

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ЭЯКУЛЯТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ БАКТЕРИАЛЬНОМ ПРОСТАТИТЕ

Галимова Э.Ф.¹, Булыгин К.В.², Хайбуллина З.Г.¹, Галимов Ш.Н.¹

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа, Россия,

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский
университет» Минздрава России (Сеченовский университет),
г. Москва, Россия.

Аннотация. Определены количественные уровни цитокинов в семенной плазме пациентов с хроническим бактериальным простатитом и сопутствующим бесплодием с целью их оценки как потенциальных маркеров прогноза и эффективности лечения. Обнаружено значительное повышение концентрации IFN- γ и IL-18 на фоне статистически значимой убыли IL-1 β , TGF- β , SDF-1 α и IL-7. Наиболее информативным предиктором снижения фертильности при воспалении предстательной железы представляется дисбаланс IL-18 и TGF- β как ключевых регуляторов иммунного статуса репродуктивной системы.

Ключевые слова: хронический бактериальный простатит, бесплодие, цитокины, семенная плазма.

THE CYTOKINE PROFILE OF SEMEN IN CHRONIC BACTERIAL PROSTATITIS

Galimova E.F.¹, Bulygin K.V.², Khaibullina Z.G.¹, Galimov Sh.N.¹

¹Bashkir state medical university, Ufa, Russia,

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Annotation. The quantitative levels of cytokines in the seminal plasma of patients with chronic bacterial prostatitis and concomitant infertility were determined in order to evaluate them as potential markers of prognosis and treatment effectiveness. A significant increase in the concentration of IFN- γ and IL-18 against a statistically significant decrease in IL-1 β , TGF- β , SDF-1 α and IL-7 was found. The most informative predictor of fertility reduction in prostate inflammation is the imbalance of IL-18 and TGF- β as the key regulators of the immune status of the reproductive system.

Key words: chronic bacterial prostatitis, infertility, cytokines, seminal plasma.

Хронический простатит является распространенным заболеванием с тенденцией к постепенному увеличению [1]. Около 30% взрослых мужчин страдает хроническим бактериальным простатитом (ХБП), которому сопутствуют рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей [19]. При частоте от 6% до 10% инфекции и вызванные ими воспалительные реакции в мужских половых путях относятся к основным причинам мужского бесплодия [2, 6]. Одним из признаков репродуктивной патологии является патоспермия, и существует мнение, что снижение фертильности и ухудшение качества спермы могут быть результатом инфицирования предстательной железы [14]. Показано, что патогенные бактерии, лейкоциты, цитокины и активные формы кислорода (АФК) выступают в качестве пусковых механизмов повреждения сперматозоидов [4].

Современные исследования по патогенезу простатита фокусируются на иммунологических событиях в предстательной железе [12]. Независимо от первичного стимула, иммунный ответ при простатите начинается с активации иммунной системы инфекционными или неинфекционными стимулами, а воспалительные процессы действуют как сенсоры и эффекторы этих стимулов. Образующиеся при этом супрамолекулярные структуры, известные как инфламмосомы, активируют цистеиновую протеазу каспазу-1, которая обеспечивает протеолитическую активацию провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18. Ключевая роль в развитии урологической патологии принадлежит инфламмосоме NLRP3, которая рассматривается как перспективная молекулярная мишень терапевтических стратегий ограничения гиперпродукции IL-18 и функционально близких пептидов [7].

Повышенный уровень цитокинов в секрете простаты и эякуляте – частая находка при простатите. По данным литературы, надежным предиктором воспаления предстательной железы является ИЛ-8 спермоплазмы (sIL-8) [14]. Кроме того, имеются свидетельства участия sIL-8 в воспалении не только простаты, но и других органов мужского полового тракта, в частности, семенных пузырьков и эпидидимиса, но не яичек. Подробный обзор роли различных биомаркеров представлен в работе [8].

Акцент в этом сообщении был сделан на анализе пациентов с различными вариантами хронического простатита без уточнения их репродуктивного статуса. Поскольку спектр биологического действия цитокинов включает прямое участие в регуляции сперматогенеза [13, 16], представляло интерес детальное исследование цитокинового статуса мужчин с простатитом и сопутствующим бесплодием.

Обследовано 82 бесплодных пациента клиник вспомогательных репродуктивных технологий, группу сравнения составили 29 мужчин фертильного возраста, имеющих от 1 до 3 здоровых детей. Анализ эякулята проводили в соответствии с протоколом ВОЗ (2010). Образцы семенной плазмы отбирали после полного разжижения эякулята и центрифугировали при 300 g в течение 20 минут. Все мужчины были проинформированы о цели исследования и согласились на обработку образцов спермы. Содержание цитокинов, хемокинов и факторов роста находили иммуноферментным методом с помощью стандартных тест-систем в соответствии с прилагаемыми инструкциями производителя.

Результаты исследования приведены в таблице.

Таблица

Содержание некоторых цитокинов в спермоплазме
обследованных мужчин (пг/мл, $M \pm m$)

Показатель	Группа	
	Контроль	Простатит
IL-1 β	4,27 $\pm$ 0,44	1,46 $\pm$ 0,34*
IL-2	5,72 $\pm$ 0,51	5,23 $\pm$ 0,48
IL-4	14,4 $\pm$ 0,88	3,5 $\pm$ 0,33*
IL-5	59,2 $\pm$ 6,0	61,3 $\pm$ 8,3
IL-6	7,73 $\pm$ 1,18	9,65 $\pm$ 1,14
IL-7	1823 $\pm$ 181	1220 $\pm$ 142*
IL-8	1428 $\pm$ 129	1602 $\pm$ 225
IL-10	3,82 $\pm$ 0,33	4,29 $\pm$ 0,52
IL-11	86,1 $\pm$ 7,9	76,1 $\pm$ 8,3
IL-13	5,16 $\pm$ 0,52	4,2 $\pm$ 0,69
IL-17	7,29 $\pm$ 0,82	8,32 $\pm$ 1,14
IL-18	22,1 $\pm$ 3,5	132,7 $\pm$ 11,2*
TNF α	1,67 $\pm$ 0,21	1,83 $\pm$ 0,22
SDF-1 α	5917 $\pm$ 253	3275 $\pm$ 152*
TGF- β	86118 $\pm$ 6724	21036 $\pm$ 3489*
IFN- γ	1,21 $\pm$ 0,32	9,38 $\pm$ 0,61*

* $p < 0,05$ по сравнению с фертильными донорами.

Содержание всех анализов в семенной плазме здоровых мужчин находилось в диапазоне, сопоставимом с данными других авторов [11, 16]. Характерными признаками фертильной спермы явились высокие уровни TGF- β , SDF-1 α , IL-8 и IL-7 (медианы > 1000 пг/мл). Другие цитокины были обнаружены в низкой концентрации (медианы < 100 пг/мл).

У бесплодных больных выявлены статистически значимые различия в уровнях различных цитокинов в семенной плазме по сравнению с группой здоровых мужчин.

Так, обнаружено существенное увеличение IFN- γ и IL-18. Эти цитокины, особенно IFN- γ , в норме присутствуют в эякуляте в очень низких концентрациях. Интерферон гамма как секрет активированных Т-клеток и натуральных киллеров способен оказывать токсическое воздействие на функцию сперматозоидов. Экспрессия IFN- γ может быть индуцирована IL-18, который продуцируется макрофагами и является важнейшим медиатором противоопухолевого иммунитета [8]. Повышенная активность IL-18 характерна и для неинфекционного простатита [12].

Аномально высокие уровни некоторых цитокинов, как спутники персистирующей инфекции/воспаления в мужских половых путях, могут инициировать процессы перекисного окисления и негативно повлиять на оплодотворяющую способность сперматозоидов. Многие авторы предполагают, что измерение содержания IL-18, IFN- γ и/или IL-8 в семенной плазме может быть чувствительным предиктором инфекции/воспаления в мужском репродуктивном тракте и сигналом к началу противовоспалительного лечения [8, 15].

Другой особенностью цитокинового зеркала семенной плазмы обследованных явилось снижение уровней IL-1 β , TGF- β , SDF-1 α и IL-7, ключевых регуляторов межклеточных взаимодействий и иммунных процессов в репродуктивной системе [3, 18]. Содержание этих биологически активных соединений, например, IL-1 β , тесно связано с мужской фертильностью. Отклонение от оптимального уровня этого и других перечисленных цитокинов отражает состояние иммунитета и/или наличие инфекции.

В мужской половой системе такие цитокины как IL-1 и IL-6 могут секретироваться не только соматическими, но и половыми клетками. Поэтому они действуют не только на соматические клетки, но и на герминативные клетки как аутокринно, так и паракринно. Цитокины выделяются также различными иммунокомпетентными клетками, присутствующими в половых путях, которые могут быть основным источником этих факторов, продуцируемых в ответ на инородные антигены, патогены, а также при воспалительных состояниях [10].

Яички являются иммунопривилегированным органом из-за выраженной толерантности к секретируемым во время полового созревания аутоантигенам зародышевых клеток. Толерантность яичек детерминирована совместным функционированием комплекса андрогенов, интерлейкинов, хемокинов, факторов роста и тестикулярных макрофагов [20]. Установленный в настоящем исследовании выраженный дефицит TGF- β ,

IL-7 и SDF-1 α свидетельствует о нарушении иммунного гомеостаза в гонадах.

Представляется важным, что в наибольшей степени в спермоплазме снижался уровень TGF- β , который в норме регулирует различные клеточные процессы, в том числе функцию клеток Лейдига и Сертоли, развитие яичек и гаметогенез, а в сочетании с TNF α индуцирует апоптоз сперматозоидов. Найденное нами резкое угнетение секреции TGF- β при бесплодии на фоне хронического бактериального простатита указывает на важную патогенетическую роль этого цитокина в генезе репродуктивных расстройств и является основанием для более широкого использования этого теста для диагностики и прогнозирования фертилизационного потенциала.

В последнее время появились сообщения, в которых подчеркивается ограниченная ценность рутинного анализа эякулята для верификации оплодотворяющей способности мужчин [9, 18]. Определение концентрации цитокинов по-прежнему не является обычной практикой. Для ответа на вопрос о будущем новых биомаркеров, таких как цитокины семенной плазмы, требуется выполнение контролируемых проспективных исследований с большим количеством пациентов в различных клиниках, широким спектром анализируемых параметров спермы, включая родственные цитокинам соединения, с обязательной оценкой вероятности зачатия и исхода беременности [5, 13].

В целом нами продемонстрированы значительные изменения в микропаттерне цитокинов пациентов с идиопатическим бесплодием. На основании полученных результатов мы предлагаем дополнить спектр лабораторных исследований при бесплодии определением в семенной плазме IL-1 β , IL-18, IL-7, TGF- β 1, IFN- γ и SDF-1 α для уточнения их реальной диагностической значимости в клинической практике.

Список литературы

1. Божедомов В.А. Хронический простатит: новая парадигма лечения // Урология - 2016. - №3. - С. 78-90.
2. Галимов Ш.Н., Галимова Э.Ф. Вымирающий пол - иллюзия или реальность? // Управление здравоохранением - 2005. - №1-2. - С. 35-41.
3. Галимов Ш.Н., Галимова Э.Ф., Павлов В.Н. Цитокиновый спектр сыворотки крови и спермоплазмы при идиопатическом бесплодии // Пермский мед. журн. - 2012. - №6. - С. 58-63.
4. Галимова Э.Ф., Фархутдинов Р.Р., Галимов Ш.Н., Гизатуллин Т.Р. Влияние экстремальных факторов на мужскую репродуктивную систему // Пробл. репрод. - 2010. - №4. - С. 60-65.

5. Галимова С.Ш., Мочалов К.С. Содержание грелина в сыворотке крови и эякуляте при идиопатическом бесплодии // Вестник РГМУ - 2015. - №2. - С. 329-330.
6. Павлов В.Н., Галимова Э.Ф., Ахмадуллина Г.Х., Галимов Ш.Н. Медико-биологические, социальные и культурно-образовательные аспекты охраны мужского здоровья // Профилактическая и клиническая медицина - 2014. - №2. - С. 5-13.
7. Abderrazak A., Syrovets T., Couchie D., El Hadri K., Friguet B., Simmet T., Rouis M. NLRP3 inflammasome: From a danger signal sensor to a regulatory node of oxidative stress and inflammatory diseases // Redox Biology. – 2015. – Vol.4. - P. 296-307.
8. Bardan R., Dumache R., Dema A., Cumpanas A., Bucuras V. The role of prostatic inflammation biomarkers in the diagnosis of prostate diseases // Clinical Biochemistry. – 2014. – Vol.47. - №10–11. – P. 909-915.
9. Björndahl L., Barratt C., Mortimer D., Jouannet P. How to count sperm properly: checklist for acceptability of studies based on human semen analysis // Human Reproduction. – 2016. – Vol.31. №2. - P. 227–232.
10. Fijak M., Pilatz A., Hedger M., Nicolas N., Bhushan S., Michel V., Tung K., Schuppe H., Meinhardt A. Infectious, inflammatory and 'autoimmune' male factor infertility: how do rodent models inform clinical practice? // Hum. Reprod. Update. – 2018. – Vol.24. №4. – P. 416-441.
11. Havrylyuk A., Chopyak V., Boyko Y., Kril I., Kurpysz M. Cytokines in the blood and semen of infertile patients // Cent. Eur. J. Immunol. – 2015. – Vol.40. №3. – P. 337–344.
12. Ho D. Prostate inflammation: A brief review // Urological Sci. – 2017. - Vol.28. №3. - P. 113-118.
13. Johnson M., Dasgupta T., Gopichandran N., Field S., Orsi N. A Bayesian view of murine seminal cytokine networks // PLoS One. – 2017. – Vol.12. №11. - P. 0188897.
14. Lotti F., Maggi M. Interleukin 8 and the male genital tract // J. Reprod. Immunol. – 2013. – Vol.100. №1. – P. 54-65.
15. Matalliotakis I., Cakmak H., Fragouli Y. Increased IL-18 levels in seminal plasma of infertile man with genital tract infections // Am. J. Reprod. Immunol. – 2006. – Vol.55. – P. 428–433.
16. Politch J., Tucker L., Bowman F., Anderson D. Concentrations and significance of cytokines and other immunologic factors in semen of healthy fertile men // Hum. Reprod. - 2007. - Vol.22. №11. - P. 2928-2935.
17. Ruzs A., Pilatz A., Wagenlehner F., Linn T., Diemer T., Schuppe H. Influence of urogenital infections and inflammation on semen quality and male fertility // World J. Urol. – 2012. – Vol.30. - P. 23–30.

18. Samanta L., Parida R., Dias T., Agarwal A. The enigmatic seminal plasma: a proteomics insight from ejaculation to fertilization // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2018. – Vol.16. – P. 41.

19. Schuppe H., Pilatz A., Hossain H. Diemer T., Wagenlehner F., Weidner W. Urogenital Infection as a Risk Factor for Male Infertility // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2017. – Vol.114, №19. – P. 339–346.

20. Zhao S., Zhu W., Xue S., Han D. Testicular defense systems: immune privilege and innate immunity // *Cell. Mol. Immunol.* – 2014. – Vol.11. №5. – P. 428–437.

© Галимова Э.Ф., Булыгин К.В., Хайбуллина З.Г., Галимов Ш.Н., 2018.