

# Иммунные предикторы осложнений урогенитальной хламидийной инфекции, приводящих к нарушениям репродуктивной функции

К.И. Плахова, Н.В. Фриго, М.Р. Рахматулина, С.В. Ротанов, Р.Ф. Хайруллин

Immune predictors of complications of the urogenital chlamydial infection leading to infertility

K.I. PLANOVA, N.V. FRIGO, M.R. RAHMATULINA, S.V. ROTANOV, R.F. HAYRULLIN

об авторах:

К.И. Плахова — к.м.н., старший научный сотрудник отдела ИППП ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

Н.В. Фриго — д.м.н., заместитель директора по научно-образовательной работе ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

М.Р. Рахматулина — д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела ИППП ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

С.В. Ротанов — д.м.н., доцент, главный научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

Р.Ф. Хайруллин — к.х.н., научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

**Цель.** Выявление иммунных предикторов развития осложнений урогенитальной хламидийной инфекции (УГХИ) у женщин и последующего нарушения репродуктивной функции (бесплодия) вследствие перенесенной инфекции.

**Материал и методы.** Обследовано 80 женщин: 40 больных УГХИ (20 — с УГХИ нижних отделов урогенитального тракта и 20 — с УГХИ органов малого таза), 20 пациенток с вторичным (трубным) бесплодием с перенесенной УГХИ в анамнезе и 20 клинически здоровых женщин. С использованием мультиплексной технологии xMAP в крови и цервикальном секрете пациенток проведено качественное и количественное изучение спектра цитокинов (IL-2, -4, -6, -8, -10, INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  и GM-CSF).

**Результаты.** В ходе исследования был определен спектр цитокинов, изменение концентраций которых может влиять на исход УГХИ и развитие осложнений, приводящих к нарушениям репродуктивной функции у женщин: это провоспалительные цитокины TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-2, а также противовоспалительный цитокин IL-10.

**Ключевые слова:** **C. trachomatis, урогенитальная хламидийная инфекция, осложнения хламидийной инфекции, бесплодие, цитокины, ИФА, xMAP.**

**Goal:** determination of immune predictors of the development of complications of the urogenital chlamydial infection (UGCI) in women and further disorder of the reproductive function (infertility) due to the past infection.

**Materials and methods.** 80 women have been examined: 40 patients with UGCI (20 — with UGCI of lower sections of the urogenital tract and 20 — with pelvic UGCI), 20 patients with secondary (tubal) infertility with the previous UGCI in the anamnesis and 20 clinically healthy women. The qualitative and quantitative study of the spectrum of cytokines (IL-2, -4, -6, -8, -10, INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  and GM-CSF) with the use of the xMAP multiplex technology in blood and the cervical secretion.

**Results.** The research has determined the spectrum of cytokines with a change in their concentration having an effect on the outcome of UGCI and the development of complications causing disorders of the reproductive function in women: these are TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-2 inflammatory cytokines as well as the IL-10 inflammatory cytokine.

**Key words:** **C. trachomatis, urogenital chlamydial infection, complications of the chlamydial infection, infertility, cytokines, IFA, xMAP.**

■ Одной из важнейших проблем нарушения репродуктивного здоровья женщины является бесплодие. Наиболее часто встречается трубно-перитонеальная форма бесплодия, основная роль в развитии которой отводится воспалительным заболеваниям органов малого таза (ВЗОМТ), вызванным в первую очередь инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП). Урогенитальная хламидийная инфекция (УГХИ) — наиболее частая ИППП, приводящая к развитию трубно-перитонеального бесплодия. Известно, что *C. trachomatis* способна оказывать как прямое повреждающее действие на органы репродуктивной системы, обладая тропизмом к цилиндрическому эпителию, так и опосредованное, запуская сложные иммунные механизмы, связанные с распознаванием, презентацией антигенов, дифференцировкой Т-лимфоцитов, продукцией белка теплового шока, функционированием системы цитокинов [1—3].

В последние годы активно изучается роль возбудителей ИППП (*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. pallidum*) как агентов, способных вызывать и регулировать продукцию различных цитокинов, медиаторов межклеточного взаимодействия и запускать иммунные реакции макроорганизма, приводящие в некоторых случаях к развитию чрезмерной воспалительной реакции и фиброза. С другой стороны, степень выраженности иммунного ответа зависит от индивидуальных особенностей иммунной системы человека, которые могут менять исход заболевания, способствуя выздоровлению или развитию осложнений.

Показано, что содержание цитокинов в различных биологических жидкостях человека может быть связано с разными патологическими состояниями. Так, в фолликулярной жидкости выявляется повышенная концентрация интерлейкина (IL)-8 при перенесенной инфекции урогенитального тракта, а также при трубно-перитонеальном бесплодии и IL-6, -10, -18 у пациенток с идиопатическим бесплодием. Показано, что воспалительный процесс в маточных трубах в присутствии фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) в конечном итоге может приводить к фиброзу [4], в то же время TNF- $\alpha$  может приводить к ограничению роста *C. trachomatis* в инфицированных эпителиальных клетках [5]. Известно, что повышенная выработка интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) способствует персистенции хламидийной инфекции в организме за счет ингибирования репликации ретикулярных телец хламидии [6].

Считается, что на исход хламидийной инфекции, заканчивающейся полным выздоровлением или развитием осложнений, влияет баланс между уровнем продукции IFN- $\gamma$  и IL-10 [7—10]. Хронизация воспаления сопровождается изменением цитокинового фона, определяющего силу и направленность действия лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов, а медиаторами подострого и хронического воспаления служат IL-6.

**Целью** настоящего исследования явился поиск иммунных предикторов развития осложнений УГХИ и нарушений репродуктивной функции у женщин на основании изучения экспрессии молекул межклеточного взаимодействия — цитокинов.

### Материал и методы

Обследовано 80 пациенток репродуктивного возраста (20—40 лет) с хламидийной инфекцией нижних отделов урогенитального тракта (1-я группа,  $n = 20$ ) и органов малого таза (2-я группа,  $n = 20$ ) до начала антибактериальной терапии. Контрольную группу (4-ю) составили пациентки с вторичным (трубным) бесплодием, у которых имелись анамнестические указания на перенесенную хламидийную инфекцию, после ряда эпизодов которой у пациенток наступало вторичное бесплодие (3-я группа,  $n = 20$ ). В качестве группы контроля обследованы и женщины без клинических и лабораторных признаков инфекции (группа здоровых женщин, обратившихся для профилактического обследования на ИППП,  $n = 20$ ).

Биологическими субстратами для изучения содержания цитокинов служили образцы сыворотки крови и цервикального секрета.

Образцы венозной крови получали стандартным способом в пробирки-вакутейнеры; после центрифугирования аликвоты, содержавшие по 0,2 мкл образцов сыворотки крови, замораживали и сохраняли при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$ .

Образцы цервикального секрета обследуемых женщин получали путем пропитывания им стандартных силиконовых пористых тампонов треугольной формы, которые также сохраняли до начала исследования в пробирках типа эппендорф при  $-80^{\circ}\text{C}$ .

С применением технологии xMAP на анализаторе BioPlex 200 в 80 образцах сыворотки крови и цервикального секрета изучали содержание интерлейкинов IL-2, -4, -6, -8, -10, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  и GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор). Использованы наборы реагентов PRO HU CYTO 8-PLEX (cat. № M50000007a), BioPlex Human Serum Diluent Kit (cat. № 171305000), BioPlex Calibration Kit (cat. № 171203060) и BioPlex Cytokine Reagent Kit (cat. № 171304000) фирмы Bio-Rad (США—Франция).

Полученные данные подвергнуты статистической обработке с применением пакета программ StatisticaforWindows 6,1 (Statsoft Inc., США) и программного обеспечения MS Excel (Microsoft). Описательная статистика количественных признаков экспериментальных исследований (определение экспрессии цитокинов в крови и цервикальном секрете) представлена средними величинами и ошибкой среднего (в формате  $M \pm m$ ). Сравнение несвязанных групп по количественным признакам проводили с использованием критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

#### Результаты изучения экспрессии цитокинов в группах обследованных пациенток

Уровень цитокинов в крови обследованных колебался в широких диапазонах: IL-2 от 0 до 608,82 пг/мл, IL-4 от 0 до 1,42 пг/мл, IL-6 от 0 до 63,88 пг/мл, IL-8 от 0,32 до 375,00 пг/мл, IL-10 от 0 до 1723,73 пг/мл, INF- $\gamma$  от 0 до 19,37 пг/мл, TNF- $\alpha$  от 0 до 65,91 пг/мл, GM-CSF от 0 до 32,64 пг/мл и TGF- $\beta$  1 от 873,0 до 10755,0 пг/мл.

В цервикальном секрете содержание IL-4 определялось на минимальном уровне, остальные цитокины преимущественно в концентрациях 1,0—10,0 пг/мл и более 10 пг/мл. Показатели экспрессии в цервикальном секрете IL-6, IL-8 и INF- $\gamma$  были значительно (в сотни раз) выше, чем в крови, во всех группах обследованных женщин (см. таблицу).

Как следует из таблицы, средний уровень экспрессии большинства цитокинов в крови пациенток с УГХИ нижних отделов урогенитального тракта (1-я группа) сопоставим с таковым в группе контроля (4-я группа).

Исключение составили цитокины IL-2 и -10, уровень экспрессии которых в крови больных УГХИ нижних отделов урогенитального тракта был достоверно выше в сравнении со здоровыми ( $p < 0,05$ ).

У пациенток 2-й (УГХИ органов малого таза) и 3-й групп (женщины с вторичным трубным бесплодием) установлены статистически значимо более высокие по сравнению с группой контроля показатели средних концентраций IL-2, -6, -10 и INF- $\gamma$  (по разным показателям  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ). У пациенток 3-й группы, кроме того, достоверно более высокой в сравнении с группой контроля была концентрация IL-8 ( $p < 0,05$ ). Значимых отличий в концентрации других цитокинов (GM-CSF и IL-4) у больных УГХИ и пациенток 2-й и 3-й групп в сравнении с группой контроля установлено не было.

В целях выявления возможных иммунологических предикторов (по уровню экспрессии цитокинов) развития осложнений УГХИ, которые могут приводить к развитию трубного бесплодия, был проведен анализ со-

**ТАБЛИЦА**

**Средние показатели (пг/мл;  $M \pm m$ ) уровней экспрессии цитокинов и других белковых молекул в крови и цервикальном (ц.) секрете обследованных женщин ( $n = 80$ )**

Цитокин	Источник	1-я группа (УГХИ нижнего отдела урогенитального тракта)	2-я группа (УГХИ органов малого таза)	3-я группа (вторичное бесплодие)	4-я группа (здоровые)
Провоспалительные цитокины					
IL-2	кровь	2,17 $\pm$ 0,91*	4,87 $\pm$ 2,04*^	9,19 $\pm$ 2,77**	0,03 $\pm$ 0,02
	ц. секрет	2,75 $\pm$ 0,49	5,06 $\pm$ 0,99*^	5,09 $\pm$ 0,70*	2,68 $\pm$ 0,33
IL-6	кровь	0,70 $\pm$ 0,14	0,97 $\pm$ 0,19*	3,31 $\pm$ 1,36*	0,51 $\pm$ 0,08
	ц. секрет	336,17 $\pm$ 44,54**	235,71 $\pm$ 62,78	346,86 $\pm$ 66,53*	154,16 $\pm$ 44,85
IL-8	кровь	5,05 $\pm$ 1,16	8,14 $\pm$ 1,81	12,91 $\pm$ 3,08*	5,6 $\pm$ 0,99
	ц. секрет	2184,24 $\pm$ 479,81	1828,43 $\pm$ 318,16	2082,02 $\pm$ 343,81	1997,50 $\pm$ 352,28
INF- $\gamma$	кровь	0,00 $\pm$ 0,00	13,0 $\pm$ 3,60*^	25,17 $\pm$ 6,52*	2,52 $\pm$ 1,78
	ц. секрет	39,25 $\pm$ 11,03*	16,06 $\pm$ 2,17^	10,26 $\pm$ 2,17	13,50 $\pm$ 2,33
GM-CSF	кровь	0,70 $\pm$ 0,41	1,00 $\pm$ 0,59	2,5 $\pm$ 1,71	1,10 $\pm$ 0,42
	ц. секрет	8,29 $\pm$ 1,56	8,85 $\pm$ 1,32	2,59 $\pm$ 0,40*^^	10,79 $\pm$ 1,86
TNF- $\alpha$	кровь	0,73 $\pm$ 0,03	5,80 $\pm$ 2,49*^	10,0 $\pm$ 4,16*	0,43 $\pm$ 0,24
	ц. секрет	35,09 $\pm$ 12,74*	32,52 $\pm$ 13,26*	7,57 $\pm$ 2,12	6,13 $\pm$ 1,28
Противовоспалительные цитокины					
IL-4	кровь	0,06 $\pm$ 0,03	0,11 $\pm$ 0,07	0,18 $\pm$ 0,07	0,08 $\pm$ 0,03
	ц. секрет	0,12 $\pm$ 0,2	0,16 $\pm$ 0,03	0,14 $\pm$ 0,02	0,17 $\pm$ 0,03
IL-10	кровь	0,75 $\pm$ 0,06*	3,32 $\pm$ 1,26*^	4,79 $\pm$ 1,86*	0,08 $\pm$ 0,04
	ц. секрет	3,75 $\pm$ 1,16	2,40 $\pm$ 0,60	1,87 $\pm$ 0,48	2,10 $\pm$ 0,53

Примечание. Достоверность различий между группой больных и здоровых: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; достоверность различий между 1-й и 2-й группой: ^  $p_3 < 0,05$ ; между 2-й и 3-й группой: ^^  $p < 0,05$ .

держания цитокинов в 1-й и 2-й группах по сравнению с 2-й и 3-й группами.

При сравнении уровня экспрессии цитокинов в крови пациенток 1-й и 2-й групп установлено, что концентрация цитокинов IL-2, -10, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  значимо ( $p < 0,05$ ) выше у пациенток с хламидийной инфекцией органов малого таза в сравнении с пациентками с неосложненной УГХИ нижних отделов урогенитального тракта. Выявленные различия позволяют рассматривать данные цитокины в качестве иммунологических предикторов развития осложнений УГХИ, сопровождающихся поражением органов малого таза у женщин. При этом (с учетом значений ошибки средней величины) пограничной концентрации цитокинов в крови, свидетельствующих о возможности развития осложнений УГХИ, приводящих к нарушениям репродуктивной функции, следует считать: для IL-2 — концентрацию выше 2,83 пг/мл; для IFN- $\gamma$  — выше 9,4 пг/мл; для TNF- $\alpha$  — выше 3,31 пг/мл; для противовоспалительного цитокина IL-10 — выше 2,06 пг/мл.

Следует отметить, что при сопоставлении уровней экспрессии цитокинов в крови женщин с УГХИ малого таза и пациенток с вторичным трубным бесплодием достоверных отличий в содержании цитокинов — предикторов развития осложненного течения УГХИ (IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  и IL-10) установлено не было, хотя концентрация данных цитокинов в крови женщин с трубным бесплодием была в целом выше, чем у женщин с УГХИ органов малого таза.

Таким образом, полученные данные позволили выявить в крови иммунные маркеры, уровень которых сходным образом повышался у пациенток с хламидийной инфекцией органов малого таза и женщин с вторичным (трубным) бесплодием, а также значимо отличается от аналогичных показателей у пациенток с неосложненной хламидийной инфекцией (нижних отделов урогенитального тракта) и группы контроля. Такими иммунными маркерами явились цитокины IL-2, -10, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ .

Следует отметить, что при отсутствии значимых различий концентрации IL-6 в крови пациенток 1-й и 2-й групп было установлено достоверное повышение концентрации данного цитокина во 2-й и 3-й группах в сравнении со здоровыми женщинами ( $p < 0,05$ ); при этом уровень экспрессии данного цитокина в крови женщин с осложненным течением УГХИ и женщин с вторичным трубным бесплодием достоверно не отличался. Данное обстоятельство позволяет рассматривать увеличение концентрации IL-6 в крови в качестве дополнительного иммунного фактора риска развития осложнений УГХИ.

Показатели, полученные при исследовании цервикального секрета, имели несколько иные тенденции в сравнении с показателями крови, и если уровень экспрессии цитокинов IL-2, -4, -10, GM-CSF в цервикальном секрете был сопоставим с уровнем экспрес-

сии тех же цитокинов, определявшихся в крови, то уровень в цервикальном секрете таких цитокинов, как IL-6, -8, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  был значительно (в десятки, сотни и даже тысячи раз) выше, чем в крови во всех группах обследованных женщин.

В целом для пациенток с УГХИ нижних отделов урогенитального тракта (1-я группа) были характерными наиболее высокие концентрации цитокинов IL-6, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой контроля, что подтверждало важную роль этих цитокинов в развитии местной воспалительной реакции при развитии УГХИ.

В цервикальном секрете пациенток 2-й группы (УГХИ органов малого таза) был повышенным в сравнении с группой контроля уровень цитокинов IL-2 и TNF- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ).

У пациенток с вторичным трубным бесплодием значимо более высокие показатели в сравнении с группой контроля были установлены для IL-2 и IL-6 ( $p < 0,05$ ).

Сравнение показателей экспрессии цитокинов в цервикальном секрете у пациенток 1-й и 2-й групп позволило выявить достоверное повышение уровня IL-2 у больных с осложненным течением УГХИ (2-я группа) в сравнении с больными УГХИ нижних отделов урогенитального тракта (1-я группа:  $p < 0,05$ ); был также выявлен достоверно более низкий уровень IFN- $\gamma$  у пациенток 2-й группы в сравнении с пациентками 1-й группы. Достоверных отличий в концентрации данных цитокинов между пациентками 2-й и 3-й групп установлено не было, что позволило рассматривать данные показатели в качестве вероятных предикторов развития осложнений УГХИ, приводящих к нарушениям репродуктивной функции у женщин.

Таким образом, при исследовании цервикального секрета обследованных женщин были установлены иммунологические маркеры развития осложнений УГХИ у женщин: повышение концентрации IL-2 и снижение концентрации IFN- $\gamma$  в цервикальном секрете. При этом (с учетом значений ошибки средней величины) пограничной концентрацией цитокинов в цервикальном секрете, свидетельствующих о возможности развития осложнений УГХИ, приводящих в конечном итоге к нарушениям репродуктивной функции, следует считать: для IL-2 — концентрацию выше 4,07 пг/мл и концентрацию IFN- $\gamma$  — ниже 18,23 пг/мл.

#### **Сравнительная характеристика экспрессии цитокинов в крови и цервикальном секрете обследованных женщин**

При сравнении экспрессии ряда цитокинов в цервикальном секрете и крови выявлены различия у пациенток обследованных групп. При урогенитальной хламидийной инфекции (1-я и 2-я группы) концентрация большинства исследованных цитокинов в цервикальном секрете была более высокой по сравнению с концентрацией цитокинов в сыворотке крови (рис. 1).

Исключение составил IL-10, концентрация которого была несколько выше в сыворотке крови, чем в цервикальном секрете, среди пациенток с хламидийной инфекцией органов малого таза и пациенток с вторичным бесплодием.

В некоторых случаях показатели концентрации цитокинов значительно различаются в цервикальном секрете и в крови. Так, в сыворотке крови пациенток с хламидийной инфекцией нижних отделов урогенитального тракта (1-я группа) концентрация провоспалительного цитокина IFN- $\gamma$  была равна 0, в то время как в цервикальном секрете были получены наиболее высокие ее показатели у всех обследованных женщин (см. рис. 1).

По результатам, полученным у пациенток с хламидийной инфекцией нижних отделов урогенитального тракта, в цервикальном секрете цитокины, как правило, выявлялись в более высоких концентрациях по сравнению с сывороткой крови; при этом наибольшие различия средних концентраций цитокинов в цервикальном секрете и сыворотке крови были отмечены в результате исследования цитокинов IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ .

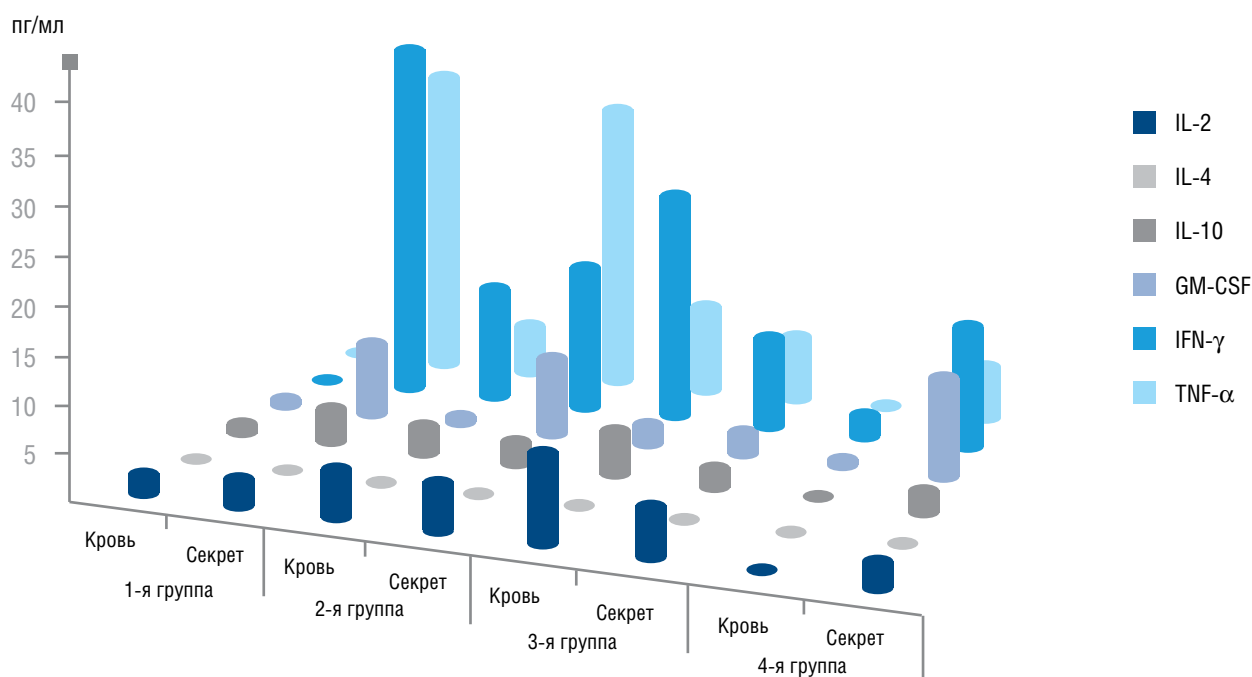
Высокий уровень экспрессии цитокинов в цервикальном секрете пациенток с хламидийной инфекцией нижних отделов урогенитального тракта может объясняться особенностями местной воспалительной реакции при хламидийной инфекции, пик которой на-

блюдается через 48 ч. после заражения. В этот период IL-1 стимулирует выработку цитокинов, также отмечается высокая активность TNF- $\alpha$  — сильного индуктора воспалительного процесса, который стимулирует выраженное воспаление в зоне выброса. В этот же период Т-хелперами секретируется IFN- $\gamma$ , который стимулирует увеличение количества моноцитов и макрофагов, разрушающих хламидии, а также увеличивает секрецию других цитокинов, в том числе IL-1.

В цервикальном секрете пациенток с хламидийной инфекцией органов малого таза установлен низкий уровень концентраций цитокинов в сравнении с уровнем, выявленным у пациенток с неосложненной УГХИ (IL-4, -6, -8, -10, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ ; исключение составляют GM-CSF и IL-2). Полученные данные могут быть обусловлены слабо выраженной местной иммунной реакцией (в цервикальном канале) при хламидийной инфекции органов малого таза.

У пациенток 3-й группы (вторичное трубное бесплодие) установлены более высокие концентрации IL-2, -4, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  в крови по сравнению с цервикальным секретом, что, скорее всего, может свидетельствовать об отсутствии активной местной воспалительной реакции ввиду отсутствия хламидийной инфекции у этих пациенток на момент обследования и развития системной иммунной реакции (рис. 1, 2).

На диаграммах (см. рис. 2) приведено изменение концентраций цитокинов в крови и цервикальном



**Рис. 1. Соотношение средних показателей концентраций цитокинов в крови и цервикальном секрете у обследованных женщин (n = 80)**

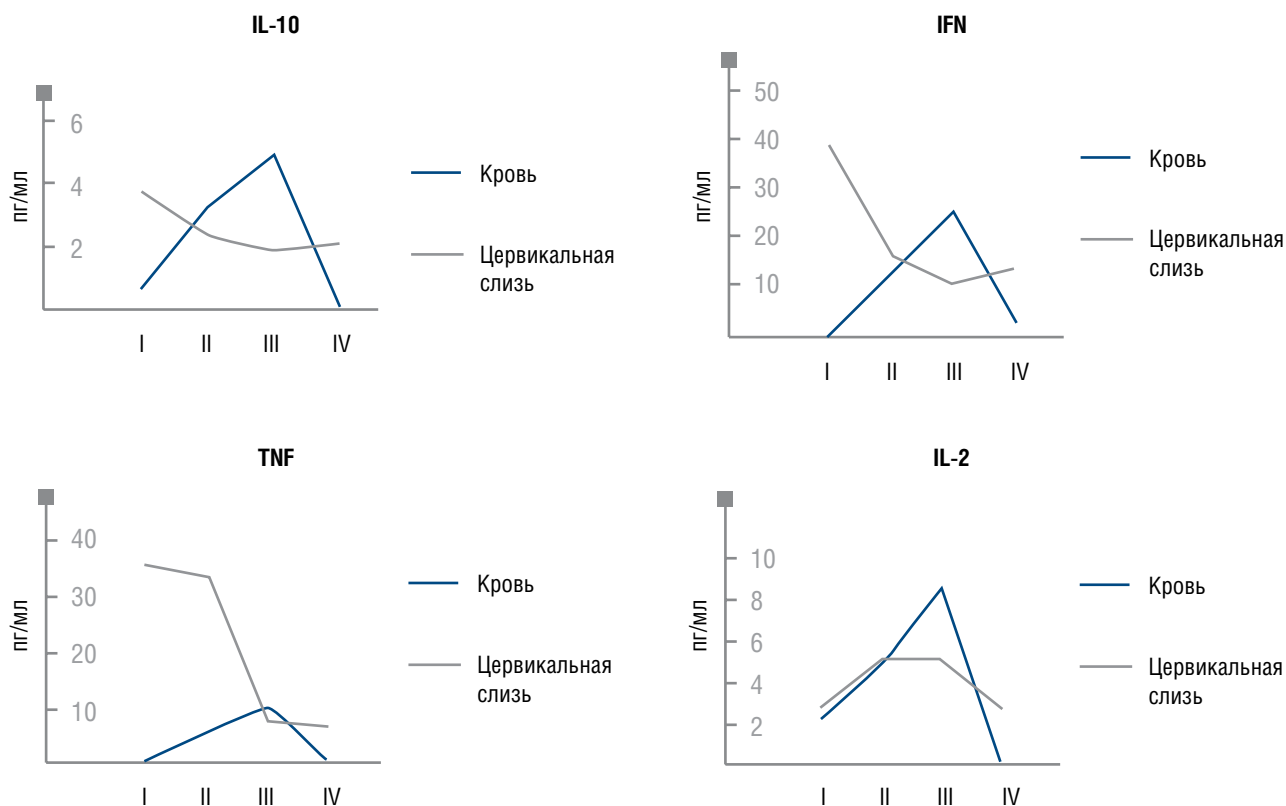


Рис. 2. Распределение концентрации цитокинов в крови и цервикальном секрете у пациенток разных групп

секрете в зависимости от группы обследованных женщин.

Бликие тенденции соотношения концентраций цитокинов в крови и цервикальном секрете (в цервикальном секрете выше) у пациенток 1-й группы и группы контроля могут свидетельствовать в пользу нормальной иммунной реакции у пациенток с хламидийной инфекцией нижних отделов урогенитального тракта.

Тенденция к изменению этого соотношения у пациенток с хламидийной инфекцией органов малого таза и обратное соотношение у пациенток с вторичным (трубным) бесплодием (в крови выше), может свидетельствовать не только об отсутствии местной иммунной реакции, но и о схожих особенностях иммунного ответа у пациенток 2-й и 3-й групп.

### Заключение

Таким образом, в результате проведенных исследований был выявлен спектр цитокинов, изменение концентраций которых может влиять на исход УГХИ и развитие осложнений, приводящих к нарушениям репродуктивной функции у женщин: это провоспалительные цитокины — TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, а также противовоспалительный цитокин IL-10.

Известно, что TNF- $\alpha$  — ключевой провоспалительный цитокин, имеющий широкий спектр био-

логических функций; оказывает иммуномодулирующее действие на многие типы иммунных клеток, служит хемоаттрактантом для нейтрофилов и стимулирует фагоцитоз у макрофагов, а также активирует клетки эндотелия. IFN- $\gamma$  оказывает сильное иммунорегуляторное действие и занимает одно из центральных мест в регуляции адаптивного иммунного ответа; известно, что выработка IFN- $\gamma$  приводит к подавлению роста *C. trachomatis* за счет индукции внутриклеточного фермента, разрушающего триптофан микроорганизма, приводя к нарушению синтеза клеточной стенки. IL-2 индуцирует Т-клеточный иммунитет, усиливает секрецию IFN- $\gamma$  Т-лимфоцитами. Определение IL-2 является наилучшим показателем активации Т-клеток. Противоспалительный цитокин IL-10 обладает иммуносупрессивным свойством, подавляет продукцию IFN- $\gamma$ , тормозит пролиферативный ответ Т-клеток, подавляет секрецию IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ . Повышение его уровня у больных с урогенитальной хламидийной инфекцией органов малого таза (в крови) может являться компенсаторной реакцией в ответ на усиление продукции провоспалительных цитокинов.

По результатам проведенных исследований, пограничной концентрацией цитокинов в крови, свидетельствующей о возможности развития осложнений УГХИ,



приводящих к нарушениям репродуктивной функции, следует считать: концентрацию IL-2 выше 2,83 пг/мл; IFN- $\gamma$  — выше 9,4 пг/мл; TNF- $\alpha$  — выше 3,31 пг/мл; IL-10 — выше 2,06 пг/мл.

Пограничной концентрацией цитокинов в цервикальном секрете, свидетельствующих о возможности развития осложнений УГХИ, приводящих в конечном итоге к нарушениям репродуктивной функции, следует считать концентрацию IL-2 выше 4,07 пг/мл и концентрацию IFN- $\gamma$  ниже 18,23 пг/мл.

В качестве дополнительного иммунного маркера осложненного течения УГХИ может рассматриваться повышение концентрации IL-6 в крови.

В результате проведенных исследований были выявлены особенности цитокинового профиля пациенток с урогенитальной хламидийной инфекцией органов малого таза и пациенток с вторичным (трубным) бесплодием и хламидийной инфекцией в анамнезе: уве-

личение концентрации цитокинов IL-2, IL-10, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  в сыворотке крови в сравнении с группой контроля; повышение концентрации IL-2 наряду со снижением концентрации IFN- $\gamma$  в цервикальном секрете. Выявленное снижение экспрессии IFN- $\gamma$  может свидетельствовать об угнетении местной иммунной реакции у пациенток с осложненным течением УГХИ и приводить к увеличению концентрации IL-2 в цервикальном секрете и крови, как индуктора Т-хелперов, усиливающего секрецию IFN- $\gamma$ .

Сходные особенности изменения цитокинового статуса пациенток с урогенитальной хламидийной инфекцией органов малого таза и пациенток с вторичным (трубным) бесплодием и хламидийной инфекцией в анамнезе могут свидетельствовать о важной роли медиаторов межклеточного взаимодействия — цитокинов — в развитии трубного бесплодия у пациенток с УГХИ органов малого таза. ■

## Литература

1. Malinverni R. The role of cytokines in chlamydial infections. *Curr Opin Infect Dis* 1996; 9: 150—155.
2. Zdrodowska-Stefanow B., Ostaszewska-Puchalska I., Pucilo K. The immunology of *Chlamydia trachomatis*. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* 2003; 51: 289—294.
3. Witkin S.S., Giraldo P., Linhares I. et al. Individual immunity and susceptibility to female genital tract infection. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 252—256.
4. Ramsey K.H., Sigar I.M., Schripsema J.H. et al. Expression of matrix metalloproteinases subsequent to urogenital *Chlamydia muridarum* infection of mice. *Infect Immun* 2005; 73(10): 6962—6973.
5. Dessus-Babus S., Darville T.L., Cuozzo F.P. et al. Differences in innate immune responses (in vitro) to HeLa cells infected with non-disseminating serovar E and disseminating serovar L2 of *Chlamydia trachomatis*. *Infect Immun* 2002; 70: 3234—3248.
6. Beatty W.L., Mornson R.P., Byrne G.I. Persistent *Chlamydiae* from Cell Culture to a Paradigm for Chlamydial Pathogenesis. *Microbiol Rev* 1994; 58: 686—699.
7. Arno J.N., Ricker V.A., Batteiger B.E. et al. Interferon- $\gamma$  in endocervical secretions of women infected with *Chlamydia trachomatis*. *J Infect Dis* 1990; 162: 1385—1389.
8. Gibson A.W., Edberg J.C., Wu J. et al. Novel single nucleotide polymorphisms in the distal IL-10 promoter affect IL-10 production and enhance the risk of systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2001; 166: 3915—3922.
9. Turner D.M., Williams D.M., Sankaran D. et al. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. *Eur J Immunogenet* 1997; 24: 1—8.
10. Kinnunen A.H., Surcel H-M., Lehtinen M. et al. HLA DQ alleles and interleukin-10 polymorphism associated with *Chlamydia trachomatis*-related tubal factor infertility: a case-control study. *Hum Reprod* 2002; 17(8): 2073—2078.