

## ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ СПЕРМОПЛАЗМЫ МУЖЧИН С ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ/СИНДРОМОМ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Ковалык В.П.<sup>1</sup>, Сорокина Е.В.<sup>1</sup>, Юрлов К.И.<sup>2</sup>, Кушч А.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Академия постдипломного образования «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, e-mail: kovalyk@mail.ru;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Вирусная инфекция у мужчин – важный фактор поражения вспомогательных половых желез и развития воспалительных урогенитальных заболеваний, в частности хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли. При этом цитокины являются важнейшими факторами клеточного взаимодействия, участвующими в регуляции противовирусной защиты организма. Содержание и динамику уровней цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , INF $\gamma$ ) изучали в спермоплазме 35 пациентов, из которых у 16 были обнаружены герпесвирусы (ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6) и вирусы папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) в урогенитальных образцах. Контрольной служила группа 10 здоровых мужчин без вирусной инфекции и клинико-лабораторных признаков воспалительных заболеваний урогенитального тракта. Проводили терапию с включением противовирусных средств, интерферона  $\alpha 2\beta$ , симптоматических препаратов. У пациентов с выявленной герпесвирусной и ВПЧ-инфекцией имелись достоверно более высокие в сравнении со здоровыми концентрации IL-1 $\beta$ , IL-6. Также наблюдали снижение в 2-2,5 раза концентрации INF $\gamma$ . Наиболее значимым эффектом лечения явилась модуляция содержания изучаемых цитокинов в сторону их нормального содержания. Комплексная противовирусная терапия обеспечила надлежащий вирусологический и клинический эффекты, что сопровождалось нормализацией содержания про- и противовоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: цитокины, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , INF $\gamma$ , хронический простатит, интерферон  $\alpha 2\beta$ .

## CYTOKINE PROFILE OF SPERM PLASMA IN MEN WITH VIRAL CHRONIC PROSTATITIS / CHRONIC PELVIC PAIN SYNDROME

Kovalyk V.P.<sup>1</sup>, Sorokina E.V.<sup>1</sup>, Yurlov K.I.<sup>2</sup>, Kushch A.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Academy of postgraduate education under FSCC of FMBA of Russia, Moscow, e-mail: kovalyk@mail.ru;

<sup>2</sup>Gamalei Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow

Viral infection in men is an important factor of the male accessory glands infection and the development of inflammatory urogenital diseases, in particular chronic prostatitis / chronic pelvic pain syndrome. In this case, cytokines are the most important factors of cellular interaction, participating in the regulation of the antiviral defense of the body. The content and dynamics of cytokine levels (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , INF $\gamma$ ) was studied in the sperm of 35 patients, of which 16 were found to have herpes viruses (CMV, EBV, HHV-6) and human papillomaviruses of high carcinogenic risk (HPV HCR) in urogenital samples. The control group was a group of 10 healthy men without viral infection and clinical and laboratory signs of inflammatory diseases of the urogenital tract. The therapy was carried out with the inclusion of antiviral agents, interferon  $\alpha 2\beta$ , symptomatic drugs. Patients with diagnosed herpesvirus and HPV infection had significantly higher concentrations of IL-1 $\beta$ , IL-6 in comparison with healthy ones. A 2-2.5-fold decrease in the concentration of INF $\gamma$  was also observed. The most significant effect of the treatment was the modulation of the content of the studied cytokines towards their normal content. Complex antiviral therapy provided the appropriate virological and clinical effects, which was accompanied by the normalization of the content of pro- and anti-inflammatory cytokines.

Keywords: IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , INF $\gamma$ , chronic prostatitis, interferon  $\alpha 2\beta$ .

Цитокины являются важными регуляторами функции вспомогательных половых желез.

Эти сигнальные молекулы необходимы для защиты и обеспечения сперматогенеза и, в условиях наличия гематотестикулярного барьера, могут синтезироваться не только

иммунными клетками. Так, клетки Лейдига и Сертоли под воздействием эндогенного IL-1 могут продуцировать IL-6. Причем как IL-1, так и IL-6 способны регулировать развитие сперматозоидов [1].

Интерфероны (INF  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ ) вырабатываются многими тестикулярными клетками, особенно в период вирусной инфекции. Интерфероны обеспечивают вспомогательным половым железам защиту от инфекции, однако имеются данные, что они также оказывают регуляторное воздействие на стероидо- и сперматогенез [2].

IFN- $\gamma$  - иммунный интерферон, клетками-продуцентами которого являются Т-лимфоциты – субпопуляции Th1, CD8+, цитотоксические Т-лимфоциты и NK-клетки. IFN- $\gamma$  - самый сильный активатор макрофагов, активирует также NK-клетки, индуцирует экспрессию на клетках белков МНС I и МНС II, способствуя презентации антигенов (в том числе и вирусных) для Т-лимфоцитов, что приводит к развитию противовирусного иммунного ответа. В экспериментальных исследованиях на мышах описаны случаи мутаций в генах обеих цепей рецептора для IFN- $\gamma$ , что клинически проявляется иммунодефицитом со снижением резистентности к внутриклеточным бактериальным инфекциям. При нокауте гена IFN- $\gamma$  или его рецептора также наблюдают сниженную резистентность организма к некоторым вирусным инфекциям. Таким образом, IFN- $\gamma$  можно рассматривать как фактор, действующий на стыке врожденного и адаптивного иммунитета. Очевидно, что исходные значения, отражающие усиление интерфероногенеза у больных с выявленной ВПЧ-инфекцией, указывают на развитие противовирусного и антибактериального иммунного ответа в исследуемой группе.

Также сперматогенные клетки способны продуцировать TNF, который выполняет двоякую функцию: регулирует работу клеток Сертоли и обеспечивает гибель клеток в ответ на токсические воздействия инфекционной или физической природы. Реализация функции TNF детерминирована рецептором, с которым взаимодействует этот фактор [3].

Несмотря на то что TNF играет важную роль в норме у здоровых лиц, он участвует в патогенезе многих воспалительных заболеваний. TNF является основным провоспалительным цитокином, модулирующим несколько сигнальных путей, с широким диапазоном эффектов. TNF играет жизненно важную роль в типичном иммунном ответе посредством регулирования ряда путей, включающих в себя немедленные воспалительные реакции с преимущественным вовлечением врожденного иммунного ответа, а также активацию клеток с последующей пролиферацией и апоптозом или некрозом. При таком широком спектре клеточных эффектов и сложных сигнальных путей TNF был также вовлечен в ряд воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, болезнь Крона и др.

Показано, что TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  высоко коррелируют с количеством лейкоцитов в секрете предстательной железы и эякуляте вне связи с их бактериальной обсемененностью [4].

Цитокины семейства IL-6 - это 4-спиральные белки, которые были объединены в общее семейство в связи с использованием ими общей рецепторной субъединицы gp130.

IL-6, по-видимому, обладает одновременно про- и противовоспалительной активностью. Провоспалительная активность IL-6 опосредуется транссигналами sIL-6R, в то время как защитная и противовоспалительная активность IL-6 осуществляется в основном через мембранносвязанный IL-6R (классическая сигнализация). Поскольку транссигнализация IL-6 может быть блокирована белком sgp130Fc без влияния на классическую сигнализацию, в терапии будущего может использоваться специфическая блокада транссигнализации IL-6, а не глобальная блокада всей активности IL-6 [5].

IL-1 является центральным медиатором воспаления, а также важным компонентом врожденного и приобретенного иммунитета. Семейство цитокинов IL-1 включает 11 родственных и похожих по нуклеиновой и аминокислотной структуре молекул. Рецепторы для IL-1 экспрессируются на большинстве типов клеток в организме, включая Т-лимфоциты, миелоидные клетки, фибробласты и эпителиальные/раковые клетки.

IL-1 $\beta$  является ключевым цитокином, отвечающим за гиперпродукцию цитокинов и хемокинов, которые вызывают рекрутирование нейтрофилов, ключевых клеток при аутовоспалении. Из-за мощной воспалительной реакции, вызываемой цитокинами семейства IL-1, существует несколько физиологических механизмов для подавления сигнализации семейства IL-1, включая антагонистические цитокины и рецепторы приманки decoy receptors.

В отличие от IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  экспрессируется в более ограниченном числе типов клеток и должен быть процессирован из его формы-предшественника, чтобы стать активным агонистом в IL-1 сигналах. IL-1 $\beta$  транскрибируется моноцитами, макрофагами и дендритными клетками после активации Toll-подобного рецептора патогенно-ассоциированными молекулярными структурами или цитокиновой сигнализацией. IL-1 $\beta$  также транскрибируется в присутствии же IL-1 $\beta$  в форме аутовоспалительной индукции. Неактивный предшественник IL-1 $\beta$  (pro-IL-1 $\beta$ ) нуждается в протеолизе при помощи каспазы-1, входящей в состав инфламмосом, а это, в свою очередь, требует активации ассоциированными с опасностью молекулярными структурами (DAMPs). Многие хронические воспалительные заболевания являются результатом дисрегуляции в сигнализации IL-1.

Основными иммунными клетками интерстиция яичка являются макрофаги, в основном M2 (противовоспалительного) типа. Однако под воздействием инфекционных агентов, в том числе вирусных, M2 макрофаги способны синтезировать провоспалительные цитокины, главными из которых являются IL1, IL6, TNF [6].

Воспаление вспомогательных половых желез возможно вследствие системной вирусной инфекции. Причем острый эпидидимоорхит или простатит, являясь наиболее яркими

клиническими формами такого воспаления, встречаются не столь часто, как скрытый субклинический воспалительный процесс, который в большинстве случаев остается нераспознанным. Тем не менее латентно протекающее воспаление, особенно вирусной природы, имеет наиболее важные функциональные последствия для мужской фертильности [7; 8].

Во время воспалительного процесса цитокины играют определяющую роль, которая еще не до конца изучена. Цитокины обеспечивают сложные взаимодействия между иммунными и половыми клетками, что обычно приводит к изменению сперматогенеза. Сложность этих клеточных взаимодействий усиливается тем, что клетки Сертоли и Лейдига тоже могут выступать продуцентами про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов. Кроме того, сами цитокины являются плеiotропными, т.е. они оказывают противоположные и/или избыточные эффекты в разных условиях. Однако, несмотря на эту сложную двунаправленную иммунорегуляторную функцию цитокинов, имеются убедительные данные, что при остром воспалении ткани яичка повышается активность IL-1 $\alpha$  и  $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ , которые вызывают повреждение половых клеток [9].

При хроническом воспалении яичек происходит экстравазация иммунных клеток в интерстиций яичка. Эти клетки меняют физиологическую иммуносупрессию, продуцируя провоспалительные цитокины: INF- $\gamma$  первоначально, а затем IL-6 и TNF- $\alpha$ . Зародышевые клетки, экспрессирующие рецепторы TNFR1, IL-6R, подвергаются апоптозу соответствующими цитокинами [10].

Таким образом, знание иммуномикробиологических и клеточных взаимодействий будет способствовать пониманию механизмов, с помощью которых латентная вирусная инфекция вызывает поражение вспомогательных половых желез у мужчин.

### **Материалы и методы исследования**

Всего наблюдали 35 мужчин с диагнозом хронический простатит/синдром хронической тазовой боли (ХП/СХТБ). Диагноз верифицировали с помощью клинико-лабораторных и инструментальных методов. Для исключения бактериального простатита всем больным проводили исследование мочи, взятой до и после массажа предстательной железы. Для выявления герпесвирусов IV-VI типов (ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6) и вирусов папилломы человека проводили тестирование урогенитальных образцов (уретра, секрет предстательной железы и сперма) с помощью полимеразной цепной реакции реактивами «Интерлабсервис» до и после лечения.

Концентрацию цитокинов в образцах эякулята оценивали методом иммуноферментного анализа (ИФА), используя для обнаружения ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$  наборы ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) в соответствии с рекомендациями производителя, до и после лечения.

Чувствительность определения цитокинов составляла 0,5 пг/мл (ИЛ-6), 1 пг/мл (ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ ) и 2 пг/мл (ИНФ- $\gamma$ ).

В зависимости от выявления вирусов герпеса IV-VI типов и применяемого лечения пациенты были распределены в 3 группы:

- **Группа IA** включала 8 мужчин с ХП/СХТБ, в ассоциации с герпесвирусами IV-VI типа и ВПЧ ВКР, которые получали валацикловир 500 мг дважды в день на протяжении 90 дней и интерферон-альфа 2b с антиоксидантами 1 млн ЕД/сут. в виде суппозиторий - 30 дней.
- **Группа IB** включала 8 мужчин с ХП/СХТБ, в ассоциации с герпесвирусами IV-VI типа и ВПЧ ВКР, которые получали интерферон-альфа 2b с антиоксидантами 1 млн ЕД/сут. в течение 20 дней, тамсулозин 0,4 мг/сут. внутрь в течение 90 дней и диклофенак 50 мг/сут. в виде суппозиторий в течение 10 дней.
- **Группа II** сравнения включала 9 мужчин с ХП/СХТБ с отрицательными результатами вирусологических тестов. Они получали левофлоксацин 500 мг в день в течение 28 дней, тамсулозин 400 мкг ежедневно в течение 90 дней и диклофенак 0,05 г ежедневно в виде суппозиторий - 10 дней.
- **Группа контроля** состояла из 10 здоровых мужчин без вирусной инфекции и воспалительных заболеваний урогенитального тракта.

Клиническую эффективность лечения оценивали с помощью шкалы CPSI Национального института здоровья США.

### Результаты исследования и их обсуждение

*Уровни цитокинов IL-1 $\beta$  IL-6 TNF- $\alpha$  и IFN $\gamma$  у пациентов с вирусной инфекцией до и после лечения*

Важнейшими факторами клеточного взаимодействия являются цитокины, участвующие в регуляции защитных реакций организма. Содержание и динамику уровней цитокинов в результате терапии изучали на случайно отобранных пациентах группы IA (n=8), IB (n=8), II (n=9). Контрольной служила группа из 10 здоровых мужчин без вирусной инфекции и клинико-лабораторных признаков воспалительных заболеваний урогенитального тракта. Значения наиболее значимых цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и IFN $\gamma$  в группах пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1

Динамика уровней цитокинов в эякуляте в результате терапии ХП/СХТБ в сравнении с контрольной группой здоровых мужчин

	Содержание цитокинов в спермоплазме, пг/мл, M $\pm$ $\sigma$			
	IL-1 $\beta$	IL-6	TNF- $\alpha$	IFN $\gamma$

	До лечения. Медиана [min- max]	После лечения	До	После	До	После	До	После
Группа IA, n=8	28,5 [13,5- 47,3]	22,3 [12,8- 30,7]	29,7*# [17,4- 37,1]	13,5# [7,2- 22,7]	23,1 [11,5- 30,4]	19,1 [7,9- 24,8]	7,3*# [2,1- 13,1]	27,3# [15,3- 34,7]
Группа IB, n=8	31,7 [10,2- 50,8]	24,6 [16,7- 46,2]	26,8*# [17,3- 45,3]	14,5# [5,9- 25,6]	24,6 [12,7- 35,6]	17,9 [7,7- 30,1]	9,3*# [5,1- 21,8]	21,6# [12,4- 31,8]
Группа II, n=9	44,1*# [27,7- 61,4]	25,6# [11,6- 40,2]	31,4* [19,7- 41,5]	24,7 [14,3- 33,4]	35,1# [19,7- 50,3]	21,8# [14,3- 32,5]	26,6 [11,2- 45,1]	24,2 [9,1- 32,1]
Группа контроля, n=10	22,1 [12,6- 30,4]		12,4 [4,1- 22,4]		16,7 [7,4- 31,6]		23,8 [11,2- 39,7]	

*Примечание.*

*n – число больных. М – медиана [минимальное - максимальное значение].*

*\*  $p < 0,05$  – достоверность различий концентрации цитокинов до лечения в сравнении с группой контроля (тест Манна-Уитни);*

*#  $p < 0,05$  – достоверность различий показателей в группах до и после лечения (парный тест Уилкоксона).*

#### *Характеристика цитокинового профиля до лечения*

**Группа IA** исходно характеризовалась достоверно повышенными в спермоплазме уровнями IL-6, а также тенденцией к повышению IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  по сравнению с группой здоровых лиц. Также наблюдали достоверно сниженные значения IFN $\gamma$  ( $p=0,017$ ).

**В группе IB** в сравнении с группой контроля наблюдали схожие с группой IA изменения: достоверное повышение уровня IL-6 и тенденцию к повышению IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ . Уровень IFN $\gamma$  в этой группе имел тенденцию к снижению ( $p=0,07$ ).

Таким образом, в группах пациентов, инфицированных вирусами герпеса и папилломавирусами, провоспалительный цитокин IL-6 имел достоверно 2-3-кратно повышенные значения с тенденцией к повышению других провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ ). IFN $\gamma$  в этих группах имел достоверно низкие значения.

**Группа II** характеризовалась достоверно более высокими по сравнению с группой здоровых лиц уровнями провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ . В отличие от групп IA и IB, содержание IFN $\gamma$  достоверно не отличалось от контрольной группы. Это может косвенно указывать на дисрегуляцию иммунного ответа у исследуемых больных.

*Динамика цитокинов в группах больных в результате лечения*

В **группе IA** в результате лечения наблюдали достоверное снижение уровней IL-6 ( $p < 0.05$ ) и тенденцию к снижению IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ . При этом содержание IFN $\gamma$  значительно повысилось, несколько превышая значения этого показателя в контрольной группе.

В **группе IB** наблюдали схожие изменения: достоверное снижение IL-6 и тенденцию к снижению IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  ( $p > 0.05$ ). При этом средний уровень IFN $\gamma$  достигал нормального значения (достоверная разница с данными до лечения). Снижение провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ ) и повышение IFN $\gamma$  может отражать противовоспалительный эффект проводимой терапии.

В **группе II** в результате лечения отмечено достоверное снижение уровней IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , а также тенденция ( $p = 0.07$ ) к снижению IL-6 спермоплазмы, что может отражать противовоспалительный эффект проводимой терапии. Изменений IFN $\gamma$  в отсутствие терапии интерфероном альфа-2 $\beta$  не наблюдали.

*Характеристика цитокинового профиля в группах с герпесвирусами и папилломавирусами*

Представляется важным проанализировать влияние различных вирусных инфекций на содержание и динамику цитокинов у пациентов с ХП/СХТБ (табл. 2). Для этого данные всех пациентов, у которых выявлялась вирусная инфекция, разделили на группу А с герпесвирусами ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ-6 ( $n = 10$ ) и группу В – с теми же герпесвирусами плюс папилломавирусы высокого канцерогенного риса ( $n = 6$ ). Для сравнения представлены ранее полученные данные пациентов с ХП/СХТБ без вирусов и контрольной группы.

Таблица 2

Динамика уровней цитокинов спермоплазмы в результате терапии у пациентов ХП/СХТБ в сравнении с данными здоровых мужчин

	Содержание цитокинов в спермоплазме, пг/мл ( $M \pm \sigma$ )							
	IL-1 $\beta$		IL-6		TNF- $\alpha$		IFN $\gamma$	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Группа А. Герпесвирусы, $n = 10$	23,9 [10.2-30.9]	24.7 [18.7-30.7]	28.7*# [17.3-41.3]	14.1# [5.9-25.6]	24.6 [11.5-32.5]	19.1 [7.7-21.6]	7,4*# [2.1-13.1]	21.2# [12.4-28.4]

Группа	В.	38.7*	22	26.8*#	24.7#	25.7	20.1	9,2*#	28.5#
Герпесвирусы папилломавирусы, n=6	+	[33.6- 50.8]	[18.3- 46.2]	[18.5- 31.2]	[14.3- 33.4]	[12.7- 35.6]	[12.8- 30.1]	[4.2- 14.7]	[22.1- 34.2]
ХП/СХТБ вирусов, n=9	без	44,1*#	25,6#	31,4*	24,7	35,1* #	21,8#	26,6	24,2
		[27.7- 61.4]	[11,6- 40,2]	[19,7- 41,5]	[14,3- 33,4]	[19,7- 50,3]	[14,3- 32,5]	[11,2- 45,1]	[9,1- 32,1]
Контроль, n=10		22,1		12,4		16,7		23,8	
		[12,6- 30,4]		[4,1- 22,4]		[7,4- 31,6]		[11,2- 39,7]	

Примечания:

*n* – число больных. *M* – медиана [минимальное - максимальное значение].

\*  $p < 0,05$  – достоверность различий концентрации цитокинов в сравнении с группой контроля до лечения (тест Манна-Уитни);

#  $p < 0,05$  – достоверность различий показателей в группах до и после лечения (парный тест Уилкоксона).

Группа с ХП/СХТБ и изолированным инфицированием ЦМВ, ВЭБ и/или ВГЧ-6 в сравнении с группой контроля характеризовалась достоверно более высоким уровнем IL-6 и сниженным – IFN $\gamma$ . При этом IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  имели тенденцию к превышению нормальных значений.

Группа мужчин с ХП/СХТБ и вирусной инфекцией герпес- и папилломавирусами характеризовалась достоверно повышенными уровнями IL-1 $\beta$  и IL-6 и тенденцией к повышению TNF- $\alpha$ . Содержание IFN $\gamma$  у этих пациентов было также достоверно снижено в сравнении с контролем.

Группа мужчин с ХП/СХТБ без вирусной инфекции показала достоверно более высокие уровни IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ , при этом значение IFN $\gamma$  не отличалось от контрольной группы.

В ходе терапии наблюдали достоверную динамику цитокинов:

- IL-1 $\beta$  достоверно снизился в группе ХП/СХТБ без вирусов ( $p < 0.05$ ).
- IL-6 снизился до близких к нормальному показателю значений в группах с вирусными инфекциями.
- TNF- $\alpha$  снизился до нормальных значений в группе ХП/СХТБ без вирусов.
- IFN $\gamma$  повысил свои значения в группах с вирусными инфекциями и не менялся в группе ХП/СХТБ без вирусов.

Таким образом, вирусная инфекция у пациентов с ХП/СХТБ сопровождалась повышением провоспалительных цитокинов и снижением противовоспалительных. Терапия этих мужчин с включением интерферона  $\alpha 2\beta$  приводила к нормализации уровней цитокинов в виде снижения исходно высоких IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  и повышения сниженных значений IFN $\gamma$ .

Стандартное антибактериальное лечение мужчин ХП/СХТБ приводило к снижению противовоспалительных цитокинов.



### *Вирусологическая и клиническая эффективность лечения*

В результате лечения наблюдали негативацию вирус-положительных проб у 11 из 16 пациентов с вирус-ассоциированным ХП/СХТБ. У остальных 5 пациентов титр герпесвирусов снизился в 4 и более раз.

Пациенты группы IA, которые получали валацикловир 500 – 3 мес. и  $\alpha 2\beta$ -интерферон с антиоксидантами, имели достоверно лучшие отдаленные результаты через 6 месяцев после начала лечения: NIH-CPSI  $7.7\pm 2.4$  балла против  $11.2\pm 4.2$  (в группе IB) и  $12.2\pm 3.9$  (в группе сравнения II).

Изучение цитокинового профиля мужчин с вирус-ассоциированным ХП/СХТБ позволяет констатировать, что в эякуляте у этих пациентов наблюдают снижение содержания IFN $\gamma$ . Таких изменений не наблюдали у мужчин без вирусной инфекции.

IFN $\gamma$  относят к интерферонам III типа. Они вместе с ИФН I типа (IFN- $\alpha/\beta$ ) вырабатываются как часть врожденного иммунного ответа на вирусную инфекцию и вызывают противовирусное состояние, индуцируя экспрессию генов, стимулируемых интерфероном (ISG). Первоначально считалось, что ИФН типа I и ИФН типа III выполняют в значительной степени резервные антимикробные функции. Однако позже стало очевидным, что ИФН типа III играют особенно важную роль в противовирусной защите эпителиальных барьеров слизистой оболочки, тем самым выполняя важную роль в первой линии защиты от вирусной инфекции и инвазии патогенов по сравнению с более широкими, системными противовирусными эффектами ИФН типа I.

Ранее снижение сывороточных уровней IFN $\gamma$  и IFN $\alpha$  было показано на пациентах с рецидивирующим генитальным герпесом [11].

Полученные данные подтверждают обоснованный выбор препаратов интерферона в качестве лечебной стратегии в терапии вирус-ассоциированных заболеваний.

Повышение уровня провоспалительного IL-6 выявляли у всех пациентов с воспалительным ХП/СХТБ вне зависимости от обнаружения вирусной инфекции. Примечательно, что снижение IL-6 наблюдали в группах пациентов, которые получали противовирусное лечение, что является дополнительным доказательством этиологической роли ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ-6 при ХП/СХТБ.

Данные исследования согласуются с ранее полученными результатами применения препарата IFN $\gamma$  у больных с рецидивирующим герпесом. В результате применения интерферона  $\alpha 2\beta$  у этих больных наблюдали снижение содержания провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ , что сопровождалось разрешением клинической симптоматики [12].

Заслуживающими внимания являются данные цитокинового профиля группы мужчин с ХП/СХТБ, где, помимо герпесвирусов, обнаруживали ВПЧ ВКР (группа В). В этой группе, в отличие от пациентов с изолированным выявлением герпесвирусов (группа А), помимо достоверно повышенного уровня ИЛ-6, регистрировали также высокое содержание ИЛ-1β. Таким образом, имеются все основания полагать, что именно ВПЧ ВКР являются самостоятельным фактором роста этого провоспалительного цитокина ИЛ-1β. Недавние исследования подтверждают взаимосвязь между ВПЧ ВКР и ИЛ-1β. Так, оказалось, что определенные гаплотипы гена ИЛ-1β оказывают протективную роль именно в отношении ВПЧ при персистирующей папилломавирусной инфекции [13].

Важным результатом проведенной в исследовании терапии является повышение уровня IFNγ. Ранее уже сообщалось, что лечение препаратами интерферона α2β сопровождается улучшением функционального состояния макрофагов, а также нарастанием общего уровня главных продуцентов интерферона – Т и В-лимфоцитов [14].

### **Выводы**

Мужчины с хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли на фоне герпесвирусной инфекции ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6 и ВПЧ ВКР типа имеют повышенные спермоплазменные уровни ИЛ-1β и ИЛ-6, а также сниженное содержание IFNγ. Терапия с помощью интерферона α2β с антиоксидантами показала снижение провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-6 и повышение IFNγ, что сопровождалось положительным клиническим и вирусологическим эффектами.

### **Список литературы**

1. Hasani A., Khosravi A., Rahimi K., Afshar A., Fadaei-Fathabadi F., Raoofi A., Raee P., Aghajanpour F., Aliaghaei A., Abdi S., Norouzian M., Abdollahifar M.A. Photobiomodulation restores spermatogenesis in the transient scrotal hyperthermia-induced mice. *Life Sci.* 2020. vol. 254. P. 117767.
2. Habibi B., Seifi B., Mougahi S.M., Ojaghi M., Sadeghipour H.R. Increases in interleukin-6 and interferon-gamma levels is progressive in immature rats with varicocele. *Ir J. Med Sci.* 2015. vol. 184. no 2. P. 531-537.
3. Ware C.F. The TNF receptor super family in immune regulation. *Immunol Rev.* 2011. vol. 244. no 1. P. 5-8.
4. Rodríguez-Berriguete G., Sánchez-Espiridión B., Cansino J.R., Olmedilla G., Martínez-Onsurbe P., Sánchez-Chapado M., Paniagua R., Fraile B., Royuela M. Clinical significance of both tumor and stromal expression of components of the IL-1 and TNF-α signaling pathways in prostate

cancer. Cytokine. 2013. vol. 64. no 2. P. 555-563.

5. Rose-John S. Interleukin-6 Family Cytokines. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2018. vol. 10. no. 2. P. a028415.

6. Locati M., Mantovani A., Sica A. Macrophage activation and polarization as an adaptive component of innate immunity. Adv Immunol. 2013. vol. 120. P. 163-184.

7. Fijak M., Pilatz A., Hedger M.P., Nicolas N., Bhushan S., Michel V., Tung K.S.K., Schuppe H.C., Meinhardt A. Infectious, inflammatory and 'autoimmune' male factor infertility: how do rodent models inform clinical practice? Hum Reprod Update. 2018. vol. 24. no 4. P. 416-441.

8. Garolla A., Pizzol D., Bertoldo A., Menegazzo M., Barzon L., Foresta C. Sperm viral infection and male infertility: focus on HBV, HCV, HIV, HPV, HSV, HCMV, and AAV. J. Reprod Immunol. 2013. vol. 100. no 1. P. 20-29.

9. Somade O.T., Ajayi B.O., Safiriyu O.A., Oyabunmi O.S., Akamo A.J. Renal and testicular up-regulation of pro-inflammatory chemokines (RANTES and CCL2) and cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) following acute edible camphor administration is through activation of NF- $\kappa$ B in rats. Toxicol Rep. 2019. vol. 31. no. 6. P. 759-767.

10. Lustig L., Guazzone V.A., Theas M.S., Pleuger C., Jacobo P., Pérez C.V., Meinhardt A., Fijak M. Pathomechanisms of Autoimmune Based Testicular Inflammation. Front Immunol. 2020. vol. 11. P. 583135.

11. Mezentseva M.V., Narovlyansky A.N., Scherbenko V.E., Polonsky V.O., Anokhina E.Y., Ershov F.I. Analysis of the interferon status and cytokine profile in patients with genital herpes. Russ J. Immunol. 2002. vol. 7. no 2. P. 167-174.

12. Халдин А.А., Полеско И.В., Малиновская В.В. Клинико-патогенетическое обоснование применения рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами (витаминами Е и С), суппозитории ректальные в терапии рецидивирующего простого герпеса // Лечащий врач. 2015. № 11. С. 12-15.

13. Albosale A.H., Mashkina E.V. Association Between Promoter Polymorphisms of IL-1B, IL-4 and IL-6 Genes and a Viral Load Infected Women with Human Papillomavirus. J. Reprod Infertil. 2021. vol. 22. no 2. P. 92-102.

14. Burke J.D., Young H.A. IFN- $\gamma$ : A cytokine at the right time, is in the right place. Semin Immunol. 2019. vol. 43. P. 101280.