

ВЛИЯНИЕ ЦИТОКИНОВОЙ ТЕРАПИИ  
НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ  
ПОКАЗАТЕЛИ ЭЯКУЛЯТА У МУЖЧИН  
С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ  
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Проведена сравнительная иммунологическая оценка эффективности использования беталейкина, ронколейкина, циклоферона в комплексном лечении больных хроническими простатитами и простатовезикулитами, вызванными различными инфекциями, передаваемыми половым путем. На основании полученных результатов и литературных данных описаны иммунологические нарушения эякулята при данной патологии, проведен сравнительный анализ иммунологической эффективности использования беталейкина и ронколейкина в схемах комплексного лечения хронического простатита и простатовезикулита.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хронический простатит, беталейкин, ронколейкин, циклоферон.

*Имунопатология, аллергология, инфектология 2002, 1:47-53*

ROLE OF CYTOKINE THERAPY IN IMMUNE CHANGES OF EJACULATE IN MALE PATIENTS WITH INFLAMMATORY DISEASES OF REPRODUCTIVE SYSTEM

*O. R. Zyganshin*

*Chelyabinsk State Medical Academy, Chelabinsk, Russia*

Comparative immunological evaluation of the efficiency of betaleukin, roncoleukin and cycloferon in the complex treatment of patients with chronic prostatitis and prostavesiculitis caused by various and infections transmitted sexually has been done. On the basis of the obtained results and also literature review immunological impairment of ejaculation in these conditions has been described, a comparative analysis of immunologic efficiency of betaleukin and roncoleukin into the protocol of complex treatment of chronic protocol prostatitis and prostaveculitis have been developed.

**KEY WORDS:** chronic prostatitis, IL-2, betaleikin, ronkoleikin, cycloferon.

*Immunopathol., allergol., infectol. 2002, 1:47-53*

В настоящее время большое внимание исследователей уделено изучению иммунитета репродуктивного тракта мужчин в связи с высокой частотой воспалительных заболеваний мочеполовых органов (40-65%) [1,2,3]. В последнее время имеет место увеличение воспалительных заболеваний половых органов среди лиц молодого и среднего возраста, приводящая к снижению не только копулятивной, но и репродуктивной функции.

Сообщение половой сферы с внешней средой

делает весьма вероятным занос в нее возбудителей инфекции, что способствует возникновению воспалительных заболеваний.

Развитие данных заболеваний во многом определяется состоянием иммунной реактивности организма и, прежде всего, эффективностью локальной антимикробной защиты репродуктивного тракта [2—6]. На сегодняшний день накоплен достаточно большой материал по изучению системного иммунитета половой системы у мужчин. Сведений о местном иммунитете меньше и

часто носят дискуссионный характер [1,5]. Новые методические возможности, появившиеся в современной иммунологической лаборатории, позволяют уточнить и существенно дополнить представления об иммунопатологии половой системы у мужчин при воспалительных заболеваниях различной этиологии.

### Цель

Целью настоящего исследования являлось проведение сравнительной иммунологической оценки эффективности использования циклоферона, ронколейкина и беталейкина в комплексном лечении больных хроническими простатитами и простатовезикулитами, вызванными различными инфекциями, передаваемыми половым путем.

### Методы

Обследован 41 больной хроническим простатитом (ХП) и 38 больных простатовезикулитом с различной этиологией заболевания. Контрольную группу составили 20 здоровых мужчин. Возраст обследованных колебался от 20 до 45 лет, 85% были в возрасте 22-30 лет. Жалобы на слизистые выделения из уретры по утрам, рези при мочеиспускании, ноющие боли внизу живота и в промежности, снижение либидо предъявляли 80% больных основной группы. Давность заболевания у этих больных была в среднем 2-3 года.

Всем больным проводилось исследование отделяемого уретры с целью выявления инфекций, передаваемых половым путем.

CD-типирование лимфоцитов, выделенных из эякулята, проводили с помощью методики непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител (МКА) - к дифференцировочным антигенам лимфоцитов CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, CD25, CD95 (получены из НПК "Препарат", Н.Новгород).

Лизоцим определяли нефелометрическим методом по О.В. Бухарину (1971). В полистероловые планшеты вносили 0,04 мл фосфатного буфера, 0,01 мл семенной жидкости, 0,2 мл стандартизированной на спектрофотометре СФ-46 взвеси суточного микрококка. В контрольные лунки исследуемый материал не вносили, а заменяли фосфатным буфером. Смесь инкубиро-

вали 30 минут при температуре 37°C, после чего планшет встряхивали и измеряли оптическую плотность лунок на приборе «Мультискан-плюс» с помощью светофильтра с длиной волны 492 нм. Обсчет результатов производили с помощью калибровочной кривой, позволяющей по степени лизиса культуры живого микрококка судить о концентрации фермента в биологической жидкости в мкг/мл.

Концентрацию иммуноглобулинов в эякуляте определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини с использованием моноспецифической сыворотки против иммуноглобулина человека производства предприятия биологических и медицинских препаратов «БИОМЕД» им. И.И. Мечникова, Москва. Вычисляли величину концентрации иммуноглобулинов в единицах - г/л, с дальнейшим пересчетом мг иммунного белка на 1 мг общего белка.

Больные одной группы (27 мужчин) получали антибактериальную терапию с учетом выявленной генитальной инфекции, массаж предстательной железы, ферментотерапию и физиолечение. В качестве иммуностимулятора использовали ронколейкин в виде внутривенных инъекций по 500000 МЕ на 10,0 мл изотонического раствора медленно. Всего больные получали 2-3 инъекции с интервалом 2-3 дня. Пациентам другой группы (27 мужчин) назначали аналогичное лечение, но в качестве иммуностимулятора использовали беталейкин, который вводили в виде 5 подкожных инъекций в дозе 5 нг/кг массы тела на 1,0 мл изотонического раствора с интервалом 2 дня. Группой сравнения были пациенты (25 человек), в лечении которых использовали циклоферон; его вводили по общепринятым схемам лечения.

Статистическая обработка полученных результатов проведена на ПЭВМ IBM по программе Statgraf.

### Результаты и обсуждение

В данной работе проведено изучение содержания субпопуляционного состава лимфоцитов эякулята с помощью CD-типирования (таблица 1). Так, количество лимфоцитов в эякуляте у здоровых доноров было настолько низким, что не представлялось возможным провести типирование этих клеток.

**Примечание** к табл.1- 2: \* - достоверность разли-

Таблица 1

Содержание различных типов CD-лимфоцитов  
(%) в эякуляте у больных до и после лечения (M±m)

Показатели	Форма заболевания	Циклоферон		Ронколейкин		Беталейкин	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	2	3	4	6	7	9	10
CD3	Простатит	47,07±1,33 n=13	46,83±1,22 n=13	46,12±1,32 n=14	— n=14	44,94±1,38 n=14	— n=14
	Простатовезикулит	50,62±3,28 n=12	49,24±2,68 n=12	51,54±3,27 n=13	53,45±3,32 n=13	52,31±3,19 n=13	53,68±3,34 n=13
CD4	Простатит	36,62±1,22 n=13	34,36±1,14 n=13	35,96±1,24 n=14	— n=14	37,22±2,12 n=14	— n=14
	Простатовезикулит	37,82±2,15 n=12	35,82±1,43 n=12	38,01±2,22 n=13	41,64±2,24 n=13	37,74±2,17 n=13	42,35±2,68 n=13
CD8	Простатит	24,13±1,12 n=13	23,18±0,6 n=13	25,43±1,14 n=14	— n=14	26,74±1,14 n=14	— n=14
	Простатовезикулит	29,57±1,42 n=12	25,62±1,26 n=12	30,86±1,43 n=13	29,48±1,26 n=13	30,58±1,44 n=13	29,26±1,24 n=13
CD4/ CD8	Простатит	1,51±0,15 n=13	1,48±0,12 n=13	1,41±0,16 n=14	— n=14	1,41±0,16 n=14	— n=14
	Простатовезикулит	1,27±0,08 n=12	1,4±0,12 n=12	1,22±0,06 n=13	1,41±0,12 n=13	1,23±0,06 n=13	1,45±0,12 n=13
CD16	Простатит	18,06±1,17 n=13	19,02±1,22 n=13	17,6±1,19 n=14	— n=14	18,24±1,16 n=14	— n=14
	Простатовезикулит	21,94±2,22 n=12	19,46±1,36 n=12	22,13±2,29 n=13	20,94±2,14 n=13	22,35±2,31 n=13	21,48±2,14 n=13
CD20	Простатит	20,0±2,12 n=13	17,56±2,04 n=13	19,63±2,02 n=14	— n=14	18,82±2,03 n=14	— n=14
	Простатовезикулит	18,98±3,27 n=12	17,96±2,06 n=12	19,28±3,36 n=13	8,67±0,94 n=13 *. **	19,12±3,26 n=13	8,65±0,86 n=13 *. **
CD25	Простатит	17,93±1,56 n=13	14,38±1,13 n=13	15,63±1,55 n=14	— n=14	16,76±1,62 n=14	— n=14
	Простатовезикулит	15,84±3,13 n=12	14,84±1,14 n=12	15,49±3,08 n=13	18,24±3,14 n=13	14,94±3,01 n=13	17,82±3,18 n=13
CD95	Простатит	22,42±2,19 n=13	20,24±2,04 n=13	22,03±2,16 n=14	— n=14	20,96±2,18 n=14	— n=14
	Простатовезикулит	22,75±3,26 n=12	20,36±2,04 n=12	23,53±3,24 n=13	22,48±2,48 n=13	24,12±3,12 n=13	22,32±2,52 n=13

чий между группами до и после лечения;

\*\* - достоверность различий между показателями больных, леченных ронколейкином или беталейкином и циклофероном;

\*\*\* - достоверность различий между показателями больных, леченных беталейкином и ронколейкином;

Анализ показателей CD-типирования лимфоцитов эякулята выявил достоверное увеличение Т-лимфоцитов, натуральных киллеров и В-лимфоцитов, а также усиление экспрессии рецепторов для апоптоза и появление CD25<sup>+</sup> лимфоцитов с рецепторами к IL-2 в эякуляте больных хроническим простатитом по сравнению с показателями здоровых доноров.

Развитие вторичных иммунодефицитов при инфекции в ряде случаев может быть связано с увеличением способности Т-лимфоцитов экспрессировать на своей поверхности рецепторы. При хроническом простатите уровень CD25 лимфоцитов колеблется от 11,9 до 17,93, что имеет достоверные различия со здоровыми.

При проведении сравнительного субпопуляционного состава лимфоцитов эякулята у больных хроническими простатитами (ХП) и простатовезикулитами различной этиологией не было выявлено существенных отличий.

После лечения циклофероном не наблюдалось снижения содержания CD3-лимфоцитов у пациентов с простатовезикулитом, а после терапии ронколейкином и беталейкином. В целом, после проведенного лечения в каждой группе пациентов по результатам терапии отмечены достоверные различия, при этом ронколейкин и беталейкин оказывали более сильное действие, чем циклоферон.

Кроме того, можно отметить достоверное увеличение CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в эякуляте пациентов с хроническим простатитом и простатовезикулитом на фоне лечения ронколейкином и беталейкином по сравнению с показателями больных, получавших циклоферон (см. табл. 1).

Нами не было обнаружено заметного влияния циклоферона, ронколейкина и беталейкина на количество и динамику CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов у больных хроническим простатовезикулитом. Однако после лечения воспалительных заболеваний половой системы у мужчин наблюдается достоверное увеличение числа этих клеток. После курса лечения ронколейкином и беталейкином число этих клеток достоверно возросло по сравнению с показателями после курса терапии циклофероном.

Достоверные изменения иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8) у пациентов, в лечении которых использовали беталейкин, обусловлены увеличением CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов.

Содержание CD16<sup>+</sup>-лимфоцитов у больных, в лечении которых использовали ронколейкин и беталейкин, достоверно увеличивалось по сравнению с показателями пациентов, леченных циклофероном.

Изучение влияния ронколейкина и беталейкина выявило достоверное повышение количества CD20<sup>+</sup>-лимфоцитов в эякуляте у больных хроническим простатовезикулитом в своей группе и при сравнении показателей пациентов, получавших циклоферон (см. табл. 1).

Действие цитокинов реализуется посредством рецепторов, активированных лимфоцитов, поэтому мы сочли необходимым изучение CD25<sup>+</sup> лимфоцитов. Если у здоровых доноров отсутствуют CD25<sup>+</sup> лимфоциты, то у больных хроническим простатитом наблюдается появление лимфоцитов, несущих на своей поверхности маркер CD25. Проведение курса лечения с использованием ронколейкина и беталейкина способствует достоверному увеличению уровня CD25<sup>+</sup>-лимфоцитов в эякуляте у больных.

Использование ронколейкина и беталейкина при урогенитальных инфекциях приводит к увеличению числа клеток, несущих рецепторы к TNF-α по сравнению с исходным уровнем и результатами больных, в лечении которых использовался циклоферон. Нами получены достоверные результаты повышения количества CD95<sup>+</sup>-лимфоцитов в эякуляте после проведенного лечения.

При изучении содержания иммуноглобулинов и лизоцима в эякуляте у больных хроническим простатитом выявлено достоверное увеличение количества IgA, IgM, IgG и секреторного IgA в эякуляте по сравнению с показателями здоровых доноров (табл. 2). Отмечено некоторое увеличение уровня лизоцима. Известно, что функция sIgA усиливается присутствием лизоцима, который играет роль посредника при контакте sIgA – антител с антигеном. В связи с этим, сравнительная оценка активности обоих компонентов иммунной реакции более информативна.

Таблица 2

Содержание иммуноглобулинов и лизоцима в эякуляте у больных до и после лечения (M±m)

Показатели	Здоровые	Форма заболевания	Циклоферон		Ронколейкин		Беталейкин	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	2	3	4	5	6	7	8	9
IgA (мкг/мг белка)	0,22±0,03 n=20	Простатит	0,88±0,45 n=13	0,76±0,38 n=13	0,89±0,44 n=14	0,56±0,38 n=14	0,86±0,46 n=14	0,54±0,22 n=14
		Простатовезикулит	1,44±0,46 n=12	1,32±0,42 n=12	1,39±0,42 n=13	0,71±0,34 n=13	1,44±0,45 n=13	0,69±0,33 n=13
IgM (мкг/мг белка)	0,2±0,03 n=20	Простатит	0,59±0,24 n=13	0,55±0,22 n=13	0,58±0,28 n=14	0,37±0,12 n=14	0,57±0,26 n=14	0,36±0,12 n=14
		Простатовезикулит	2,25±0,74 n=12	2,11±0,62 n=12	2,41±0,78 n=13	1,65±0,46 n=13	2,32±0,76 n=13	1,68±0,42 n=13
IgG (мкг/мг белка)	0,51±0,14 n=20	Простатит	1,25±0,39 n=13	1,16±0,32 n=13	1,29±0,42 n=14	0,74±0,29 n=14	1,31±0,39 n=14	0,73±0,28 n=14
		Простатовезикулит	1,81±0,52 n=12	1,72±0,5 n=12	1,97±0,49 n=13	0,92±0,34 n=13	1,79±0,54 n=13	0,91±0,34 n=13
sIgA (мкг/мг белка)	0,16±0,12 n=20	Простатит	0,28±0,19 n=13	0,25±0,18 n=13	0,29±0,19 n=14	0,19±0,14 n=14	0,27±0,21 n=14	0,19±0,19 n=14
		Простатовезикулит	2,24±0,56 n=12	2,19±0,52 n=12	2,36±0,52 n=13	1,42±0,38 n=13	2,41±0,56 n=13	1,41±0,37 n=13
Лизоцим (мкг/мг белка)	0,0058±0,0002 n=20	Простатит	0,0065±0,0005 n=13	0,0062±0,00044 n=13	0,0066±0,0005 n=14	0,0062±0,00034 n=14	0,0064±0,00049 n=14	0,0062±0,00034 n=14
		Простатовезикулит	0,0095±0,0006 n=12	0,0089±0,00058 n=12	0,0092±0,00058 n=13	0,0073±0,00038 n=13	0,0098±0,00063 n=13	0,0072±0,00038 n=13 *

*Примечание:* см. таблицу 1.

Клеточно-опосредованный иммунитет и IgA в слизистых тканевых оболочках могут оказывать протективный эффект при инфицировании половым путем. У больных хроническим простатитом уровень IgA увеличился в 3,9 раза по сравнению со здоровыми.

Повышение средних величин концентрации иммуноглобулина G в эякуляте возрастает в 2,4 раза при хроническом простатите, по сравнению с контролем.

При проведении изучения иммуноглобулинов и лизоцима в эякуляте у больных хроническим простатовезикулитом отмечена достоверная тенденция к повышению концентрации иммуногло-

булинов всех классов ( $P < 0,05$ ) в эякуляте по сравнению с показателями здоровых мужчин. Отмечено достоверное увеличение уровня лизоцима ( $P < 0,05$ ). Увеличение содержания IgG и IgA в эякуляте является следствием не только нарушения проницаемости барьеров, но и активной продукции антител в сперму в ответ на антигенную стимуляцию лимфоидных структур репродуктивной системы под влиянием бактерий, вирусов, усиливающуюся при воспалительном процессе. По данным [7], за счет усиления проницаемости, вызванной воспалением, в эякуляте появляется IgG. Как видно из таблицы 2, отмечалось достоверно более высокое выявление в эякуляте sIgA

при наличии воспалительных процессов в предстательной железе и семенных пузырьках, чем при изолированных формах поражения.

Уровень sIgA в эякуляте у большинства больных был значительно выше нормы и соответствовал 2,15 г/л. При этом установлено, что более продолжительное течение заболевания с частыми рецидивами и устойчивостью к лечению ассоциируется с более высоким уровнем секреторного sIgA. При хронических простатовезикулитах возрастает количество иммуноглобулина А в эякуляте по сравнению с показателями при хроническом простатите, что, по всей видимости, это можно объяснить прежде всего повышением проницаемости гемато-тестикулярного барьера при воспалении для многих компонентов сыворотки крови, в том числе и для указанного белка. У всех этих больных была выраженная клиническая симптоматика заболевания.

Как видно из таблицы 2, характер изменений количественного содержания иммуноглобулинов семенной жидкости зависит от локализации воспалительного процесса в половой системе. Следует отметить, что группа больных с изолированными формами хронического везикулита и хронического паренхиматозного простатита была очень немногочисленной в связи с тем, что такие формы встречаются в клинической практике гораздо реже, чем комбинированные формы или хронические фолликулярные простатиты. Установлены достоверные различия по содержанию иммунных белков в эякуляте у этих больных. Это касается прежде всего общего содержания белка, уровень которого при хроническом простатовезикулите почти в 1.3 раза выше, чем при хроническом простатите. При хронических простатовезикулитах также выявляется максимальный уровень содержания IgA, IgM, sIgA, активности лизоцима. Изучение содержания sIgA, IgG, IgA, IgM в эякуляте позволило сделать заключение о том, что хронический воспалительный процесс в предстательной железе и семенных пузырьках сопровождается активацией “местного иммунитета”, что выражается в достоверном повышении содержания sIgA, IgG и IgA. Наибольшая концентрация изучаемых факторов была отмечена при

хроническом простатовезикулите. Этот факт можно расценивать как усиление местной продукции иммуноглобулинов в ответ на распространение инфекции в верхние отделы гениталий.

При проведении сравнительного анализа показателей больных хроническими простатитами и простатовезикулитами различной этиологии заболевания не было выявлено существенных отличий.

После курса лечения с использованием циклоферона, ронколейкина и беталейкина наблюдалась тенденция к снижению уровней IgA, IgG и sIgA в эякуляте у больных хроническим простатитом и простатовезикулитом.

Уровень лизоцима снижался после терапии ронколейкином или беталейкином, причем терапия беталейкином оказывала достоверное действие (см. табл. 2).

### **Заключение**

Подводя итог полученным данным, можно сделать вывод, что секреты слизистых репродуктивного тракта мужчин играют важную роль в функционировании локального иммунного комплекса. Это обеспечивается достаточным спектром иммунологических факторов, которые представляют из себя не просто форпост системного иммунитета, а уникальную иммунологическую среду со своими количественными и качественными характеристиками. Эти факторы являются не только элементами “первой” линии защиты репродуктивного тракта, они также принимают участие в межклеточном взаимодействии и в локальном иммунном ответе [8-10].

Таким образом, можно утверждать, что наличие инфекций, передаваемых половым путем в репродуктивном тракте мужчин, сопровождается воспалением с накоплением Т- и В-лимфоцитов, иммуноглобулинов, что диктует необходимость включения в комплексную терапию наряду с антибиотиками иммунокорректоров.

Использование ронколейкина и беталейкина в схемах лечения хронического простатита и простатовезикулита позволяет нормализовать возникающие в ходе воспаления иммунологические нарушения в половой системе у мужчин.

### **Литература**

1. Говало В.И. Иммунология репродукции - М.: Медицина, 1987. - 304 с.
2. Гомберг М.А., Соловьев А.М., Еремина О.Ф. Иммунологические подходы к лечению больных хронической персистирующей хламидийной урогенитальной инфекцией. Заболевание, передаваемые половым путем. 1996. №4:32-37.
3. Ильин И.И. Негонококковые уретриты у мужчин. М.: Медицина, 1991. 288.
4. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.А. Эндогенные иммуномодуляторы. СПб.: Гиппократ, 1992: 256.

5. Левчик Н.К. Иммунологический мониторинг при урогенитальной хламидийной инфекции: Дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 1999: 142.
6. Молочков В.А., Ильин И.И. Хронический уретрогенный простатит. М.: Медицина, 1998: 304.
7. Тоголян А.А., Фрейдлин И.С. Клиническая лабораторная диагностика. 1997; №2:16-23.
8. Шварцман Я.С., Хазенсон Л.Б. Местный иммунитет. Л.: Медицина, 1978: 224.
9. Юнда И.Ф. Болезни мужских половых органов. Киев: Здоровья, 1989: 248.
10. Ярилин А.А. Основы иммунологии: Учебник. М., 1999: 608с.

Поступила 18.10.01