-13 (AUC=0,99) и ИЛ-22 (AUC=0,99). Проведенный анализ определил использование именно этих параметров для оценки эффективности терапии.

При оценке уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке венозной крови у мужчин с хроническим герпетическим уретритом, получавших лечение Валацикловиром через 28 дней после терапии, отмечалось достоверное снижение ФНО α и ИЛ-13 в 2 раза, однако, их содержание так и не достигло референсных показателей. ИЛ-1 β на фоне терапии оставался ниже контрольных величин в 2 раза. Уровень ИЛ-10 не изменился после лечения и был выше значений группы контроля в 4 раза. Уровень ФНО β не изменялся и оставался в пределах референсных значений. В отделяемом из уретры мужчин с хроническим вирусным уретритом, получавших лечение Валацикловиром, выявлена нормализация уровня ИЛ-13. Динамики изменения концентрации ИЛ-22 на фоне терапии выявлено не было, его значения

оставались высокими на протяжении всего лечения. Характеризуя уровень цитокинов в сыворотке венозной крови у мужчин с герпетическим уретритом, получавших Валацикловир в сочетании с Ингароном, было установлено следующее: значениям группы контроля соответствовал уровень ИЛ-1 β . Количество ФНО α снизилось в 1,5 раза, однако контрольных величин он не достиг. Уровни ИЛ-10 и ИЛ-13 снизились на 10%, но оставались высокими на фоне терапии ($p < 0,01$). Значения ФНО β не изменялись на фоне терапии. При анализе локальных изменений цитокинов у мужчин с герпетическим уретритом, получавших Валацикловир и Ингарон определено, что уровни ИЛ-13 и ИЛ-22 не изменились на фоне лечения и оставались высокими. Оценка системного профиля цитокинов у мужчин с хроническим вирусным уретритом, получавших Валацикловир в сочетании с Ронколейкином, показала нормализацию большинства показателей, а именно: значения ФНО α , ИЛ-1 β и ИЛ-10 соответствовали показателям контрольной группы. Уровень ИЛ-13 на 40 % стал ниже значений до лечения ($p < 0,05$), но контрольным цифрам его содержание не соответствовало. ФНО β не изменялся на протяжении всего лечения. Анализ динамики локального содержания цитокинов у мужчин с вирусным уретритом, получавших Валацикловир в сочетании с Ронколейкином, установила нормализацию всех показателей. Характеризуя динамику изменения медиаторов воспаления в группе мужчин с хламидийной инфекцией, получавших Доксициклин, была определена нормализация уровня ФНО β , при этом значения ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-10, ИЛ-13 не изменились на фоне терапии и были выше показателей группы контроля. В отделяемом из уретры у мужчин, получавших антибактериальную терапию в моноварианте, значения ИЛ-13 нормализовались и соответствовали уровням контрольной группы. Тогда как уровни ИЛ-22 не изменились на фоне терапии и соответствовали показателям до лечения. В группе пациентов, получавших стандартную терапию в сочетании с Ингароном, в сыворотке венозной крови определена стабилизация уровней ФНО β , ИЛ-1 β и ИЛ-13. ФНО α и ИЛ-10 значительно снизились на фоне терапии (в 2 раза и в 2,5 раза соответственно $p < 0,05$), но не достигли референсных величин. На локальном уровне у мужчин, получавших терапию в сочетании с рекомбинантным интерфероном-гамма, уровень ИЛ-13 нормализовался и соответствовал значениям контрольной группы. Количество ИЛ-22 значительно снизилось на фоне лечения (в 1,5 раза), но значений контрольной группы не достигли. Анализ содержания медиаторов в группе мужчин, получавших рекомбинантный интерлейкин-2, выявил следующее: произошла нормализация уровня ФНО β . Не отмечено динамики изменения ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-10 ($p < 0,001$), их содержание оставалось высоким на фоне терапии. Зафиксировано снижение ИЛ-13 на 10 %, что не позволило достичь контрольных значений. На локальном уровне у мужчин, получавших Ронколейкин, динамики значений ИЛ-13 и ИЛ-22 не

определено: их показатели не изменились на фоне терапии и не достигли контрольных величин.

Выводы. У пациентов с хроническим вирусным уретритом в сыворотке венозной крови установлено изменения уровней провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-2sR, ИЛ-17, ИФН α), причем значения ИЛ-2 были самыми высокими, а ИЛ-1 β самыми низкими. Все исследуемые противовоспалительные цитокины изменялись в этой группе, однако уровень ИЛ-10 был наиболее высоким среди групп. В отделяемом из уретры обнаружен дефицит ИЛ-1 β и высокие уровни ИЛ-2sR и ИФН α (самый высокий уровень среди исследуемых групп), при самых низких значениях ТФР β ₁. При исследовании эффекта от лечения с использованием стандартных схем и схем в сочетании с иммуномодулирующими препаратами было определено следующее: при хроническом вирусном уретрите целесообразно применение комплексной схемы терапии, включающей в себя противовирусные и иммуномодулирующие препараты, что обусловлено положительной динамикой изменения уровня цитокинов в сыворотке венозной крови и отделяемом из уретры. Собственный эффект рекомбинантного интерлейкина-2 составил 14 % (при этом у 91 % пациентов значения исследуемых медиаторов воспаления вернулись к контрольным уровням), а рекомбинантного интерферона- γ – 8 % (при этом у 80 % мужчин показатели соответствовали контролю). У мужчин с хроническим бактериальным уретритом установлены разнонаправленные изменения цитокинов: значения провоспалительных медиаторов выходили за пределы контрольных показателей, однако только в этой группе зафиксированы самые низкие уровни ФНО β , на фоне высокой продукции противовоспалительных цитокинов. В отделяемом из уретры определено следующее: среди провоспалительного ряда именно в группе с бактериальным уретритом выявлены самые низкие уровни ФНО β и высокие значения ИЛ-2sR, при этом отмечены разнонаправленные изменения противовоспалительных медиаторов – дефицит ИЛ-10 и ИЛ-13, и избыток ТФР β ₁. При хроническом бактериальном уретрите целесообразно применение комплексной схемы терапии, включающей антибактериальные и иммуномодулирующие препараты, что обусловлено положительной динамикой показателей в сыворотке венозной крови и отделяемом из уретры. Собственный эффект применения рекомбинантного интерлейкина-2 составил 7 % (при этом у 76 % пациентов значения исследуемых медиаторов воспаления вернулись к контрольным уровням), а рекомбинантного интерферона- γ – 13 % (при этом у 89 % мужчин показатели соответствовали контролю).

Список литературы

1. Герпетическая инфекция: дискутабельные вопросы диагностики и лечения / Е.В. Маркелова, А.С. Красницкая, А.В. Сайбель, Е.К. Гапоненко // Актуальные вопросы аллергологии и иммунологии: сб. ст. и тез. 10-ой Регион. науч.-практич. конф. / отв. ред. Е. В. Просекова, В. А. Сабыныч. – Владивосток: Мор. гос. ун-т им. адм. Г.И. Невельского, 2012. – С. 21–25.
2. Дисбаланс иммунорегуляторных Th1- и Th2-цитокинов при персистентных вирусных инфекциях / И.О. Наследникова, Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий [и др.] // Мед. иммунология. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 53–60.
3. Исаков В.А. Патогенез и лечение социально значимых вирусных урогенитальных инфекций (герпеса и папилломавирусной инфекции) / В.А. Исаков, Д.В. Исаков // Клин. фармакология и терапия. – 2014. – Т. 23, № 1. – С. 68–74.
4. Мавров Г.И. Иммунные нарушения при половых инфекциях множественной этиологии (Herpes simplex, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis) / Г.И. Мавров, А.Е. Нагорный // Дерматология, венерология, косметология. – 2010. – Т. 38, № 3. – С. 117–122.
5. Новые диагностические маркеры при герпетической и хламидийно-герпетической инфекции / Н.С. Чепурнова, Е.В. Маркелова, М.С. Тулупова, Л.Г. Волчкович // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2016. – № 4. – С. 57–60. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2016.4.57–60.
6. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека / А.С. Симбирцев // Мед. академ. журн. – 2013. – Т. 13, № 3. – С. 18–41.
7. Хрянин А.А. Иммунологические нарушения при хроническом течении урогенитальной хламидийной инфекции / А.А. Хрянин, И.Д. Сафронов, А.В. Ефремов // Герпес. – 2009. – № 2. – С. 71–76.
8. Юцковская И.А. Состояние локального иммунитета у мужчин с хроническим уретритом / И.А. Юцковская, Е.В. Маркелова, А.Д. Юцковский // Дальневост. вестн. дерматовенерологии, дерматокосметологии и сексопатологии. – 2007. – № 1. – С. 15–18.
9. Imbalanced oxidative stress causes Chlamydial persistence during non-productive human herpes virus co-infection / В. К. Prusty, L. Bohme, В. Bergmann [et al.] // PLOS ONE. – 2012. – Vol. 7, no. 10. – P. 1–17.
10. Interleukin-13 promotes susceptibility to chlamydial infection of the respiratory and genital tracts / K.L. Asquith, J.C. Horvat, G.E. Kaiko [et al.] // PLoS Pathog. – 2011. – Vol. 7, no. 5. – P. e1001339.

11. Protective immunity against mouse upper genital tract pathology correlates with high IFN γ but low IL-17 T cell and anti-secretion protein antibody responses induced by replicating chlamydial organisms in the airway / C. Lu, H. Zeng, Z. Li [et al.] // *Vaccine*. – 2012. – Vol. 30, no. 2. – P. 475–485.
12. Seminal levels of IL-10, IL-12, and IL-17 in men with asymptomatic chlamydia infection / H. Hakimi, M.M. Akhondi, M.R. Sadeghi [et al.] // *Inflammation*. – 2014. – Vol. 37, no. 1. – P. 122–126.
13. Spontaneous secretion of interleukin-17 and -22 by human cervical cells in *Chlamydia trachomatis* infection / R. Jha, P. Srivastava, S. Salhan [et al.] // *Microbes And Infection*. – 2011. – Vol. 13, no. 2. – P. 167–178.
14. The effect of bacterial contamination of semen on sperm chromatin integrity and standard semen parameters in men from infertile couples / R. Rybar, P. Prinosilova, V. Kopecka [et al.] // *Andrologia*. – 2012. – Vol. 44, no. 1. – P. 410–418.
15. The duration of *chlamydia muridarum* genital tract infection and associated chronic pathological changes are reduced in IL-17 knockout mice but protection is not increased further by immunization / D.W. Andrew, M. Cochrane, J.H. Schripsema [et al.] // *Plos One*. – 2013. – Vol. 8, I, no. 9. – P. e76664.