

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.65 - 002:577.175.14:616.69 - 008.3
© Коллектив авторов, 2020

Ш.Н. Галимов¹, Э.Ф. Галимова¹, К.С. Мочалов¹,
Д.А. Еникеев¹, Ю.Л. Борцова¹, Э.М. Муратов¹, К.Ш. Галимов²
**ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ БАКТЕРИАЛЬНОМ ПРОСТАТИТЕ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет»

Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва

Аннотация. Гиперактивация цитокинов – весьма характерный признак при простатите.

Цель исследования: оценка содержания цитокинов в эякуляте мужчин, страдающих хроническим бактериальным простатитом и сопутствующим бесплодием, для выяснения их роли в качестве предикторов репродуктивной патологии.

Материал и методы. В исследование были включены 82 мужчины, проходившие лечение в клиниках вспомогательных репродуктивных технологий. В качестве контрольной группы выступали 29 пациентов в репродуктивном возрасте. Исследование образцов пациентов с нарушениями репродуктивной функции показало наличие достоверных отличий в сравнении с образцами группы фертильных пациентов.

Результаты. Было установлено значительное увеличение содержания IL-18 и IFN-γ. В то же время содержание IL-1β, IL-7, SDF-1α, TGF-β снижалось. Нарушения в регуляции TGF-β и IL-18 являются наиболее прогностическими показателями при воспалительных процессах мужского полового тракта для оценки статуса репродуктивной системы.

Выводы. Полученные данные создают основания для включения анализа цитокинов в клиническую практику для оценки репродуктивной системы в первую очередь при нарушениях, вызванных воспалительными и иммунопатологическими процессами.

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

Sh.N.Galimov, E.F. Galimova, K.S. Mochalov,
D.A. Enikeev, Yu.L. Bortsova, E.M. Muratov, K.Sh. Galimov
**FEATURES OF IMMUNOLOGICAL INDICATORS
IN CHRONIC BACTERIAL PROSTITIS**

Abstract. Hyperactivation of cytokines is a very characteristic symptom in prostatitis.

Purpose of the study. The article assesses the content of cytokines in the ejaculate of men suffering from chronic bacterial prostatitis and concomitant infertility to determine their role as predictors of reproductive pathology.

Material and methods. The survey included 82 men treated in clinics to restore reproductive function. The control group consisted of 29 patients of reproductive age. A significant increase in the content of IL-18 and IFN-γ was found. At the same time, the content of IL-1β, IL-7, SDF-1α, TGF-β decreased. The study of samples of patients with impaired reproductive function showed the presence of significant differences in comparison with samples of the group of fertile patients.

Results. Violations in the regulation of TGF-β and IL-18 are the most prognostic indicators in inflammatory processes of the male genital tract in assessment of the reproductive system status.

Conclusions. The results create the basis for the inclusion of cytokine analysis in clinical practice to evaluate the reproductive system, primarily in cases of disorders caused by inflammatory and immunopathological processes.

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

Одним из распространенных заболеваний в урологии является хронический простатит [1]. Число новых случаев заболеваемости простатитом неуклонно растет [2]. У 30% взрослых мужчин встречается хронический бактериальный простатит (ХБП), который часто сопровождается рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей. Инфекционные воспалительные процессы выступают одним из ведущих факторов мужского бесплодия [3,7]. Деструктивные изменения фертильной активности содержат в себе явления патоспермии. Есть основания полагать, что снижение репродуктивности может быть напрямую вызвано инфекционными процессами в предстательной железе [15]. Ряд инфекционных агентов, а также медиаторы вос-

паления и активные формы кислорода могут снижать качество спермы, инициировать деструкцию сперматозоидов [5].

В последние годы в фокусе исследования причин развития простатита находятся различные звенья системы иммунитета [13]. Инфекционные и неинфекционные агенты запускают каскад клеточно-гуморальных реакций при простатите, а воспалительные процессы ускоряют и интенсифицируют ответ иммунной системы. Генерация чрезвычайно активных инфламмасом приводит к реакциям, катализируемым цистеиновой протеазой каспазой-1, образованию провоспалительных цитокинов IL-1β и IL-18. Наибольшее значение в патогенезе простатита имеет молекула NLRP3, которая в некоторых подходах вы-

ступает как таргетная мишень для снижения образования IL-18 при противовоспалительной терапии [8].

Гиперактивация цитокинов – достаточно характерный признак при простатите. ИЛ-8, определяемый в спермоплазме (sIL-8), может выступать в качестве важного диагностического показателя наличия воспаления [15]. Роль sIL-8 отмечена для различных компонентов половой системы: яичек, эпидидимиса, семенных пузырьков. Детальное освещение предикторов воспаления приведено в исследовании [9].

Основной акцент в настоящей статье сделан на исследовании пациентов, имеющих разный характер течения хронического простатита. Репродуктивный статус при этом не принимался во внимание. Данные о том, что цитокины играют важную роль в качестве регуляторов процессов сперматогенеза [14] позволяют направить исследование на выяснение характера цитокинового профиля у мужчин, страдающих простатитом при наличии бесплодия.

В обследование были включены 82 мужчины, проходившие лечение в клиниках вспомогательных репродуктивных технологий. В качестве контрольной группы выступали 29 пациентов в репродуктивном возрасте. Пациенты имели детей. Исследование биологического материала – семенной жидкости было проведено по стандартным протоколам ВОЗ (2010). Пробы эякулята были использованы после разжижения и подверглись центрифугированию (300 g). Все пациенты проходили процедуру информированного согласия на проводимые исследования. Уровень цитокинов регистрировался методом иммуноферментного анализа с применением тест-наборов. Результаты исследования приведены в таблице.

Таблица

Содержание отдельных цитокинов
в семенной плазме (пг/мл, M±m)

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

* p<0,05 в сравнении со здоровыми донорами.

Уровень цитокинов в исследуемых образцах здоровых мужчин характеризовался значениями, приводимыми в литературных данных [12]. Существенная особенность спермы репродуктивных лиц заключалась в наличии повышенного содержания IL-7, IL-8, SDF-1α и TGF-β (медианы>1000 пг/мл). Низкие значения были характерны для других цитокинов (медианы<100 пг/мл). Исследование образцов пациентов с нарушениями репродуктивной функции показало наличие достоверных отличий в сравнении с образцами группы фертильных пациентов.

Так, было установлено значительное увеличение содержания IL-18 и IFN-γ. При нормальных условиях содержание этих цитокинов в плазме имеет невысокие значения, в первую очередь IFN-γ. Являясь продуктом иммунокомпетентных клеток, IFN-γ может вызывать токсические эффекты в сперматозоидах. Образующийся в макрофагах IL-18 может обуславливать выработку IFN-γ. Эти звенья клеточно-гуморальных взаимодействий опосредствуют развитие противоопухолевого иммунного ответа [9]. Увеличение уровней IL-18 часто наблюдается и при простатитах неинфекционного генеза [13].

Сверхвысокое содержание отдельных цитокинов, сопровождающее инфекционные процессы мужского полового тракта, приводит к дальнейшей активации патогенетических звеньев, в первую очередь к реакциям липидной пероксидации, негативно воздействующим на функциональную активность сперматозоидов и репродуктивную систему. В ряде литературных источников имеются указания на то, что уровни цитокинов могут выступать в качестве прогностических показателей воспалительных и инфекционных процессов половой системы и начала незамедлительной терапии [9].

Среди обнаруженных изменений цитокиновой системы у пациентов также обнаруживается понижение SDF-1α, TGF-β, IL-1β и IL-7. Данные цитокины включены в важнейшие процессы клеточных регуляций и иммуноопосредованных реакций фертильных функций [4]. Например, IL-1β непосредственно участвует в контроле репродуктивной системы. Рассогласование баланса цитокиновой сети может свидетельствовать о наличии ряда патологий, в первую очередь инфекционных и воспалительных процессов.

За секрецию IL-1 и IL-6 в репродуктивной системе у мужчин ответственны не только половые, но и соматические клетки. Регуляция осуществляется как аутокринным, так и

паракринным путем. Действие различных патогенных факторов и инфекционных агентов приводит к индукции иммунокомпетентных клеток, расположенных в половом тракте [11].

Высокая толерантность яичек к антигенам, вырабатываемым во время полового созревания, обусловила статус иммунопривилегированного органа. Ряд выделяемых интерлейкинов, факторов роста, хемокинов и других медиаторов клеточного ответа лежит в основе иммунотолерантности. Пониженное содержание TGF- β , IL-7 и SDF-1 α , которое было выявлено в данном исследовании, дает основание для предположения о деструктивных процессах репродуктивной активности, опосредованной факторами иммунитета. Существенное обстоятельство заключается и в том, что наиболее выраженный характер снижения наблюдался для TGF- β – важного регулятора различных клеточноопосредованных реакций, в том числе и происходящих в клетках Сертоли и Лейдига. Обнаруженное снижение содержания TGF- β при нарушении репродуктивных функций, развивающихся при хроническом бактериальном простатите, свидетельствует о важном значении этого цитокина в формировании дисфункций фертильности и может выступать в качестве их предиктора.

В последних исследованиях получены результаты, указывающие на ограниченность возможностей стандартных методик анализа

спермоплазмы для оценки потенциала фертильности [10]. Вместе с тем, по-прежнему измерение содержания цитокинов еще не нашло широкого применения. Для того, чтобы оценить в полной мере перспективность оценки содержания цитокинов в эякуляте, необходимо проведение на большой выборке детальных исследований, включающих изучение и других показателей спермы с последующим наблюдением последствий и прогнозированием процесса зачатия и беременности [6,14].

Таким образом, нами были проведены исследования цитокинового статуса мужчин с нарушениями фертильной функции при хроническом бактериальном простатите. Полученные данные создают основания для включения анализа цитокинов в клиническую практику для оценки репродуктивной системы, в первую очередь, при нарушениях, вызванных воспалительными и иммунопатологическими процессами.

Работа заняла призовое место в конкурсе научно-исследовательских работ, проводимом в рамках проекта № 20-015-20013 организации Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты иммунологии, генетики и инфектологии», получившей поддержку ФГБУ «Российский фонд фундаментальных исследований» (РФФИ). Исследование выполнено при поддержке РФФИ № 19-115-00008.

Сведения об авторах статьи:

Галимов Шамиль Нариманович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: sngalim@mail.ru.

Галимова Эльмира Фанисовна – д.м.н., ведущий научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: efgalimova@mail.ru.

Мочалов Константин Сергеевич – к.б.н., заведующий центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: kostja.mochalov@yandex.ru.

Еникеев Дамир Ахметович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Борцова Юлия Львовна – к.б.н., научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: juliabaim@yandex.ru.

Муратов Эмиль Марселевич – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Галимов Камил Шамильевич – студент лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России. Адрес: г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4. E-mail: kamil9819@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бактериальный простатит: эпидемиология и этиология / М.И. Коган [и др.] // Урология. – 2018. – № 6. – С. 144-149.
2. Божедомов, В.А. Хронический простатит: новая парадигма лечения / В.А. Божедомов // Урология. – 2016. – №3. – С. 78-90.
3. Галимов Ш.Н. Лечение мужского бесплодия: новый взгляд на старую проблему / Ш.Н. Галимов, Р.М. Мухамедзянов, Д.С. Громенко, Э.Ф. Галимова // Мужское здоровье и долголетие: материалы 2-го Российского научного форума. – М., 2004. – С. 33-34.
4. Галимов, Ш.Н. Цитокиновый спектр сыворотки крови и спермоплазмы при идиопатическом бесплодии / Ш.Н. Галимов, Э.Ф. Галимова, В.Н. Павлов // Пермский мед. журн. – 2012. – №6. – С.58-63.
5. Галимов, С.Ш. Содержание грелина в сыворотке крови и эякуляте при идиопатическом бесплодии / С.Ш. Галимова, К.С. Мочалов // Вестник РГМУ. – 2015. – №2. – С. 329-330.
6. Молекулярные и метаболические аспекты мужского бесплодия / В.Н. Павлов [и др.] // Вестник урологии. – 2016. – № 2. – С. 40-59.
7. NLRP3 inflammasome: From a danger signal sensor to a regulatory node of oxidative stress and inflammatory diseases / A. Abderrazak [et al.] // Redox Biology. – 2015. – Vol.4. – P.296-307.
8. The role of prostatic inflammation biomarkers in the diagnosis of prostate diseases / R. Bardan [et al.] // Clinical Biochemistry. – 2014. – Vol.47. – №10-11. – P.909-915.
9. How to count sperm properly: checklist for acceptability of studies based on human semen analysis / L. Björndahl [et al.] // Human Reproduction. – 2016. – Vol.31. №2. – P.227-232.
10. Infectious, inflammatory and 'autoimmune' male factor infertility: how do rodent models inform clinical practice? / M. Fijak [et al.] // Hum. Reprod. Update. – 2018. – Vol.24. №4. – P.416-441.

11. Cytokines in the blood and semen of infertile patients / A. Havrylyuk [et al.] // Cent. Eur. J. Immunol. – 2015. – Vol.40. №3. – P.337-344.
12. Ho, D. Prostate inflammation: A brief review / D. Ho // Urological Sci. – 2017. – Vol.28. №3. – P.113-118.
13. Bayesian view of murine seminal cytokine networks / M. Johnson [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol.12. №11. – P.0188897.
14. Lotti, F. Interleukin 8 and the male genital tract / F., Lotti, M. Maggi // J. Reprod. Immunol. – 2013. – Vol.100. №1. – P.54-65.
15. Matalliotakis, I. Increased IL-18 levels in seminal plasma of infertile man with genital tract infections / I. Matalliotakis, H. Cakmak, Y. Fragouli // Am. J. Reprod. Immunol. – 2006. – Vol.55. – P.428-433.

REFERENCES

1. Bacterial prostatitis: epidemiology and etiology / Kogan M.I. [et al.] // Urology. – 2018. – №. 6. – P.144-149.
2. Bozhedomov, V.A. Chronic prostatitis: a new paradigm of treatment / V.A. Bozhedomov // Urology - 2016. – №. 3. – P. 78-90.
3. Galimov, Sh.N. Treatment of male infertility: a new look at an old problem / Sh.N. Galimov, R.M. Mukhamedzyanov, D.S. Gromenko, E.F. Galimova // Men's Health and Longevity: Materials of the 2nd Russian Scientific Forum. – M., 2004. – P. 33-34.
4. Galimov, Sh.N. Blood serum and spermoplasm cytokine spectrum in idiopathic sterility / Sh.N. Galimov, E.F. Galimova, V.N. Pavlov // Perm Medical Journal. – 2012. – №. 6. – P. 58-63.
5. Galimova, S.Sh. The content of ghrelin in blood serum and ejaculate in idiopathic infertility / S.Sh. Galimova, K.S. Mochalov // Bulletin of the RSMU – 2015. – №. 2. – P. 329-330.
6. Molecular and metabolic aspects of male infertility / V.N. Pavlov [et al.] // Bulletin of Urology. – 2016. – №. 2. – P. 40-59.
7. NLRP3 inflammasome: From a danger signal sensor to a regulatory node of oxidative stress and inflammatory diseases / A. Abderrazak [et al.] // Redox Biology. – 2015. – Vol.4. – P. 296-307.
8. The role of prostatic inflammation biomarkers in the diagnosis of prostate diseases / R. Bardan [et al.] // Clinical Biochemistry. – 2014. – Vol.47. – №10-11. – P. 909-915.
9. How to count sperm properly: checklist for acceptability of studies based on human semen analysis / L. Björndahl [et al.] // Human Reproduction. – 2016. – Vol.31. №2. – P. 227-232.
10. Infectious, inflammatory and 'autoimmune' male factor infertility: how do rodent models inform clinical practice? / M. Fijak [et al.] // Hum. Reprod. Update. – 2018. – Vol.24. №4. – P. 416-441.
11. Cytokines in the blood and semen of infertile patients / A. Havrylyuk [et al.] // Cent. Eur. J. Immunol. – 2015. – Vol.40. №3. – P. 337-344.
12. Ho, D. Prostate inflammation: A brief review / D. Ho // Urological Sci. – 2017. – Vol.28. №3. – P. 113-118.
13. Bayesian view of murine seminal cytokine networks / M. Johnson [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol.12. №11. – P. 0188897.
14. Lotti, F. Interleukin 8 and the male genital tract / F., Lotti, M. Maggi // J. Reprod. Immunol. – 2013. – Vol.100. №1. – P. 54-65.
15. Matalliotakis, I. Increased IL-18 levels in seminal plasma of infertile man with genital tract infections / I. Matalliotakis, H. Cakmak, Y. Fragouli // Am. J. Reprod. Immunol. – 2006. – Vol.55. – P. 428-433.

УДК 616.61-089.87: 616-008-616.61-007.21.

© Коллектив авторов, 2020

И.С. Шорманов, М.М. Ворчалов, М.В. Косенко,
А.С. Соловьев, Н.С. Шорманова, А.Н. Чирков, И.А. Чирков
**ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ
РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПАЦИЕНТОВ,
ПЕРЕНЕСШИХ РАДИКАЛЬНУЮ НЕФРЭКТОМИЮ**
*ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Ярославль*

Цель исследования: улучшение результатов радикальной нефрэктомии путем фармакологической коррекции нарушений адаптационной реактивности организма и единственной почки в раннем послеоперационном периоде.

Материал и методы: были обследованы две группы пациентов по 45 человек, перенесших нефрэктомию. Пациенты одной из групп в течение 14 суток послеоперационного периода дополнительно получали курсовое введение синтетического адаптогена Селанк.

Результаты: нефрэктомия является мощным стрессовым фактором, приводящим к дисбалансу биогенных стрессовых аминов, психо-эмоциональным и вегетативно-сосудистым нарушениям, что сопровождается выраженным нарушением фильтрационной способности единственной почки. Дополнительное курсовое введение Селанка в течение 14 суток оказало достоверно более эффективное и приводило к восстановлению адаптационной способности организма, что сопровождалось менее выраженными нарушениями фильтрационной способности единственной почки.

Заключение: Селанк продемонстрировал достоверный антистрессовый, адаптогенный, анксиолитический, вегетативно-стабилизирующий и нефропротективный эффекты, что позволяет рекомендовать его для фармакологической коррекции дезадаптационного стресса и поддержания функций единственной почки после нефрэктомии.

Ключевые слова: нефрэктомия, адаптационная реактивность, дезадаптационный стресс, единственная почка, адаптогены, фармакотерапия.

I.S. Shormanov, M.M. Vorchalov, M.V. Kosenko,
A.S. Solovyev, N.S. Shormanova, A.N. Chirkov, I.A. Chirkov
**FEATURES OF PHARMACOLOGICAL SUPPORT IN THE EARLY
POSTOPERATIVE PERIOD FOR PATIENTS AFTER RADICAL NEPHRECTOMY**

Objective: to improve the results of radical nephrectomy by pharmacological correction of violations of adaptation reactivity of the organism, and the only kidney in the early postoperative period.

Material and Methods: Two groups of 45 patients after nephrectomy were examined. Patients of one group received an additional course of synthetic adaptogen Selank within 14 days of the postoperative period.

Results: nephrectomy is a powerful stress factor leading to an imbalance of nutrient stress amines, psycho-emotional and vegetative-vascular disorders accompanied by severe violation of the filtration capacity of a single kidney. Additional course of Selank