**УДК: 618.16-002-055.25:616.15:612017.1**

# КОНЦЕНТРАЦІЯ ДЕЯКИХ ПРОЗАПАЛЬНИХ І ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У СИРОВАТЦІ ПЕРИФЕРІЙНОЇ КРОВІ ДІВЧАТ, ХВОРИХ НА ВУЛЬВОВАГІНІТ

***О.В. Бочкарьова, О.А. Андрієць, О.І. Боднарюк***

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці Україна)

***Резюме.***

***Вступ.*** *Запальні захворювання зовнішніх статевих органів характеризуються різноманітними проявами у залежності від рівня враження та сили запальної реакції. Незважаючи на значний успіх, досягнутий у сучасній діагностиці і фармакотерапії, проблема вульвовагініту у дівчаток пубертатного періоду залишається однією із найчастіших і складних проблем у діагностиці та лікуванні. Тому однією з актуальних проблем є вивчення причин і механізмів прогресування вульвовагінітів з імунологічних позицій. Знання порушень імунологічної реактивності організму, які зумовлюють патологічний процес, має не тільки діагностичну і прогностичну цінність, а також лежить в основі корекції цих імунологічних змін за допомогою сучасних імунотропних засобів.*

***Мета роботи.*** *Вдосконалити методи діагностики з метою оптимізації лікування та профілактики вульвовагінітів у дівчат для збереження репродуктивного потенціалу в майбутньому.*

*Завдання дослідження. Визначити особливості гуморального, клітинного, місцевого імунітету, про- та протизапальний цитокіновий статус у дівчат, хворих на вульвовагініти.*

***Методи дослідження:*** *імунологічний, статистичний.*

***Результати та їх обговорення.*** *Показано, що концентрація як прозапальних, так і протизапального цитокіну у дівчаток пубертатного періоду, хворих на вульвовагініт, зростає. Так, концентрація доімунного прозапального ФНП-α зростає у 64,08 рази, IL-6 – у 18,50 разів, а IL-1β – на 47,97%. ФНП-α та IL-1β вважаються одними із центральних регуляторів факторів і механізмів природної реактивності організму, виявляють багато біологічних ефектів, що мають широкий спектр прозапальної, метаболічної, фізіологічної, гемопоетичної та імунологічної активності.*

*Незначне підвищення (на 33,13%) протизапального цитокіну IL-10 свідчить про знижений супресивний ефект у дівчаток з вульвовагінітом на продукцію прозапальних цитокінів, концентрація яких зростає у рази, що призводить до переважного формування гуморальної імунної відповіді. У дівчат пубертатного віку, хворих на вульвовагініт, концентрація у вагінальному секреті досягає 7,12±0,21 пг/мл (контроль – практично здорові дівчата відповідного віку – 2,10±0,14 пг/мл), зростання концентрації – у 3,37 разів, що підтверджує відповідну роль sIgA у місцевому захисті.*

*Отже, формування та перебіг вульвовагініту у дівчат пубертатного віку супроводжується суттєвим ($p<0,01$-$0,001$) зростанням прозапальних цитокінів першого і другого покоління та підвищенням ($p<0,05$) протизапального цитокіну (IL-10), а також підсилюється локальний (вульвовагінальний) імунітет за рахунок підвищення концентрації у вагінальному секреті sIgA.*

***Висновок.*** *Таким чином виявлені імунологічні зміни II і III ступеня порушень потребують розробки патогенетично обґрунтованої комплексної терапії з включенням імунотропних препаратів загальної дії (адаптогенів), а в окремих випадках – імунотропних засобів центральної дії.*

***Ключові слова:*** *вульвовагініт, дівчата пубертатного періоду.*

## Вступ

Запальні захворювання зовнішніх статевих органів характеризуються різноманітними проявами залежно від рівня враження та сили запальної реакції. Захворювання розвиваються внаслідок контамінації, колонізації та проникнення у репродуктивні органи патогенних та умовно патогенних збудників (ентеробактерій, стафілококів, ентерококів, бактероїдів, пептострептококів, хламідій, мікоплазм, трихомонад та інших мікроорганізмів) за наявності оптимальних умов для їх розвитку і розмноження [1].

Природні захисні неспецифічні механізми – анатомічні особливості, локальний імунітет (підвищення концентрації секреторного імуноглобуліну А (sIgA), активність лізоциму, лактоферону, системи комплементу та ін.), кисле середовище вагінального вмісту, нормальна мікробіота вульвовагінального вмісту і сформована колонізаційна резистентність слизової оболонки вагіни, відсутність ендокринних порушень або серйозних екстрагенітальних захворювань здатно у переважній більшості випадків попередити розвиток генітальних інфекцій [2]. На інвазію патогенного або умовно патогенного мікроорганізму формується запальний процес, який, виходячи із останніх концепцій розвитку септичного процесу, прийнято називати системною запальною відповіддю [2,3].

Незважаючи на значний успіх, досягнутий у сучасній діагностиці і фармакотерапії, проблема вульвовагініту у дівчаток пубертатного періоду залишається однією із найчастіших і складних проблем у діагностиці та лікуванні. У перебігу вульвовагініту домінуюче значення має процес прогресування захворювання і може призвести до розвитку неплідності [3]. Повторні, а в деяких випадках безперервні загострення, значною мірою

зумовлені імунними порушеннями [4]. Тому однією з актуальних проблем є вивчення причин і механізмів прогресування вульвовагінітів з імунологічних позицій. Знання порушень імунологічної реактивності організму, які зумовлюють патологічний процес, має не тільки діагностичну і прогностичну цінність, а також полягає в основі корекції цих імунологічних змін за допомогою сучасних імунотропних засобів [5].

Вивченню імунологічного статусу у хворих на вульвовагініт присвячено багато робіт, однак до тепер немає єдиної думки про характер патологічних змін. В останні роки доведено участь медіаторів запалення у розвитку вульвовагініту. При хронічному вульвовагініті встановлено підвищення концентрації sIgA, що опосередковано вказує на формування гуморальних механізмів імунної відповіді [5,6]. Особлива роль у формуванні імунної відповіді на бактеріальні і вірусні збудники належить фактору некрозу пухлин – альфа (ФНП-α), який стимулює фагоцитарну і цитотоксичну активність нейтрофілів і моноцитів/макрофагів, регулює механізми імунного запалення та сприяє утилізації деструктивного матеріалу в організмі. Підвищена продукція ФНП-α є ознакою посилення активації запального інфекційного процесу при його трансформації з латентного стану у фазу клінічної маніфестації, що є свідченням прогресування захворювання [6]. Лімітація синтезу ФНП-α на стадії хронізації запального процесу є результатом дизрегуляції імунної відповіді, яка включає у себе механізми неспецифічного і специфічного імунного протиінфекційного захисту [7].

Водночас протизапальний IL-10 зменшує запальну реакцію і сприяє росту та проліферації бактеріальних і вірусних збудників. Основне значення у патогенності запальних реакцій належить не тільки дисбалансу між гіперпродукцією прозапальних цитокінів, переважно макрофагальної природи – ФНП-α, IL-1β, але й IL-6 і протизапального цитокіну IL-10 з перевагою продукції перших над IL-10 [7,8].

**Мета роботи**

Вдосконалити методи діагностики з метою оптимізації лікування та профілактики вульвовагінітів у дівчат для збереження репродуктивного потенціалу в майбутньому.

**Завдання дослідження**

Визначити особливості місцевого імунітету, про- та протизапальний цитокіновий статус у дівчат, хворих на вульвовагініти.

**Методи дослідження:** Визначення рівнів цитокінів проводилось методом імуноферментного аналізу. В наборі ProCon (ООО «Протеиновый контур», С.-Петербург) для вимірювання рівня цитокінів використовували твердофазний імуноферментний метод із застосуванням пероксидази хрону в якості індикаторного ферменту. Визначення рівня секреторного IgA проводили твердофазовим методом імуноаналізу реактивами ІФА-БЕСТ (ЗАО «Вектор-БЕСТ», Россия), який базувався на принципі «сандвіча».

Варіаційно-статистична обробка цифрових даних виконана на електронній обчислювальній машині PC AT 80486 за допомогою програми «Exel 5.0». Статистичний аналіз одержаних даних проводився методами варіаційної статистики з визначенням середніх величин (M), середньої похибки (m), середньоквадратичного відхилення (σ). Ймовірність кожного показника визначали за статистичним критерієм Стьюдента.

**Результати та їх обговорення**

Виходячи із сказаного вище, нами була вивчена концентрація прозапальних цитокінів першого покоління (ФНП-α, IL-1β та IL-6), протизапального цитокіну (IL-10) та концентрацію sIgA у вульвовагінітному вмісті.

Результати вивчення концентрації прозапальних цитокінів першого покоління і протизапального цитокіну (IL-10) другого покоління у сироватці периферійного крові дівчаток пубертатного періоду, хворих на вульвовагініт, наведені у табл.1.

**Таблиця 1**

**Концентрація прозапальних і протизапальних цитокінів у периферійній крові дівчаток пубертатного періоду, хворих на вульвовагініт**

| Цитокіни | Одиниці виміру | Дівчата з вульвовагінітом (n =33) M±m | Практично здорові дівчата (n =32) M±m | Ступінь порушень цитокінової регуляції | P |
|---|---|---|---|---|---|
| IL-1β | пг/мл | 64,78±2,17 | 43,48±1,87 | +II | <0,01 |
| ФНП-α | пг/мл | 86,52±2,31 | 1,35±0,12 | +III | <0,001 |
| IL-6 | пг/мл | 17,39±0,18 | 0,94±0,08 | +III | <0,001 |
| IL-10 | пг/мл | 37,17±1,51 | 27,92±1,061 | +II | <0,05 |

Для визначення інформативності змін показників концентрації цитокінів як можливих діагностичних і прогностичних чинників розвитку вульвовагвнітів у дівчаток пубертатного періоду визначали ступінь імунорегулюючих порушень кожного показника пацієнток основної групи у порівнянні з аналогічними показниками практично здорових дівчат. За наявності імунорегуляторної

недостатності показник був негативним числом. Значення показника зі знаком «+» свідчило про гіперфункцію імунної системи – імунорегуляторної функції цитокіну. Значення результату, що знаходилося у межах 1-33%, відповідало I ступеню імунологічних розладів, 34-66% – II ступеню, більше 66% – III ступеню імунологічних порушень.

Показано, що концентрація як прозапальних, так і протизапального цитокіну у дівчаток пубертатного періоду, хворих на вульвовагініт, зростає. Так, концентрація доімунного прозапального ФНП-α зростає у 64,08 рази, IL-6 – у 18,50 разів, а IL-1β – на 47,97%.

ФНП-α та IL-1β вважаються одними із центральних регуляторів факторів і механізмів природної реактивності організму, виявляють багато біологічних ефектів, що мають широкий спектр прозапальної, метаболічної, фізіологічної, гемопоетичної та імунологічної активності. IL-6 є також мультифакторним цитокіном, який регулює імунну відповідь, гострофазну запальну реакцію і гемопоез. Однією із провідних функцій IL-6 є регуляція процесів дозрівання антитіл-продукуючих клітин із В-лімфоцитів і самої секреції імуноглобулінів різних класів. Він також активує Т-лімфоцити.

Незначне підвищення (на 33,13%) протизапального цитокіну IL-10 свідчить про понижений супресивний ефект у дівчаток з вульвовагінітом на продукцію прозапальних цитокінів, концентрація яких зростає у рази, що призводить до переважного формування гуморальної імунної відповіді.

Наявність змін у системному неспецифічному та специфічному імунному захисті організму дівчаток пубертатного періоду, хворих на вульвовагініт, II-III ступенів свідчить про необхідність проведення у цих хворих імунотропної терапії препаратами загальної дії та імунотропними препаратами центральної дії з врахуванням локального імунного захисту. Провідним показником місцевого (мукозного) захисту є секреторний імуноглобулін А.

Секреторний імуноглобулін А (sIgA) відрізняється наявністю додаткового секреторного компоненту, синтезованого епітеліальними клітинами слизової оболонки і приєднаного до молекули сироваткового IgA в момент його проходження через епітеліальні клітини. Секреторний IgA залишається на слизових оболонках, де нейтралізує бактерії, їх токсини і локалізує віруси, а також стимулює активність неспецифічних факторів і механізмів протиінфекційного захисту (фагоцитоз), забезпечує місцеву резистентність слизових оболонок. Він є потужнім регулятором мікробіоти відкритих порожнин (вагіни) та її колонізаційної резистентності слизових оболонок; захищає слизові оболонки як від заселення патогенних мікроорганізмів, так і від проникнення їх у внутрішнє середовище організму. Важливим є синергізм між sIgA і факторами і механізмами неспецифічного протиінфекційного захисту – лізоцимом, системою комплементу, фагоцитуючими клітинами (нейтрофільними гранулоцитами, моноцитами/макрофагами0 та їх ферментами, що сприяє здійсненню антимікробного захисту, підвищуючи в цілому його ефективність. У дівчат пубертатного віку, хворих на вульвовагініт, концентрація у вагінальному секреті досягає 7,12±0,21 пг/мл (контроль – практично здорові дівчата відповідного віку – 2,10±0,14 пг/мл), зростання концентрації – у 3,37 разів, що підтверджує відповідну роль sIgA у місцевому захисті.

Отже, формування та перебіг вульвовагініту у дівчат пубертатного віку супроводжується суттєвим ($p<0,01$-$0,001$) зростанням прозапальних цитокінів першого і другого покоління та підвищення ($p<0,05$) протизапального цитокіну (IL-10), а також підсилюється локальний (вульвовагінальний) імунітет за рахунок підвищення концентрації у вагінальному секреті вмісту sIgA.

## Висновок

Таким чином, виявлені імунологічні зміни II і III ступеня порушень потребують розробки патогенетично обґрунтованої комплексної терапії з включенням імунотропних препаратів загальної дії (адаптогенів), а в окремих випадках – імунотропних засобів центральної дії.

## Перспективи подальших досліджень

Вдосконалити методи діагностики, оптимізувати лікування та профілактику вульвовагінітів у дівчат для збереження репродуктивного потенціалу в майбутньому.

## Література

**1.** Стан репродуктивного здоров'я дівчат та дівчат-підлітків України / Т.Ф.Татарчук, Л.В.Калугіна, В.М.Коломейчук [та ін.] // Здоровье женщины. – 2011.– №7(63).– С.152-157.

**2.** Баланс цитокинов у пациентов с обострением хронической герпетической инфекции в динамике иммунокорригирующей терапии / О.О.Обухова, А.Н.Трунов, Л.А.Трунова [и др.] // Иммунология. – 2007. – Т. 28, №2. – С. 335-338.

**3.** Гизингер О.А. Система провоспалительных цитокинов у женщин с урогенитальным трихомониазом / О.А.Гизингер, И.И.Долгушин // Медицинская иммунология. – 2005. – Т. 7, №5-6. – С. 601-604.

**4.** Дослідження показників імунітету у хворих на хронічні інфекції сечової системи та при їх поєднанні з хронічними запальними захворюваннями геніталій / О.В.Ромащенко, М.О.Колесник, Л.Ф.Яковенко [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. – №5. – С. 81-82.

**5.** Кнорринг Г.Ю. Цитокиновая сеть как мишень системной энзимотерапии / Г.Ю.Кнорринг // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, №4. – С.45-49.

**6.** Jenkins K. Interleukin-4 suppresses IL-1-induced expression of matrix metalloproteinase-3 in human gingival fibroblasts / K.Jenkins, M.Javadi, R.C.Borghaei // J. Periodontol. – 2004. – Vol.75, №2. – P.283-291.

**7.** Interleukin-1 is the initiator of Fallopian tube destruction during Chlamydia trachomatis infectio. // M. Hvid, A. Baczynska, B. Deleuran [et al.] // Cellular Microbiology. – 2007. – Vol. 9, №12. – P. 2795–2803.

**8.** IL-10 secretion and sensitivity in normal human intestine and inflammatory bowel disease / C. Gasche, S. Dakos, C. Dejaco [et al.] // J. Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 20, № 20. – P. 362-370.

# КОНЦЕНТРАЦИЯ НЕКОТОРЫХ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ДЕВОЧЕК, БОЛЬНЫХ ВУЛЬВОВАГИНИТАМИ

***О.В. Бочкарева, О.А. Андриец, О.И. Боднарюк***

**Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», (г. Черновцы, Украина)**

**Резюме.**

**Введение.** Воспалительные заболевания внешних половых органов характеризируются разнообразными проявлениями в зависимости от уровня поражения и степени воспалительного процесса. Несмотря на значительные успехи в современной диагностике и фармакотерапии, проблема вульвовагинитов у девушек-подростков остается одной из частых и сложных в диагностике и лечении. Поэтому актуальной становится цель исследования причин и механизмов прогрессирования вульвовагинитов с иммунологической позиции. Знание нарушений имунологичской реактивности организма, вызывающих развитие патологического процесса, имеют не только диагностическую и прогностическую ценность, а и лежат в основе коррекции иммунологических изменений при помощи современных иммунотропных препаратов.

**Цель работы.** Усовершенствовать методы диагностики с целью оптимизации лечения и вульвовагинитов у девушек для сохранения репродуктивного потенциала в будущем.

**Задачи исследования.** Определить особенности местного иммунитета, про- и противовоспалительный цитокиновый статус у девушек, больных вульвовагинитом.

**Методы исследования:** иммунологический, статистический.

**Результаты и их обсуждение.** Показано, что концентрация как провоспалительных, так и противовоспалительного цитокина у девочек пубертатного периода, больных вульвовагинитом возрастает. Так, концентрация доимунного провоспалительного ФНП-α увеличивается в 64,08 раза, IL-6 – у 18,50 раза, а IL-1β – на 47,97%.

ФНП-α и IL-1β считаются одними из центральных регуляторных факторов и механизмов естественной реактивности организма, владеют множеством биологических эффектов, имеющих широкий спектр провоспалительной, метаболической, физиологической и иммунологической активности.

Незначительное повышение (на 33,13%) противовоспалительного цитокина IL-10 свидетельствует о пониженном супрессивном эффекте у девочек с вульвагинитами на продукцию провоспалительных цитокинов, концентрация которых увеличивается, что приводит к преобладанию формирования гуморального иммунного

# THE CONCENTRATION OF CERTAIN PROINFLAMMATORY AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN THE PERIPHERAL BLOOD SERUM OF GIRLS SUFFERING FROM VULVOVAGINITIS

***O.V. Bochkariova, A.V. Andriyets, O.I. Bodnariuk***

**Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi Ukraine)**

**Summary.**

**Introduction.** Inflammatory diseases of the external reproductive organs are characterized by different manifestations depending on the degree of affliction and force of inflammatory reaction. In spite of a considerable success achieved in modern diagnostics and pharmacotherapy, the problem of vulvovaginitis in girls at the age of puberty remains one of the most frequent and complicated problems in diagnostics and treatment.

Therefore, one of the topical problems is to investigate the causes and mechanisms or progressing vulvovaginitis from the point of view of immunological positions. Awareness of disorders of the body immune reactivity causing pathological process is of important diagnostics and prognostic value, and it is the basis for the correction of these immunological changes by means of modern immunotrophic means.

**Objective:** to improve the methods of diagnostics with the purpose to optimize the therapy and prevention of vulvovaginitis in girls to preserve the reproductive potential in future.

**Tasks of the study:** to detect peculiarities of humoral, cellular, local immunity, pro- and anti-inflammatory cytokine status in girls afflicted with vulvovaginitis.

**Methods:** immunological, statistical.

**Results and discussion.** The concentration of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in girls at the age of puberty suffering from vulvovaginitis has been found to increase. Thus, the concentration of pre-immune proinflammatory FNP-α increases by 64,08 times, IL-6 – by 18,50 times, and IL-1β – on 47,97%.

FNP-α and IL-1β are considered to be one of the central regulator factors and mechanisms of natural body reactivity, demonstrate many biological effects possessing a wide spectrum of proinflammatory, metabolic, physiological, hemopoietic and immunological activity.

Inconsiderable increase (on 33,13%) of anti-inflammatory cytokine IL-10 is indicative of inhibited suppressive effect in girls with vulvovaginitis on the production of proinflammatory cytokines which concentration increases greatly and inhibits Th1 functioning resulting in prevailing formation of humoral immune response. In girls at the age of puberty

ответа. У девочек пубертатного периода, больных вульвовагинитом, концентрация в вагинальном секрете достигает 7,12±0,21 пг/мл (контроль – практически здоровые девочки соответствующего возраста – 2,10±0,14 пг/мл), возрастание концентрации в 3,37 раз, что подтверждает роль sIgA в местной защите.

Формирование и протекание вульвовагинита у девочек пубертатного возраста сопровождается значительным (p<0,01-0,001) возрастанием провоспалительных цитокинов первого и второго поколений, а также увеличением показателей (p<0,05) противовоспалительного цитокина (IL-10), соответственно усиливается локальний (вульвовагинальный) иммунитет за счет повышения концентрации в вагинальном секрете sIgA.

**Выводы.** Таким образом, диагностированные иммунологические изменения II и III степени нарушений нуждаються в разработке патогенетически обоснованной комплексной терапии с включением иммунотропных препаратов общего действия (адаптогенов), а в некоторых случаях – иммунотропних препаратов центрального действия.

**Ключевые слова:** вульвовагинит, девушки пубертатного периода.

suffering from vulvovaginitis the concentration in the vaginal secretion reaches 7,12±0,21 pg/ml (the control – practically healthy girls of an appropriate age – 2,10±0,14 pg/ml), the concentration increase by 3,37 times which proves a certain role of sIgA in local protection.

Therefore, formation and course of vulvovaginitis in girls at the age of puberty is accompanied by a considerable (P<0,01-0,001) increase of proinflammatory cytokines of the first and second generation, and increase (P<0,05) of anti-inflammatory cytokine (IL-10). Local (vulvovaginal) immunity intensifies due to increased concentration of sIgA in the vaginal secretion.

**Conclusion.** Therefore, detected immunological changes of II and III degrees of disorders require elaboration of pathogenetically substantiated comprehensive therapy with introducing immunotrophic medicines of general action (adaptogens), and in certain cases – immunotrophic means of central action.

**Key words:** vulvovaginitis, girls at the age of puberty.