

## СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ В СПЕРМЕ ПРИ БЕСПЛОДИИ, АССОЦИИРОВАННОМ С ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ

© 2019 г. Э. Ф. Галимова<sup>1</sup>, О. Ю. Травников<sup>1</sup>, З. Г. Хайбуллина<sup>1</sup>,  
А. З. Муртазина<sup>2</sup>, Т. С. Асадуллина<sup>1</sup>, Ш. Н. Галимов<sup>1\*</sup>

\*E-mail: sngalim@mail.ru

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия;

<sup>2</sup>Государственное казенное учреждение здравоохранения Медицинский информационно-аналитический центр Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия

Поступила: 26.05.2019. Принята: 29.06.2019

В работе дана оценка с использованием метода ИФА содержания 16 цитокинов в семенной плазме 85 пациентов с хроническим простатитом и сопутствующим бесплодием с целью определения их значимости как потенциальных маркеров прогноза и эффективности лечения. Установлено статистически значимое увеличение концентрации IFN- $\gamma$  и IL-18 на фоне существенного уменьшения уровней IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$ , SDF-1 $\alpha$  и IL-7. Наиболее информативным предиктором ограничения оплодотворяющей способности сперматозоидов при воспалении предстательной железы представляется нарушение баланса IL-18 и TGF- $\beta$  как ключевых регуляторов иммунного статуса репродуктивной системы.

**Ключевые слова:** бесплодие, сперма, цитокины, хронический простатит

DOI: 10.31857/S102872210007233-1

**Адрес:** Уфа, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Галимов Шамиль Нариманович. Тел.: +79174263934.

**E-mail:** sngalim@mail.ru

**Авторы:**

**Галимова Э. Ф.**, д.м.н., ведущий научный сотрудник ЦНИЛ, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия;

**Травников О. Ю.**, к.х.н., доцент кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия;

**Хайбуллина З. Г.**, к.б.н., доцент кафедры биологической химии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия;

**Муртазина А. З.**, к.м.н., начальник отдела, ГКУЗ Медицинский информационно-аналитический центр Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия;

**Асадуллина Т. С.**, ассистент кафедры терапии и сестринского дела, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия;

**Галимов Ш. Н.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биологической химии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия.

### ВВЕДЕНИЕ

В целом ряде публикаций последнего времени контекстуализируется важность продолжения исследований мужского репродуктивного

здоровья [4, 5, 7]. Одно из актуальных направлений андрологии связано с патологией предстательной железы, поскольку около трети мужчин страдает хроническим простатитом [1, 10]. Важнейшим признаком репродуктивной патологии является патоспермия, причиной которой может быть инфицирование предстательной железы. Патогенные бактерии, лейкоциты, цитокины и активные формы кислорода выступают в качестве пусковых механизмов повреждения сперматозоидов [3, 4].

Современные исследования по патогенезу простатита фокусируются на иммунологических событиях в предстательной железе [7]. Иммунный ответ при простатите начинается с активации иммунной системы инфекционными или неинфекционными стимулами, а воспалительные процессы действуют как сенсоры и эффекторы этих стимулов. Образующиеся супрамолекулярные структуры, известные как инфламмосомы, активируют каспазу-1, которая обеспечивает активацию провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-18. Ключевая роль в развитии урологической патологии принадлежит инфламмосоме NLRP3, которая рассматривается как перспек-

тивная молекулярная мишень терапевтических стратегий ограничения гиперпродукции IL-18 и функционально близких пептидов.

**Целью** настоящей работы явилось исследование цитокинового статуса мужчин с простатитом и сопутствующим бесплодием.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 85 бесплодных пациентов клиник вспомогательных репродуктивных технологий, группу сравнения составили 28 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 г в течение 20 минут. Все пациенты были информированы 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

Характерными признаками фертильной спермы явились высокие уровни TGF- $\beta$ , SDF-1 $\alpha$ , IL-8 и IL-7 (медианы >1000 пг/мл) (Таблица 1). Другие цитокины были обнаружены в низкой концентрации (медианы <100 пг/мл). При бесплодии выявлены статистически значимые различия в уровнях цитокинов. Так, обнаружено существенное увеличение IFN- $\gamma$  и IL-18. Эти цитокины, особенно IFN- $\gamma$ , в норме присутствуют в эякуляте в очень низких концентрациях. Интерферон- $\gamma$  как секрет активированных Т-клеток и натуральных киллеров способен оказывать токсическое воздействие на функцию сперматозоидов. Экспрессия IFN- $\gamma$  может быть индуцирована IL-18, который продуцируется макрофагами и является важнейшим медиатором противоопухолевого иммунитета.

Повышенный уровень цитокинов в секрете простаты и эякуляте – частая находка при простатите. По данным литературы, предиктором воспаления предстательной железы является IL-8 (sIL-8) [8]. 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. Другой особенностью цитокинового зеркала спермоплазмы обследованных явилось

**Таблица 1.** Содержание некоторых цитокинов в спермоплазме обследованных мужчин (пг/мл,  $M \pm m$ )

| Показатель     | Группа           |                   |
|----------------|------------------|-------------------|
|                | Контроль         | Простатит         |
| IL-1 $\beta$   | 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           | 1228 $\pm$ 129   | 1902 $\pm$ 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 $\alpha$   | 1,67 $\pm$ 0,21  | 1,83 $\pm$ 0,22   |
| SDF-1 $\alpha$ | 5917 $\pm$ 253   | 3275 $\pm$ 152*   |
| TGF- $\beta$   | 86118 $\pm$ 6724 | 21036 $\pm$ 3489* |
| IFN- $\gamma$  | 1,21 $\pm$ 0,32  | 9,38 $\pm$ 0,61*  |

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

снижение уровней IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$ , SDF-1 $\alpha$  и IL-7, ключевых регуляторов межклеточных взаимодействий и иммунных процессов в репродуктивной системе [3, 10]. Содержание этих биологически активных соединений, например, IL-1 $\beta$ , тесно связано с мужской фертильностью. Отклонение от оптимального уровня этого и других перечисленных цитокинов отражает состояние иммунитета и/или наличие инфекции.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Аномально высокие уровни некоторых цитокинов, как спутники персистирующей инфекции в мужских половых путях, могут инициировать процессы перекисного окисления и негативно повлиять на оплодотворяющую способность сперматозоидов. Изменение содержания IL-18, IFN- $\gamma$  и/или IL-8 в семенной плазме может быть чувствительным предиктором инфекции/воспаления в мужском репродуктивном тракте и сигналом к началу противовоспалительного лечения [6].

Яички являются иммунопривилегированным органом из-за толерантности к секретируемым

во время полового созревания аутоантигенам зародышевых клеток. Толерантность яичек детерминирована совместным функционированием комплекса андрогенов, интерлейкинов, хемокинов, факторов роста и тестикулярных макрофагов. Установленный в настоящем исследовании выраженный дефицит TGF- $\beta$ , IL-7 и SDF-1 $\alpha$  свидетельствует о нарушении иммунного гомеостаза в гонадах.

В наибольшей степени снижался уровень TGF- $\beta$ , который в норме регулирует функцию клеток Лейдига и Сертоли, развитие яичек и гаметогенез, а в сочетании с TNF $\alpha$  индуцирует апоптоз сперматозоидов. Резкое угнетение секреции TGF- $\beta$  при бесплодии на фоне хронического простатита указывает на важную роль этого цитокина в генезе репродуктивных расстройств и является основанием для более широкого использования этого теста для прогнозирования фертилизационного потенциала.

В последнее время появились сообщения, в которых подчеркивается ограниченная ценность рутинного анализа эякулята для верификации оплодотворяющей способности мужчин [5]. 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 [8, 9].

## ВЫВОДЫ

1. Установлены значительные изменения в микропаттерне цитокинов спермы пациентов с хроническим простатитом на фоне бесплодия.

2. Спектр лабораторных исследований при этой патологии необходимо дополнить определением в сперме IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-7, TGF- $\beta$ 1, IFN- $\gamma$  и SDF-1 $\alpha$  для уточнения их реальной

диагностической значимости в клинической практике.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Божедомов В. А.* Хронический простатит: новая парадигма лечения // Урология. 2016, S3, 78–90. [*Bozhedomov V. A.* Chronic prostatitis: a new paradigm of treatment. *Urologiia*. 2016, S3, 78–90.]
2. *Галимов Ш. Н., Галимова Э. Ф., Павлов В. Н.* Цитокиновый спектр сыворотки крови и спермоплазмы при идиопатическом бесплодии. Пермский мед. журн. 2012, 6, 58–63. [*Galimov Sh. N., Galimova E. F., Pavlov V. N.* Blood serum and spermoplasma cytokine spectrum in idiopathic sterility. *Perm Medical Journal*. 2012, 6, 58–63.]
3. *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, 5–13. [*Pavlov V. N., Galimova E. F., Akhmadullina G. Kh., Galimov Sh. N.* Medical-biological, social, educational and cultural aspects of man health. *Preventive and clinical medicine*. 2014, 2, 5–13.]
4. *Condorelli R., Russo G., Calogero A., Morgia G., La Vignera S.* Chronic prostatitis and its detrimental impact on sperm parameters: a systematic review and meta-analysis. *J. Endocrinol. Invest.* 2017, 40 (11), 1209–1218.
5. *Esteves S., Agarwal A., Roque M., Humaidan P.* Hot topics in male infertility: an afterword. *Panminerva Medica*. 2019, 61 (2), 101–103.
6. *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, 24 (4), 416–441.
7. *Ho D.* Prostate inflammation: A brief review. *Urological Sci.* 2017, 28 (3), 113–118.
8. *Johnson M., Dasgupta T., Gopichandran N., Field S., Orsi N.* A Bayesian view of murine seminal cytokine networks. *PLoS One*. 2017, 12 (11), e0188897.
9. *Samanta L., Parida R., Dias T., Agarwal A.* The enigmatic seminal plasma: a proteomics insight from ejaculation to fertilization. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018, 16, 41.
10. *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, 114 (19), 339–346.

## THE CONTENTS OF CYTOKINES IN SEMEN IN INFERTILITY ASSOCIATED WITH CHRONIC PROSTATITIS

© 2019 E. F. Galimova<sup>1</sup>, O. Yu. Travnikov<sup>1</sup>, Z. G. Khaibullina<sup>1</sup>, A. Z. Murtazina<sup>2</sup>,  
T. S. Asadullina<sup>1</sup>, Sh. N. Galimov<sup>1\*</sup>

\*E-mail: sngalim@mail.ru

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Bashkir State Medical University"  
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ufa, Russia;

<sup>2</sup>State public health institution Medical Information and Analytical Center of the Ministry  
of Health of the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia

Received: 26.05.2019. Accepted: 29.06.2019

The study assessed using the ELISA method the content of 16 cytokines in seminal plasma of 85 patients with chronic prostatitis and concomitant infertility in order to determine their significance as potential markers of prognosis and treatment efficacy. A statistically significant increase in the concentration of IFN- $\gamma$  and IL-18 was established against the background of a significant decrease in the levels of IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$ , SDF-1 $\alpha$  and IL-7. The most informative predictor of the limitation of the fertilizing ability of spermatozoa in inflammation of the prostate gland is the imbalance of IL-18 and TGF- $\beta$  as key regulators of the immune status of the reproductive system.

*Key words:* infertility, sperm, cytokines, chronic prostatitis

### Authors:

**Galimova E. F.**, MD, Leading Researcher of the Central Research Laboratory, Federal State Educational Institution of Higher Medical Education "Bashkir State Medical University", Ufa, Russia;

**Travnikov O. Y.**, Ph.D., Associate Professor, Department of Mobilization Preparation of Public Health and Disaster Medicine, Federal State Educational Institution of Higher Medical Education "Bashkir State Medical University", Ufa, Russia;

**Khaibullina Z. G.**, Ph.D., Associate Professor of the Department of Biological Chemistry, Federal State Educational Institution of Higher Medical Education "Bashkir State Medical University", Ufa, Russia;

**Murtazina A. Z.**, PhD, Head of Department, State public health institution Medical Information and Analytical Center of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia;

**Asadullina T. S.**, Assistant, Department of Therapy and Nursing, Federal State Educational Institution of Higher Medical Education "Bashkir State Medical University", Ufa, Russia;

**Galimov S. N.**, MD, Professor, Head of the Department of Biological Chemistry, Federal State Educational Institution of Higher Medical Education "Bashkir State Medical University", Ufa, Russia.

Ufa, FSBEI of HE "Bashkir State Medical University" of the Ministry of Health of Russia. Phone: +79174263934;

**E-mail:** sngalim@mail.ru