

УДК 618.1-022:579.882.11-085.849.19-036.8-078.33

## Качественный и количественный состав провоспалительных цитокинов в вагинальном секрете женщин с урогенитальным трихомониазом

О.А. Гизингер, О.И. Летяева, И.И. Долгушин

Челябинская государственная медицинская академия, Россия

## Qualitative and quantitative composition of the pro-inflammatory cytokines in the vaginal secretions of women with urogenital trichomoniasis

O.A. Gizinger, O.I. Letyaeva, I.I. Dolgushin

Chelyabinsk Medical Academy State, Russia

### Аннотация

Проведено исследование цитокинового профиля вагинального секрета у женщин с трихомониазом. Выявлен дисбаланс системы провоспалительных цитокинов у женщин трихомониазом.

### Ключевые слова

Цитокиновый профиль, трихомониаз, вагинальный секрет.

### Summary

The investigation of the cytokine profile of the vaginal secretions of women with trichomoniasis. Revealed an imbalance of pro-inflammatory cytokines in women with trichomoniasis.

### Keywords

Cytokine profile, trichomoniasis, vaginal secretions.

**Актуальность.** Трихомониаз является одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путём в мире. Ежегодное количество случаев этого заболевания оценивается примерно в 170 млн [1]. Являясь внеклеточными паразитами, трихомонады могут участвовать в инициации и, возможно, реализации клеточного иммунного ответа с включением каскада цитокин-опосредованных реакций. Характер воспаления, исход взаимодействия между патогенном и механизмами противомикробной защиты хозяина в значительной мере зависят от спектра и уровня продуцируемых цитокинов [2-5], которые оказывают плейотропные биологические эффекты на различные типы клеток, главным образом, участвуя в формировании и регуляции защитных реакций благодаря приобретённой ими способности распозна-

вать маркеры активированного эндотелия [6,7]. Таким образом, при трихомонадной инфекции создаются условия к синтезу провоспалительных цитокинов и возможности их появления в продуктах воспаления и развитии воспалительного процесса у больных мочеполовым трихомониазом.

**Целью исследования** явилось изучение особенностей цитокинового статуса вагинального секрета женщин репродуктивного возраста с мочеполовым трихомониазом.

### Материалы и методы

Под наблюдением находились 105 женщин с урогенитальным трихомониазом. Группу контроля составили 30 женщин без трихомонадной инфекции и гинекологической патологии. Возраст обследованных колебался от 20 до 34 лет,

и существенно не отличался от среднего возраста женщин здоровых женщин. Диагноз устанавливали на основании клинико-лабораторных данных с обязательным подтверждением наличия ДНК возбудителя в цервикальном канале методом ПЦР. В вагинальном секрете было исследовано содержание IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , RAIL1, TNF $\alpha$ , IL-8, IFN- $\gamma$ . Вагинальный секрет забирали стерильной градуированной стеклянной пипеткой в силиконовые пробирки. Пробирки центрифугировали 10 мин. при 800 g, супернатант отбирали в стерильные пробирки типа Эппендорф и замораживали при -20<sup>0</sup> С. Для определения цитокинов были использованы соответствующие тест-системы ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург). Цифровой материал обрабатывался методом вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ «StatisticaforWindows».

### Результаты и обсуждение

Содержание IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  в вагинальном секрете у больных с мочеполовым трихомониазом было достоверно повышено (таблица 1).

Из приведённых в таблице значений видно, что у больных с мочеполовым трихомониазом наблюдается повышенный уровень провоспалительных цитокинов IL-1 $\alpha$  (3,11 $\pm$ 0,03 пг/мл), IL-1 $\beta$  (2,79 $\pm$ 0,43 пг/мл), по сравнению с показателями женщин без инфекции (IL-1 $\alpha$  - 2,19 $\pm$ 0,09 пг/мл; IL-1 $\beta$  - 2,79 $\pm$ 0,43 пг/мл;  $p < 0,005$ ). По нашему мнению, повышенное по сравнению с контрольными значениями, содержание вышеуказанных цитокинов может быть связано с характером воспалительного процесса, который у большинства обследованных женщин был острым (81,9  $\pm$  0,9 % от общего числа наблюдений). У больных с гнойными пенистыми выделениями с характерным запахом, содер-

жание IL-1 $\alpha$  составило- 3,22 $\pm$ 0,05 пг/мл и IL-1 $\beta$ - 2,80 $\pm$ 0,39 пг/мл, со слизистыми выделениями уровень IL-1 $\alpha$  - 3,10  $\pm$  0,05 пг/мл, IL-1 $\beta$ - 2,55 $\pm$ 0,13 пг/мл. Следовательно, у больных с выраженными признаками воспаления наблюдалось увеличение уровней IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$  в вагинальном секрете. Являясь продуктами активированных моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, Т-хелперов первого порядка, фибробластов и эндотелиальных клеток, изученные цитокины обеспечивают развитие воспалительного ответа, и от их количества, возможно, зависит характер выделений у больных [1,6,7]. Содержание RAIL-1 было повышено по сравнению с показателями контрольной группы. Колебания уровня RAIL-1 составили 0,73 $\pm$ 0,11 нг/мл сравнению со здоровыми женщинами, у которых уровень RAIL-1 колебался в пределах 5,5 $\pm$ 0,15 пг/мл. По-видимому, увеличение содержания RAIL-1 при повышенном уровне IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  в цервикальном секрете является свидетельством нарушения баланса между цитокинами семейства IL-1 в вагинальном секрете при трихомонадной инфекции. В ходе исследования нами установлено существенное повышение уровня IL-8 у инфицированных женщин. Уровень этого полипептида в вагинальном секрете инфицированных *Trichomonos vaginalis* женщин составил 8,5 $\pm$ 1,10 пг/мл и был достоверно повышен по сравнению с показателями контрольной группы (4,5 $\pm$ 0,11 пг/мл,  $p < 0,005$ ). Это, по нашему мнению, подчёркивает особую роль IL-8 в патогенезе мочеполового трихомониаза. Вероятно, именно этот интерлейкин, усиливает миграцию нейтрофилов в вагинальный секрет. В процессе исследования зафиксировано, что при трихомониазе происходит достоверное снижение уровня IFN- $\gamma$  у всех инфицированных женщин по сравнению с группой контроля. Среднее значение

**Таблица 1. Уровни провоспалительных цитокинов в вагинальном секрете женщин с трихомониазом**

Показатели	Здоровые (n=30)	Женщины с мочеполовым трихомониазом (n=25)
IL-1 $\alpha$ , пг/мл	2,19 $\pm$ 0,09	3,1 $\pm$ 0,03*
IL-1 $\beta$ , пг/мл	1,63 $\pm$ 0,63	2,8 $\pm$ 0,43*
RAIL-1, пг/мл	0,55 $\pm$ 0,15	0,73 $\pm$ 0,11*
IL-8, пг/мл	4,5 $\pm$ 1,1	8,5 $\pm$ 1,10*
TNF- $\alpha$ , пг/мл	2,02 $\pm$ 0,04	2,98 $\pm$ 0,07*
IFN- $\gamma$ , пг/мл	0,2 $\pm$ 0,003	0,012 $\pm$ 0,001*

Примечание: приведены лишь достоверные различия между сравниваемыми группами.\*- достоверность по отношению к группе здоровых женщин

IFN- $\gamma$  в группах сравнения составило  $0,12 \pm 0,001$  пг/мл, в группе контроля  $0,2 \pm 0,003$  пг/мл. Течение и исход трихомонадной инфекции, эффективность её лечения во многом зависят от состояния местного иммунитета. Пролиферация иммунокомпетентных клеток - необходимый этап любого иммунного ответа. Нормальный пролиферативный ответ определяет прежде всего продукция TNF- $\alpha$  -важнейшего цитокина первой фазы иммунного ответа, служащего индуктором Т- и В-клеточного иммунитета. Этот цитокин оказывает сходное IL-1 действие, что выражается в низкой регуляции генома внеклеточных патогенов, каковыми являются трихомонады [2,3,7]. Следовательно, исследование этого цитокина особенно важно для более полного понимания иммунных механизмов при мочеполовом трихомониазе. Иммунологическое исследование пациенток с мочеполовым трихомониазом выявило значительное увеличение спонтанного выброса TNF- $\alpha$ . У инфицированных женщин содержание исследуемого полипептида колебалось в пределах  $2,47 \pm 0,23$  нг/мл; В группе контроля показатели TNF- $\alpha$  были  $2,02 \pm 0,04$  нг/мл. Учитывая, что TNF- $\alpha$  продуцируется моноцитами, макрофагами и Th1-лимфоцитами, повышение его уровня у

инфицированных женщин, очевидно, свидетельствует о повышении активизации клеточно-опосредованных иммунных реакций, дисфункция которых часто встречается у больных с урогенитальным трихомониазом [6,7]. Приведенные в таблице данные, иллюстрирующие повышение уровня TNF- $\alpha$ , могут свидетельствовать также о нарушениях клеточного и гуморального звеньев местного иммунитета репродуктивной системы женщин, инфицированных трихомонадами и указывать на усиление резервных механизмов поддержания гомеостаза.

### Выводы

1. В вагинальном секрете женщин с мочеполовым трихомониазом отмечено повышение уровня IL-8, RAIL-1, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , и снижение содержания IFN- $\gamma$  по сравнению с показателями здоровых женщин.
2. Провоспалительные цитокины IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  отражают состояние местного иммунитета и интенсивность воспалительных реакций урогенитального тракта при инфицировании трихомонадами. При этом отмечены более высокие концентрации IL-1 $\beta$ , что может служить маркером местного воспалительного ответа при трихомонадной инфекции.

### Литература

1. Симбирцев, А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. Цитокины и воспаление;2004; 3;2;16-22.
2. Atkinson Y.H., Marasco W.A., Lopez A.F., et al., Recombinant human tumor necrosis factor-alpha. Regulation of N-formylmethionylleucylphenylalanine receptor affinity and function on human neutrophils J Clin Invest;2008; 81;3; 759-65.
3. Creasey A.A., Doyle L.V., Reynolds T. et al., Biological effects of recombinant human tumor necrosis factor and its novel muteins on tumor and normal cell lines Cancer Res.;2007; 47;1; 145-49.
4. Creasey A.A., Doyle L.V., Reynolds T. et al., Biological effects of recombinant human tumor necrosis factor and its

novel muteins on tumor and normal cell lines Cancer Res.;2007; 47;1; 145-49.

5. Malyak M., Smith M.F Jr., Abel A.A., et al., The differential production of three forms of IL-1 receptor antagonist by human neutrophils and monocytes J. Immunol;2008;161;2004-10.
6. Ковальчук, Л.В., Соболев Б.Н., Ганковская Л.Н. и др., Анализ молекулярного взаимодействия в системе ИЛ-1 $\pm$ -ИЛ-RA- ИЛ II Иммунология; 2001;1;6-10.
7. Кетлинский, С.А., Калинина Н.М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета Иммунология; 2005;3;30-44.

### Сведения об авторах:

профессор кафедры микробиологии с.н.с. НИИ иммунологии ГБОУ ВПО ЧелГМА Минздравсоцразвития РФ д.б.н. Гизингер Оксана Анатольевна, OGizinger@gmail.com 8 9048110562

Поступила 12.09.2012 г.