

УДК 616.97-005.2:618.147:577.175.14

М. Р. Анфилова

Винницький національний медичний університет Н. І. Пирогова, м. Вінниця

ВЛИЯНИЕ СТАТИНОВ НА ПОСТЭРАДИКАЦИОННУЮ КИНЕТИКУ ТХ2-СПЕЦИФИЧНЫХ ЦИТОКИНОВ И ИЛ-8 В ЦЕРВИКАЛЬНЫХ СМЫВАХ

В статье приведены результаты исследования пост эрадикационной кинетики изменений Т-х2-специфических цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-10) и хемокина - ИЛ-8 у женщин с урогенитальными инфекциями, вызванными *S.trachomatis*, *M.genitalium*, *U.urealyticum*, в зависимости от клинического типа инфекционного процесса и влияние на неё комплексного лечения с применением ловастатина. Кинетика постэрадикационного снижения Тх2-специфических цитокинов и ИЛ-8, зависит от типа цитокина, клинического типа инфекционного процесса и периода наблюдения. Ловастатин достоверно ускорял кинетику снижения Тх2-специфических цитокинов и ИЛ-8 в цервикальных смывах у женщин, что позволяет рекомендовать его для профилактики хронизации воспаления и развития необратимых осложнений в репродуктивном тракте женщин, инфицированных *S.trachomatis*, *M.genitalium*, *U.urealyticum*.

Ключевые слова: хламидиоз, микоплазмоз, цитокиновый профиль генитального тракта, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-8, иммунопатогенез, ловастатин.

Работа является фрагментом НИР «Разработка лечебно-профилактических и лечебно-диагностически-реабилитационных программ при тяжелых хронических дерматозах и заболеваниях, передаваемых половым путем с целью повышения качества жизни пациентов,» № госрегистрации 0113U003463.

Совместно с другими сигнальными молекулами цитокины регулируют тип, силу, продолжительность иммунной реакции в ответ на проникновение патогена и, следовательно, определяют её исходы. Вполне закономерно, что оценка их активности в эксприматах генитального тракта женщин, инфицированных *S. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, может быть полезной для понимания природы и движущих механизмов, связанных с этими инфекциями осложнений. В предыдущих исследованиях наряду с другими авторами [4, 5, 6, 13] мы показали, что инфекции генитального тракта женщин, вызванные *S. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, независимо от клинического типа течения, ассоциируются с повышением в цервикальных смывах медианных концентраций как провоспалительных (ИЛ-1 β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН-γ, ФНО), так и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокинов, и снижением ИЛ-2. При этом, для первичной и рецидивной инфекции были свойственны более высокие концентрации ИЛ-1 β, ИЛ-6, ИФН-γ и ФНО, а для рецидивной и латентной - ИЛ-8 и ИЛ-10 [2].

Кроме того, мы наблюдали, что эрадикация возбудителя под действием антибиотика приводила к нормализации медианных концентраций цитокинов, что занимало довольно продолжительное время - не менее двух месяцев. Наиболее интенсивное снижение концентраций отмечалось в первые 30 дней после применения антибиотика. Затем, кинетика этого процесса замедлялась. Факт сохранения повышенных уровней цитокинов даже после элиминации антигенов, позволил нам выдвинуть гипотезу «инерции затухания иммунной реакции» как феномена, с которым может быть связано повреждение структуры слизистой оболочки генитального тракта у женщин.

Подобная инерция, по-видимому, объясняется особенностями восстановления исходной (до активации антигенными структурами микроорганизмов) экспрессии генов, кодирующих структуру цитокинов. В свою очередь, модуляция цитокинового окружения с целью ускорения затухания и сокращения периода воздействия агрессивных факторов воспалительного процесса (лизосомальных ферментов, продуктов перекисного окисления и т.п.) на эпителий слизистой представляется нам одним из способов снижения риска развития осложнений. В качестве модулятора цитокинового профиля слизистой генитального тракта нами был выбран ловастатин. Предварительные результаты, полученные в ходе двухмесячного курса ловастатина в дополнение к стандартной антибактериальной терапии у женщин с различными клиническими типами урогенитальных инфекций, вызванных *S.trachomatis*, *M.genitalium*, *U.urealyticum*, указывают на то, что этот препарат позитивно влияет на пост эрадикационную кинетику изменения концентраций ИЛ-1 β, и Тх1-специфических цитокинов (ИЛ-2, ИФН-γ, ФНО), независимо от типа инфекционного процесса [3].

Поскольку развитие осложнений урогенитальных инфекций, вызванных *S.trachomatis*, *M.genitalium*, *U.urealyticum*, может быть связано не только с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, но и с другими нарушениями цитокинового профиля, а именно, недостаточной продукцией противовоспалительных цитокинов, переключением иммунного ответа с Т-х1 на Т-х2-регулируемый, и усиленным синтезом хемокинов, существует необходимость в установлении влияния ловастатина на пост эрадикационные изменения таких цитокинов, как ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-8.

Целью работы было оценить пост эрадикационную кинетику изменений Т-х2-специфичных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-10) и хемокина - ИЛ-8 у женщин с урогенитальными инфекциями, вызванными *S.trachomatis*, *M.genitalium*, *U.urealyticum*, в зависимости от клинического типа инфекционного процесса и влияние на неё представителя статинов - ловастатина.

Материал и методы исследования. Исследуемую группу составили 180 женщин репродуктивного возраста, от 20 до 44 лет, подписавшие информированное согласие. Факт инфицирования генитального тракта одним из возбудителей *S.trachomatis*, *M.genitalium*, *U.urealyticum* подтверждался путём его идентификации методом ПЦР в биоматериале, полученном из урогенитального тракта. Из отобранных женщин были сформированы две группы (1:1), в зависимости от запланированной программы лечения. Пациенткам, включённым в группу АБТ (n=90), проводилась исключительно стандартная антимикробная терапия, а в группу АБТ+ЛСТ (n=90) - антимикробная терапия дополнялась 2-х месячным курсом ловастатина, начало которого совпадало со стартом антибиотикотерапии.

Кроме того, каждую группу образовывали три равных по численности подгруппы. Каждая из них представляла определённый тип клинического течения инфекционного процесса: первичный, рецидивный, латентный. При формировании групп пациенты распределялись между ними таким образом, чтобы до начала терапии, входящие в них подгруппы с одним клиническим типом течения инфекции, не различались между собой по медианным концентрациям всех цитокинов.

Клинический тип течения инфекционного процесса определялся на основании следующих критериев: первичный - наличие у пациентки симптомов воспаления урогенитального тракта и выявление впервые в его эксприматах методом ПЦР не более одного из возбудителей *S.trachomatis*, *M.genitalium*, *U.urealyticum*; рецидивный - наличие у пациентки симптомов воспаления урогенитального тракта и повторное выявление в его эксприматах методом ПЦР не более одного из возбудителей *S.trachomatis*, *M.genitalium*, *U.urealyticum*; латентный - отсутствие признаков воспаления урогенитального тракта случайное выявление не более одного возбудителя *S.trachomatis*, *M.genitalium*, *U.urealyticum*.

Терапия. Программа антимикробной терапии определялась клиническим типом инфекционного процесса. При первичном симптоматическом и латентном инфекционном процессе применялся доксициклин моногидрат 100 мг per os X 2 раза в день в течение 7 дней. При рецидивирующем: азитромицин 500 мг per os в первый день и затем 250 мг в день в течение 4 дней. Пациентки из группы АБТ+ЛСТ принимали ловастатин в дозе 40 мг однократно внутрь во время ужина в течение 2-х месяцев.

Определение концентраций ИЛ. Концентрация интерлейкинов в цервикальных смывах определялась посредством иммуноферментного анализа с применением стандартных коммерческих тест-систем фирмы IBL-International GmbH (Германия) в соответствии с рекомендациями производителя до начала антимикробной терапии и соответственно на 30±2, 60±5, 90±5 день после её окончания.

Цервикальные смывы выполняли по методике, описанной Андосовой Л.Д. и соавт. [1]. Пациентки с позитивным результатом ПЦР-теста на 30±2 день по окончании лечения исключались из исследования.

Статистический анализ: достоверность межгрупповых различий по медианам оценивалась при помощи критерия Вилкоксона. Достоверность различий долей - по критерию χ^2 . Уровень значимости различий принимался равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение. До начала терапии во всех клинических подгруппах инфицированных женщин медианные концентрации всех исследуемых цитокинов были достоверно выше референтных значений, соответствующих норме (табл. 1). В порядке убывания медианных концентраций ИЛ-8 и ИЛ-10 подгруппы ранжировались следующим образом: латентный – рецидивный - первичный процесс. По величине уровня ИЛ-6, подгруппы располагались в обратном порядке: первичный - рецидивный - латентный. Различия между

подгруппами в медианных показателях были статистически достоверными (критерий Вилкоксона).

Через 30 ± 2 дней после завершения антимикробной терапии во всех подгруппах группы АБТ с различным типом течения инфекции, отмечалось достоверное и клинически значимое снижение медианных концентраций ИЛ-6 и ИЛ-10 (рис. 1, 2, 3). Интересно, что за этот период наиболее выраженное снижение ИЛ-6 имело место в группе с первичной, а ИЛ-10 - в группе с латентной инфекцией (рис. 5).

С 30 по 60 день интенсивность снижения ИЛ-6 существенно не менялась, на что указывает отсутствие статистически достоверной разницы между медианными показателями удельного снижения, зарегистрированных в подгруппах в каждый из этих дней. Скорость снижения ИЛ-10 в этот период в подгруппах с первичным и рецидивным процессом уменьшилась, а с латентным, наоборот, возросла почти в 2 раза.

С 60 по 90 день кинетика снижения ИЛ-6 во всех подгруппах была минимальной: удельное снижение медианных концентраций на 90 день в подгруппах с первичным, рецидивным и латентным процессом было меньшим соответственно в 3,5, 2,2, и 2,6 раз чем на 60 день ($p < 0,05$). В этот же интервал времени в подгруппах с первичным и рецидивным процессом ИЛ-10 снижался с прежней интенсивностью, и только в подгруппе с латентным течением в 2,6 раза медленнее ($p < 0,05$).

Таблица 1

Исходные концентрации Тх2-специфичных цитокинов в цервикальных смывах у женщин с урогенитальными инфекциями (*C.trachomatis*, *M.genitalium*, *U.urealyticum*)

Интерлейкин	Норма	Симптоматический первичный		Симптоматический рецидивный		Латентный	
		АБТ	АБТ+ЛСТ	АБТ	АБТ+ЛСТ	АБТ	АБТ+ЛСТ
	n=30	n=30	n=30	n=30	n=30	n=30	n=30
	Me (МКИ)	Me (МКИ)	Me (МКИ)	Me (МКИ)	Me (МКИ)	Me (МКИ)	Me (МКИ)
ИЛ-6, пг/мл	118,4 (72–262)	258 (110–437)	266 (106–429)	231 (99–382)	228 (100–390)	177 (77–314)	182 (75–303)
ИЛ-10, пг/мл	8.8 (2.4–13.7)	13.4 (6.8–37)	14.2 (6.2–36.8)	25 (9.0–39)	24 (7.7–40)	28 (11–43)	29 (9–41)
ИЛ-8, пг/мл	905,4 (405–2803)	1442 (810–4013)	1450 (808–4016)	1912 (881–4008)	1915 (877–4002)	2411 (1094–3921)	2404 (1103–3917)

Данные представлены в виде медианы и межквартильный интервал (МКИ).

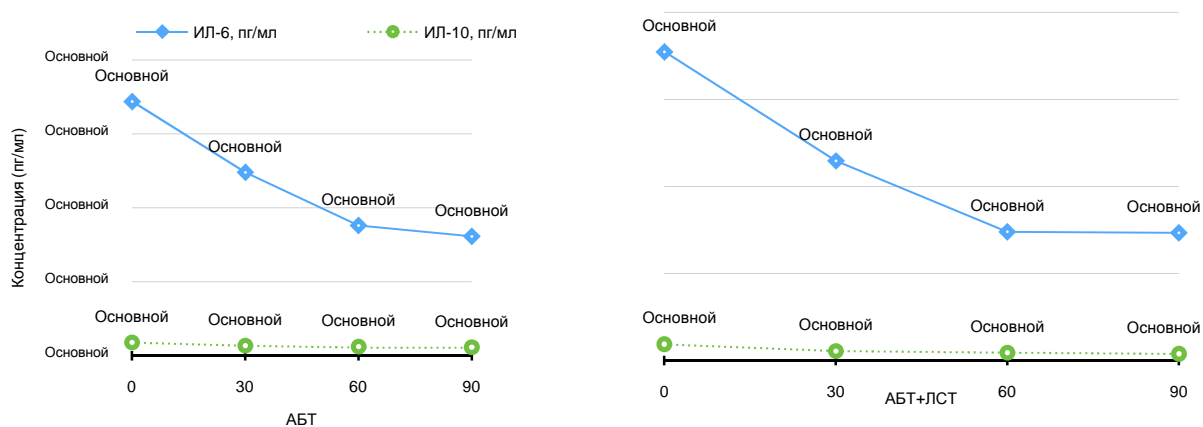


Рис. 1 Кинетика постэрадикационного снижения концентраций ИЛ-6, ИЛ-10 в цервикальных смывах женщин с первичными урогенитальными инфекциями (*C.trachomatis*, *M.genitalium*, *U.urealyticum*) в группах АБТ и АБТ+ЛСТ.

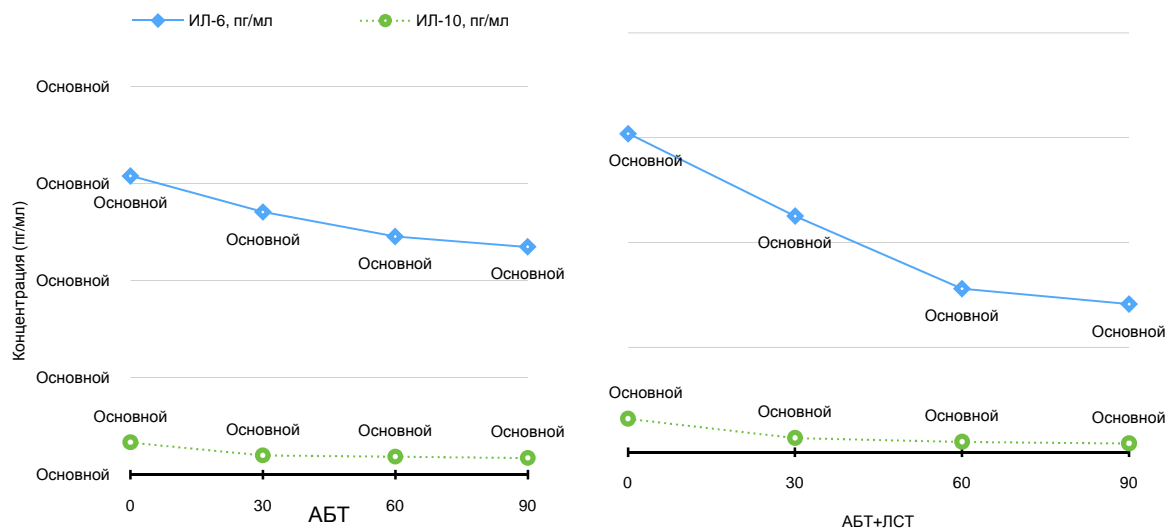


Рис. 2 Кинетика пост эрадикационного снижения концентраций ИЛ-6, ИЛ-10 в цервикальных мазках женщин с рецидивными урогенитальными инфекциями (*C.trachomatis*, *M.genitalium*, *U.urealyticum*) в группах АБТ и АБТ+ЛСТ.

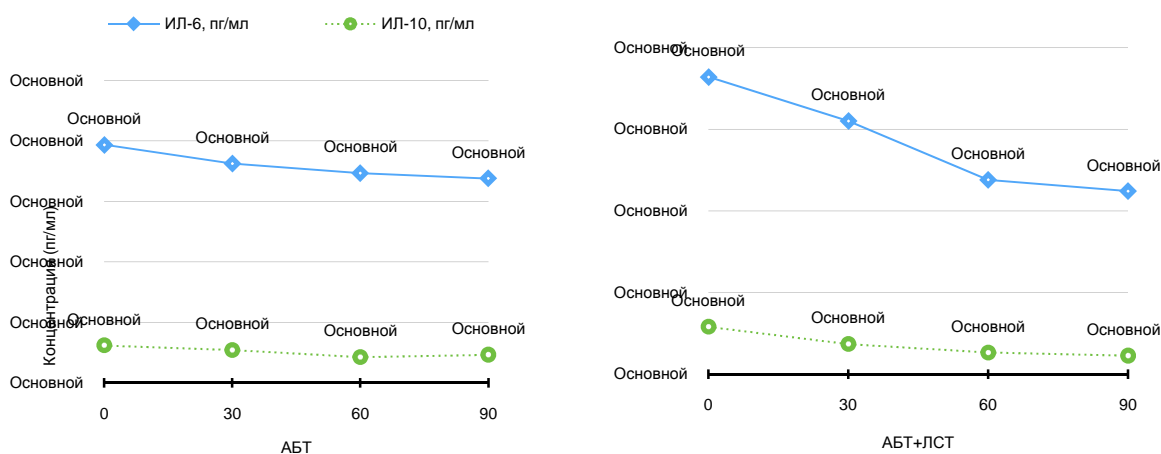


Рис. 3 Кинетика пост эрадикационного снижения концентраций ИЛ-6, ИЛ-10 в цервикальных мазках женщин с латентными урогенитальными инфекциями (*C.trachomatis*, *M.genitalium*, *U.urealyticum*) в группах АБТ и АБТ+ЛСТ.

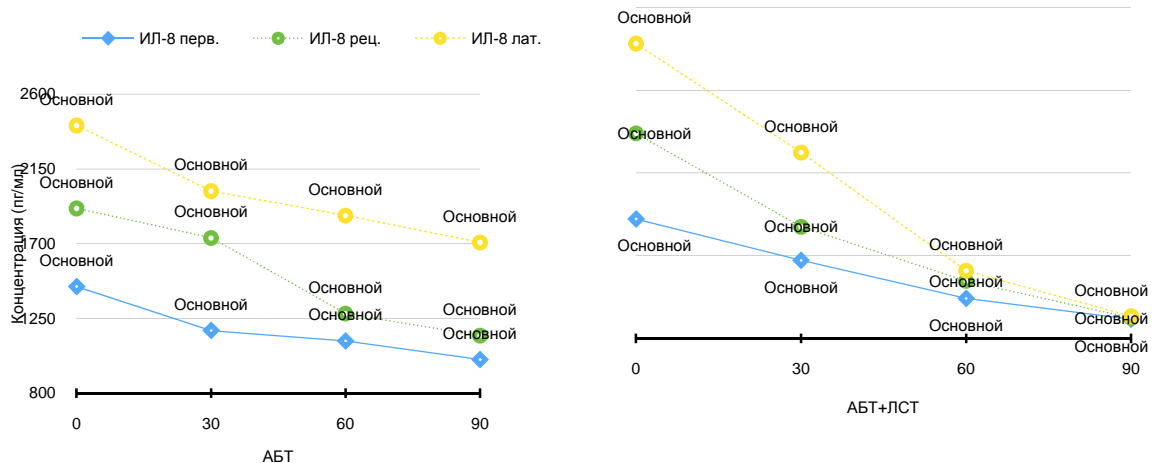


Рис. 4. Кинетика пост эрадикационного снижения концентраций ИЛ-8 в цервикальных мазках женщин с различными клиническими типами урогенитальных инфекций (*C.trachomatis*, *M.genitalium*, *U.urealyticum*) в группах АБТ и АБТ+ЛСТ.

Обращает на себя внимание, что в подгруппе с острой инфекцией на 90 день уровни ИЛ-6 и ИЛ-10 соответствовали норме, а в подгруппах с хроническим и латентным процессом достоверно превышали нормальные показатели.

Повышенные исходно концентрации ИЛ-8 после элиминации антигенных структур снижались во всех клинических подгруппах на протяжении всего периода наблюдения: вплоть до 90 дня (рис. 4). Наиболее выраженным это снижение было в интервале 0-30 день. При этом, отмечаемые различия между подгруппами по величине удельного снижения за этот период не были статистически достоверными. По сравнению с интервалом 0-30 день, с 30 по 60 день удельное снижение медианной концентрации ИЛ-8 уменьшилось в 3.5, 2.2 и 2.2 (соответственно в подгруппах с первичной, рецидивной и латентной инфекцией). Различия по кинетике снижения в интервалах 30-60 и 60-90 не были статистически достоверными в группах с рецидивной и латентной инфекцией. В то же время, в подгруппе с первичным процессом в интервале 60-90 скорость в 2 раза была выше чем в интервале 30-60.

Ловастатин достоверно и клинически значимо влиял на кинетику пост эрадикационного снижения всех исследуемых интерлейкинов и сила этого влияния зависела от типа интерлейкина, клинического типа инфекции и периода с момента эрадикации возбудителя. Так, в подгруппах с первичным, рецидивным и латентным течением в интервале 0-30 день удельное снижение ИЛ-6 в группе АБТ+ЛСТ было достоверно выше чем в группе АБТ соответственно на 7,4%; 13,8% и 6,5% (рис.5). В этих же подгруппах разница в кинетике снижения ИЛ-10 и ИЛ-8 составила соответственно 17,6%; 17,1%; 24% и 2,8%; 5,9%; 6,6% (рис.5). В интервале 30-60 ловастатин ускорял кинетику снижения интерлейкинов в соответствующих подгруппах в следующей степени- ИЛ-6: 25,9%; 21,4%; 18,3%, ИЛ-10: 6,1%, 20,5%, 7,1%, ИЛ-8: 11,6%, 13,6%, 18,8% (рис.5). Как следствие, уже на 60 день медианные концентрации ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-8 в подгруппах с острой и рецидивной инфекцией статистически не отличались от показателей, полученных в группе неинфицированных. В подгруппе с латентным течением к этому дню нормализовался только уровень ИЛ-6, уровни ИЛ-8 и ИЛ-10 превышали норму, и, тем не менее, они были ниже, уровней в группе АБТ ($p < 0,05$).

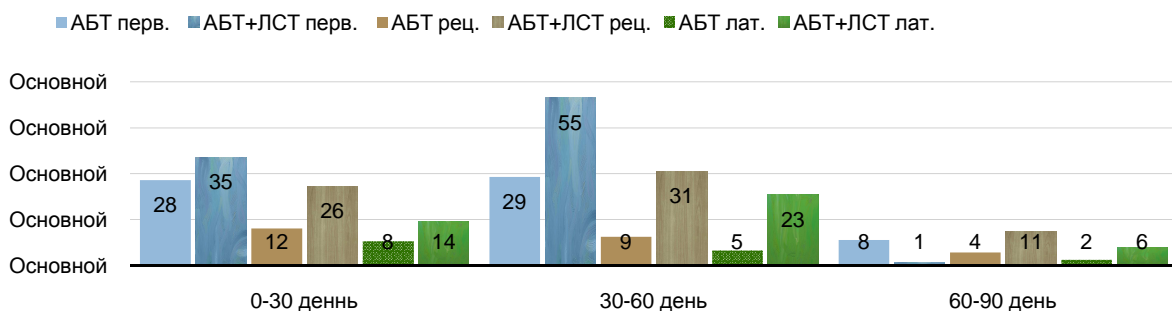


Рис. 5 Удельное снижение медианной концентрации ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-8 в цервикальных мазках женщин с различными типами клинического течения урогенитальных инфекций (*C.trachomatis*, *M.genitalium*, *U.urealyticum*) в группах АБТ и АБТ+ЛСТ.

С 60 по 90 день эффект Ловастатина ослабевал, на что указывало уменьшение разницы удельного снижения медианных концентраций между группами АБТ и АБТ+ЛСТ. В подгруппах с острым, рецидивным и латентным течением разница соответственно составила для ИЛ-6: -7,4%; 6,7%; 4%, ИЛ-10: 6,8%; 7,6%; 6,3%, ИЛ-8: 0,1%; 7,6%; 6,3% (рис.5). Таким образом, независимо от типа интерлейкина в периоде 60-90 наиболее существенное влияние Ловастатин проявлял в подгруппах с рецидивной и латентной инфекциями. Так, же следует отметить, что на 90 день в группе АБТ+ЛСТ медианные концентрации всех цитокинов были достоверно меньше таковых в группе АБТ.

Несмотря на то, что проведенные за последние годы исследования цитокиновой сигнальной системы на животных моделях и у человека в значительной степени прояснили наше понимание того, как формируется иммунный ответ на проникновение облигатных внутриклеточных патогенов *C.trachomatis*, *M.genitalium* и *U.urealyticum* в генитальный тракт женщины, их результаты всё же не дали однозначные ответы на фундаментальные вопросы: чем обусловлена персистенция возбудителя, почему не формируется устойчивости к повторным эпизодам заражения, и от чего зависит вероятность осложнений.

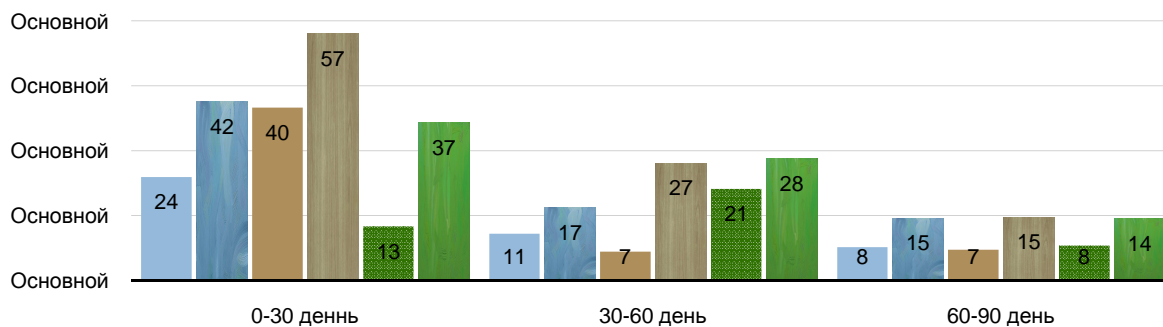


Рис. 5 Удельное снижение медианной концентрации ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-8 в цервикальных смывах женщин с различными типами клинического течения урогенитальных инфекций (*C.trachomatis*, *M.genitalium*, *U.urealyticum*) в группах АБТ и АБТ+ЛСТ.

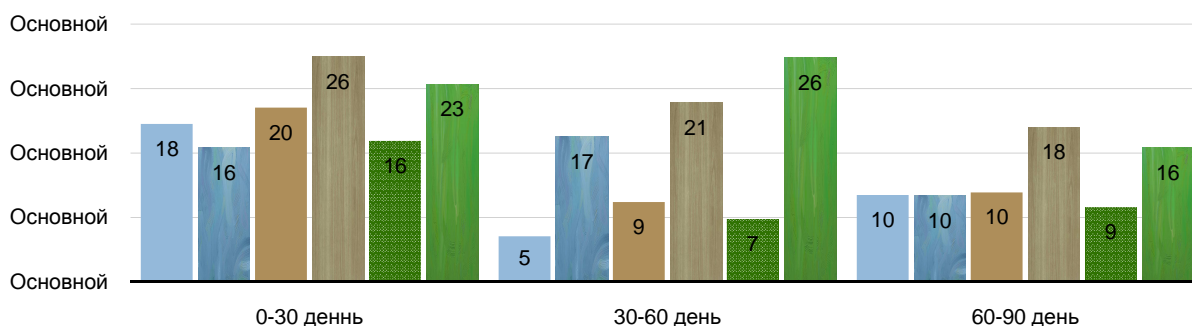


Рис. 5. Удельное снижение медианной концентрации ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-8 в цервикальных смывах женщин с различными типами клинического течения урогенитальных инфекций (*C.trachomatis*, *M.genitalium*, *U.urealyticum*) в группах АБТ и АБТ+ЛСТ.

На настоящий момент установлено, что *S.trachomatis* способна индуцировать в генитальном тракте женщины сразу несколько типов специфического иммунного ответа - Тх1, Тх17, Тх2. Очевидно, что *M.genitalium* и *U.urealyticum* также обладают такой способностью. Согласно общепринятой точке зрения эрадикация внутриклеточных патогенов может обеспечиваться только Тх1- и Тх17-регулируемыми реакциями. Также считается, что Тх1 ответ, в котором основную роль играют ИФН- γ и ФНО, не сопряжён с повреждением тканевых структур. Если же при антигенной стимуляции дендритные клетки начинают выделять ИЛ-1, ИЛ-6 и трансформирующий фактор роста β (ТФР- β), то незрелые Тх (CD4+) дифференцируются в Тх17 и развивается реакция, которая может привести к нарушению целостности тканей, в цитокиновом окружении которой доминирует ИЛ-17 [11]. В раннюю фазу воспалительной реакции ИЛ-17 способствует миграции лейкоцитов в очаг воспаления за счёт стимуляции выработки ИЛ-8. Также ИЛ-17 стимулирует нейтрофилы к синтезу матриксной металлопротеазы 9 (ММП-9). Этот фермент, в свою очередь, способствует инфильтрации верхних отделов генитального тракта лейкоцитами и вызывает химическую модификацию межклеточного вещества. Показано, что по сравнению с дикой линией у мышей, неспособных вырабатывать ИЛ-17, инфекционный процесс, вызванный *S.typhimurium*, протекает менее выражено и в течение менее продолжительного промежутка времени, и, что особенно важно, с более быстрой эрадикацией возбудителя без формирования гидросальпинкса. При определённых обстоятельствах (неспособности макроорганизма элиминировать патоген) может происходить «переключение» Тх1- и Тх17-регулируемых иммунных реакций на Тх2. Образующиеся Тх2 – ИЛ-4, ИЛ-11, ИЛ-13 угнетают дифференцирование незрелых Тх в линии Тх1 и Тх17 [13].

Недавно, группа исследователей [10] выдвинула гипотезу, согласно которой *S.trachomatis*, обладая слабыми иммуногенными свойствами, активирует преимущественно Тх2-регулируемый ответ, что, с одной стороны, способствует длительной персистенции возбудителя в тканях

урогенитального тракта, а, с другой, защищает их от повреждения. На роль Tх2 в патогенезе урогенитального хламидиоза у женщин указывают также и другие авторы [12].

В данной работе мы изучили выраженность Tх2-специфичной цитокиновой регуляции и секреции хемокина ИЛ-8 в зависимости первичности или повторности контакта с антигенами *S.trachomatis*, *M.genitalium*, *U.urealyticum* и его продолжительности, а также влияния на них представителя статинов - ловастатина. При этом мы установили, что урогенитальные инфекции у женщин, вызванные этими внутриклеточными бактериями, характеризовались повышением в цервикальных смывах медианных концентраций как Tх2 специфичных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-10), так и ИЛ-8, независимо от клинического типа инфекционного процесса. Тем не менее, повторная и латентная инфекции ассоциировалась с более высокими медианными концентрациями ИЛ-8, ИЛ-10, а острая и рецидивная с более высоким уровнем ИЛ-6. Мы обратили внимание, что если изменения продукции ИЛ-6 и ИЛ-10 соответствовали концепции ограничения активности иммунной реакции при длительном или повторном контакте с антигеном для предотвращения повреждения ткани факторами воспаления, то экспрессия ИЛ-8 нет. Усиление продукции ИЛ-8, по-видимому, это должно было иметь противоположный эффект - способствовать рекрутингу клеток воспаления в слизистую генитального тракта.

Не менее важно, что в ходе исследования было показано, что эрадикация возбудителей под действием антибиотика приводит к синергичному снижению всех изучаемых цитокинов, а кинетика этого снижения зависит от типа цитокина, клинического типа инфекции и периода с момента эрадикации и занимает довольно продолжительный период времени. Рецидивная и латентная инфекции ассоциировались с более высокими концентрациями противовоспалительного ИЛ-10 и ИЛ-8. Подобная реакция на эрадикацию антигенов согласуется с инерцией затухания иммунной реакции. С нашей точки зрения, ИЛ-8 играет центральную роль в хронизации воспаления и развитии осложнений, обеспечивая формирование и персистенцию периваскулярных и внутриэпителиальных лейкоцитарных кластеров, поскольку именно лейкоциты являются основными источниками ферментов, повреждающих эпителий и модифицирующих межклеточное вещество слизистой генитального тракта. С учётом всего выше перечисленного, нормализация цитокинового микроокружения является важной задачей профилактики осложнений.

Как показало наше исследование, ловастатин позитивно влияет на кинетику снижения Tх2-специфичных цитокинов и хемокина ИЛ-8. Так, независимо от клинического типа инфекции, ловастатин увеличивал удельное уменьшение ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10. В наибольшей степени его эффект проявлялся в интервале 30-60 дней с момента эрадикации возбудителя. Как следствие, уже на 60 день с момента эрадикации происходила нормализация уровней всех изучаемых цитокинов. О противовоспалительных эффектах статинов, включая угнетение продукции ряда провоспалительных цитокинов сообщали и другие авторы [7, 8, 9]. Однако мы были первыми, кто предложил использовать статины для ускорения восстановления нормального цитокинового микроокружения у пациентов с урогенитальными инфекциями.

Несмотря на оптимистичные результаты нашей работы, очевидна необходимость дальнейших исследований роли статинов в системе профилактики ИППП у женщин и мужчин, а также для разработки рациональных режимов их применения.

Выводы

1. У женщин урогенитальные инфекции, вызванные *S.trachomatis*, *M.genitalium*, *U.urealyticum*, ассоциируются с достоверным и клинически значимым повышением в цервикальных смывах медианных концентраций Tх2-специфичных цитокинов (ИЛ-6 и ИЛ-10) и хемокина ИЛ-8: концентрации соответствующих цитокинов превышали показатели нормы в 2,2, 0,15 и 1,6 раза при первичной инфекции; в 1,9, 2,8 и 2,1 при рецидивной; в 1,5, 2,1 и 3,2 и при латентной.
2. Повторный и длительный контакт с антигенами *S.trachomatis*, *M.genitalium*, *U.urealyticum* способствует переключению иммунной реакции в слизистой женского генитального тракта с Tх1- на Tх2-регулируемую: при рецидивной и латентной инфекции медианные концентрации ИЛ-8 и ИЛ-10 соответственно в 1,3; 1,7 и 1,9; 2,1 раз превышали таковые при первичной ($p<0,05$).
3. Активность провоспалительного Tх2-специфичного цитокина ИЛ-6 в слизистой генитального тракта снижается при повторном и длительном контакте иммунной системы с антигенами *S.trachomatis*, *M.genitalium*, *U.urealyticum*: медианная концентрация ИЛ-6 при первичной инфекции превышала этот показатель при рецидивной и латентной в 1,1 и 1,5 раз соответственно ($p<0,05$).

4. Несмотря на то, что эрадикация патогенов под действием антимикробной терапии, приводит к постепенному снижению медианных концентраций ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-8, их уровень остаётся высоким продолжительное время даже в отсутствие антигенной стимуляции, что повышает риски хронизации воспаления и повреждения ткани: при первичной инфекции на 60 день после эрадикации медианные концентрации ИЛ-6 и ИЛ-10 были незначительно, но достоверно выше нормы, соответственно в 1,1 и 1,2 раза; при рецидивной и латентной на 90 день концентрации ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-8 были выше нормы соответственно в 1,5, 1,5, 1,3 и 1,3, 2,4, 1,9 раз ($p < 0,05$).

5. Кинетика постэрадикационного снижения Тх2-специфичных цитокинов и ИЛ-8, зависит от типа цитокина, клинического типа инфекционного процесса и периода наблюдения: уровень ИЛ-6 наиболее интенсивно снижался (в среднем на 28,5%/мес от исходного уровня) при первичной инфекции в течение первых двух месяцев с момента эрадикации, концентрации ИЛ-8 и ИЛ-10, независимо от типа клинического течения, - в первый месяц после эрадикации, соответственно на 40% и 20,3%.

6. Ловастатин ускоряет кинетику снижения Тх2-специфичных цитокинов и ИЛ-8 в цервикальных смывах от женщин, инфицированных *C.trachomatis*, *M.genitalium*, *U.urealyticum*, преимущественно в интервале 30-60 дней: в подгруппах с первичной, рецидивной, латентной урогенитальной инфекцией, получавших ловастатин, удельное снижение ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-8 было соответственно на (26%, 21,4%, 18,3%; $p < 0,05$), (6,1%, 20,5%, 7,1%; $p < 0,05$) и (11,6%, 11,6%, 18,8%; $p < 0,05$) большим чем в группах, не получавших этот препарат. Как следствие нормализация уровней всех цитокинов отмечалась на 60 день.

7. Влияние ловастатина на кинетику постэрадикационного снижения Тх2-специфичных цитокинов и ИЛ-8 цитокинов проявлялось до 90 дня, но было более выраженным с 30 по 60 день: прирост удельного снижения соответствующих цитокинов в соответствующих подгруппах достоверно выше в интервале с 30 по 60 день.

8. Установленные эффекты ловастатина позволяют рекомендовать его для профилактики хронизации воспаления и развития необратимых осложнений в репродуктивном тракте женщин, инфицированных *C.trachomatis*, *M.genitalium*, *U.urealyticum*.

Список литературы

1. Androsova L. D. Pokazateli gumoralnogo immuniteta pri zabolevaniyah sheyki matki infektsionnogo geneza / L. D. Androsova, O. V. Kachalina, S. Yu. Kudelkina [i dr.] // Vestn. nov. med. tehnol. – 2011. – Т. XVIII, No. 4. – С. 175-177.
2. Anfilova M. R. 1. Osobennosti tsitokinovogo profilya u zhenshin s urogenitalnyimi infektsiyami, vyzvannyimi *C.trachomatis*, *M.genitalium*, *U.urealyticum* / M. R. Anfilova // Labor.diagn. Vostoch. Evropa. – 2016. – Т. 5, No. 3. – С. 352-359.
3. Anfilova M. R. 2 Vliyaniye statinov na posteradikatsionnyuyu kinetiku Th1-spetsifichnykh tsitokinov (IL-2, FNO, IFN- γ) i IL-1 β u zhenshin s urogenitalnyimi infektsiyami, vyzvannyimi *C.trachomatis*, *M.genitalium*, *U.urealyticum* / M. R. Anfilova // Vestn. probl. biolog. i medits. – 2016. – Т. 1, No. 4. – С. 105-110.
4. Plahova K. I. Immunnye prediktoryi oslozhnenii urogenitalnoi hlamidiinoi infektsii, privodyaschih k narusheniyam reproduktivnoi funktsii / K. I. Plahova, N. V. Frigo, M. R. Rahmatulina [i dr.] // Vestn. Dermat. Venerol. – 2012. – No. 4. – С. 41-47.
5. Agrawal T. Cervical cytokine responses in women with primary or recurrent chlamydial infection / T. Agrawal, V. Vats, P. K. Wallace // J. Interferon Cytokine Res. – 2007. – Vol. 27(3). – P. 221-226.
6. Agrawal T. Role of cervical dendritic cell subsets, co-stimulatory molecules, cytokine secretion profile and beta-estradiol in development of sequelae to Chlamydia trachomatis infection / T. Agrawal, V. Vats, P.K. Wallace // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2008. – Vol. 1. – P. 46-52.
7. Jasińska M. Statins: a new insight into their mechanisms of action and consequent pleiotropic effects / M. Jasińska, J. Owczarek, D. Orszulak-Michalak // Pharmacol. Rep. – 2007. – Vol. 59(5). – P. 483-499.
8. Maneechotesuwan K. Statins enhance the effects of corticosteroids on the balance between regulatory T cells and Th17 cells / K. Maneechotesuwan, K. Kasetsinsombat, V. Wamanuttajinda // Clin. Exp. Allergy. – 2013. – Vol. 43(2). – P. 212-222.
9. Maneechotesuwan K. Simvastatin Suppresses Airway IL-17 and Upregulates IL-10 in Patients With Stable COPD / K. Maneechotesuwan, A. Wongkajornsilp, I. M. Adcock [et al.] // Chest. – 2015. – Vol. 148(5). – P. 1164-1176.
10. Vicetti Miguel R. D. Hypothesis: Chlamydia trachomatis infection of the female genital tract is controlled by Type 2 immunity / R. D. Vicetti Miguel, T. L. Cherpes // Med. Hypotheses. – 2012. – Vol. 79(6). – P. 713-716.
11. Vicetti Miguel R. D. Intravaginal Chlamydia trachomatis Challenge Infection Elicits TH1 and TH17 Immune Responses in Mice That Promote Pathogen Clearance and Genital Tract Damage / R. D. Vicetti Miguel, N. E. Quispe Calla, S. D. Pavelko [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 8;11(9), P. 162-445.
12. Wang C. Interleukin (IL)-2 and IL-12 responses to Chlamydia trachomatis infection in adolescents / C. Wang, J. Tang, P. A. Crowley-Nowick // Clin. and Experiment. Immunol. – 2005. – Vol. 142. – P. 548-554.
13. Zhu J. Differentiation of effector CD4 T cell populations / J. Zhu, H. Yamane, W.E. Paul // Annu. Rev. Immunol. – 2010. – Vol. 28. – P. 445-489.

Реферати

ВПЛИВ СТАТИНІВ НА ПОСТ ЕРАДИКАЦІЙНУ КІНЕТИКУ ТХ2-СПЕЦИФІЧНИХ ЦИТОКІНІВ ТА ІЛ-8 В ЦЕРВІКАЛЬНИХ ЗМИВАХ

Анфілова М. Р.

У статті наведено результати дослідження пост ерадикаційної кінетики змін Т-х2-специфічних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-10) та хемокину - ІЛ-8 у жінок з урогенітальними інфекціями, викликаними *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, залежно від клінічного типу інфекційного процесу і впливу на неї комплексного лікування із застосуванням ловастатину. Кінетика пост ерадикаційного зниження Тх2-специфічних цитокінів та ІЛ-8, залежить від типу цитокіну, клінічного типу інфекційного процесу і періоду спостереження. Ловастатин достовірно прискорював кінетику зниження Тх2-специфічних цитокінів та ІЛ-8 в цервікальних змивах від жінок, що дозволяє рекомендувати його для профілактики хронізації запалення і розвитку незворотних ускладнень у репродуктивному тракті жінок, інфікованих *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*.

Ключові слова: хламідіоз, мікоплазмоз, цитокіновий профіль генітального тракту, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-8, імунопатогенез, ловастатин.

Стаття надійшла 25.11.2016 р.

EFFECT OF STATINS ON THE POST ERADICATION KINETICS OF TH2-SPECIFIC CYTOKINES AND IL-8 IN CERVICAL SWABS

Anfilova M. R.

The article presents the results of a study of the kinetics of post eradication changes T-x2-specific cytokines (IL-6, IL-10) and chemokines - IL-8 in women with urogenital infections caused by *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, in depending on the clinical type of infection and the impact on it of complex treatment with lovastatin. Kinetics post eradication reduce Th2-specific cytokine, IL-8 and depends on the type cytokine, clinical type of infection and the period of observation. Lovastatin significantly accelerated reduction kinetics of Th2-specific cytokines and IL-8 in cervical swabs in women that can be recommended for the prevention of chronic inflammation and the development of irreversible complications in the reproductive tract of women infected *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*.

Key words: chlamydiosis, mycoplasmosis, cytokine profile of the genital tract, IL-6, IL-10, IL-8, immunopathogenesis, lovastatin.

Рецензент Ліхачов В.К.

УДК 616.127-018-092:577.112.85:616.12-008.46-036-056.257

П. П. Бідаля

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

ВПЛИВ ВМІСТУ ЛІПОПРОТЕЇНІВ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ МІОКАРДА ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ З НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ

Досліджено вплив вмісту холестерину ліпопротеїнів високої (ХС-ЛПВЩ) та низької щільності (ХС-ЛПНЩ) на структурно-функціональні зміни міокарда при хронічній серцевій недостатності (ХСН) з надлишковою масою тіла та ожирінням. Не встановлено достовірного впливу рівня ХС-ЛПВЩ на показники структурної перебудови серця. За низької концентрації ХС ЛПНЩ відбувається більш значна дилатація всіх камер серця та гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ). Хворі з нормальними значеннями ХС ЛПНЩ посідають проміжне місце за важкістю структурних змін серця. Високий вміст ХС ЛПНЩ супроводжується найменшою дилатацією камер серця та ГЛШ. Не спостерігалось залежності показників функціонального стану міокарда від рівня ліпопротеїнів.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, структурно-функціональні зміни міокарда, зайва вага, вміст ліпопротеїнів.

Робота є фрагментом НДР «Дослідження клініко-патогенетичних особливостей ІХС у пацієнтів з різними варіантами перебігу, ускладненнями та супутніми патологічними станами, удосконалення методів діагностики та оптимізація лікування», № держреєстрації 0109U003983.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) асоціюється зі структурними, функціональними, запальними та метаболічними порушеннями, які посилюються при прогресуванні захворювання [5]. В останні роки багато досліджень були присвячені вивченню впливу ліпідів на перебіг, проноз та наслідки ХСН [4, 9]. Встановлено, що низький вміст компонентів жирового метаболізму в умовах ХСН є прогностично несприятливим [7]. Високі значення загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів низької (ХС-ЛПНЩ) високої щільності (ХС-ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ) при ХСН, навпаки, характеризувались кращим перебігом захворювання та виживаністю хворих [3]. Отримані дані зумовили необхідність перегляду тактики ведення пацієнтів з ХСН, та поставили під сумнів доцільність початку ліпідзнижучої терапії у хворих з клінічно маніфестною формою захворювання [10]. На сьогодні є обмеженою кількість робіт, в яких вивчались залежність структурних та функціональних змін міокарда від рівня ліпідів у хворих на ХСН [6, 8]. Попередніми власними дослідженнями було продемонстровано важчі структурно-функціональні зміни серця при нижчих концентраціях ЗХС та ТГ у хворих на ХСН з надлишковою масою тіла та ожирінням [1, 2].

Враховуючи подальше поширення ХСН, надлишкової маси тіла та ожиріння, дискутабельність поглядів стосовно впливу різних рівнів ліпопротеїнів на перебіг, прогноз і