DOI: https://doi.org/10.30841/2786-7323.1.2025.325067
УДК 616.65-002-036.12-08:615.37

Імуногенез хронічного простатиту в пацієнтів із хронічною інфекцією C. trachomatis

В. Є. Дріянська[1], О. В. Шуляк[1], Т. В. Порошина[1], К. Р. Нуріманов[1], А. В. Руденко[1], В. І. Сич[2], О. О. Шевчук[1], L. DuBuske[3, 4]

[1]ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ
[2]Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ
[3]George Washington University Hospital, Washington, DC, USA
[4]Immunology Research Institute of New England, Gardner, MA, USA

Дослідження окремих ланок імуногенезу простатиту, в тому числі на тлі хронічних інфекцій із резистентністю до терапії та погіршенням якості життя хворих, є актуальним для визначення прогностичних маркерів перебігу та розробки сучасних ефективних індивідуалізованих підходів до терапії.
Мета дослідження: **визначити частоту лейкоцитарних антигенів людини (Human Leukocyte Antigen – HLA) у хворих на хронічний простатит із діагностованою хламідійною інфекцією та встановити асоціативні зв'язки цих антигенів із продукцією цитокінів і рівнями антитіл до білків теплового шоку (heat shock protein 60 – HSP60).**
Матеріали та методи. **За допомогою стандартного мікролімфоцитотоксичного тесту (Terasaki) визначали розподіл HLA у 89 чоловіків, хворих на хронічний простатит (ХП) із хронічним сечостатевим хламідіозом; референтна група – 350 здорових донорів; виявляли як відносний (ВР) (якщо ВР ≥ 2), так і абсолютний ризик захворювання за формулою: σ = x – y/1 – y, де x – частота антигену гістосумісності у хворих, y – у здорових, етіологічну фракцію патології визначали, якщо σ > 0,1.**
У пацієнтів методом імуноферментного аналізу досліджували продукцію інтерлейкінів (IL) IL-1, IL-2, TNF-β, IFN-γ та IL-10, у частини пацієнтів досліджували IgG до рекомбінантного HSP60 і визначали значення екстинкції (E_{492}) при розведенні сироватки 1:32.
Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакета програм SPSS for Windows версія 11 та MedStat із використанням параметричних (тест Стьюдента) або непараметричних критеріїв (Вілкоксона), показників рангової кореляції Спірмена; достовірною вважали різницю при p < 0,05.
Результати. **У хворих на ХП із хронічним сечостатевим хламідіозом, порівняно з групою здорових, виявлено достовірне підвищення у фенотипі частоти HLA-A10, -A33, -B41, -B51 та -DR4 (p ≤ 0,05*)*, абсолютний ризик (σ ≥ 0,1) з яких обумовлюють A10 (25 + 26) та B51, а також сполучення A2B21 та A36B13 (p ≤ 0,05*)*. У групі осіб з HLA-A10 показано достовірне зниження середньої спонтанної продукції прозапальних IFN-γ і TNF-α (p ≤ 0,05) та підвищення спонтанної та індукованої продукції протизапального IL-10 (p = 0,011), що підтверджено достовірно частішим виявленням антигену A10 (%) у фенотипах групи осіб з високою секрецією IL-10 (p = 0,038). Середні рівні антитіл до HSP60 у хворих на ХП з наявністю *C. trachomatis* перевищують норму (p = 0,003), а антиген B51 достовірно частіше виявлявся в підгрупі з їх меншими (в 4 рази, ніж в інших) рівнями (p < 0,001).**
Висновки. **Висока частота окремих HLA у хворих на хронічний простатит із діагностованою хламідійною інфекцією сечостатевої системи, їх асоціативні зв'язки з продукцією цитокінів і рівнями антитіл до HSP60 дають змогу вважати визначені показники (HLA-A10 (25 + 26), -A33, -B41, -B51 та -DR4, продукцію IL-10, HSP60) вірогідними предикторами й прогностичними маркерами перебігу захворювання для ефективнішої профілактики та лікування.**
Ключові слова**:** *хронічний простатит, сечостатевий хламідіоз, HLA, цитокіни, HSP60.*

Immunogenesis of chronic prostatitis in patients with chronic C. trachomatis infection

V. E. Driianska, O. V. Shulyak, T. V. Poroshina, K. R. Nurimanov, A. V. Rudenko, V. I. Sych, O. O. Shevchuk, L. DuBuske

Study of the links of prostatitis immunogenesis, including against the background of chronic infections, which is accompanied by resistance to therapy and deterioration in the quality of life of patients, is relevant for the determination of prognostic markers of the course and the development of modern effective individualized approaches to therapy.
The objective: to determine the frequency of Human Leukocyte Antigen (HLA) in patients with chronic prostatitis with detected chlamydial infection, and establish their associative relationships with cytokine production and levels of antibodies to heat shock protein 60 (HSP60).
Materials and methods. The distribution of HLA antigens in 89 men with chronic prostatitis (CP) and chronic genitourinary chlamydia infection (CGCh) was studied using the standard microlymphocytotoxic test (Terasaki); reference group – 350 healthy donors. Both relative (RR, if RR ≥ 2) and absolute risk of the diseases were determined by the formula: σ = x – y/1 – y, where x is the frequency of histocompatibility antigen in patients, y – in healthy subjects, the etiologic fraction of pathology was determined if σ > 0.1. In patients, the production of IL-1, IL-2, TNF-β, IFN-γ and IL-10 was studied by the ELISA, some patients were examined for IgG to recombinant HSP60 and the extinction value (E_{492}) was determined when the serum was diluted 1:32.

© The Author(s) 2025 This is an open access article under the Creative Commons CC BY license

For statistical processing using the SPSS for Windows software package, version 11 and MedStat using parametric statistical criteria (Student's test) or non-parametric (Wilcoxon test), Spearman's rank correlation; the difference was considered reliable at $p < 0.05$.

The results. A significant increase in the phenotype of HLA-A10, -A33, -B41, -B51 and -DR4 ($p \le 0.05$), absolute risk ($\sigma \ge 0.1$) of which is determined by A10 (25 + 26) and B51, as well as the combination of A2B21 and A36B13 ($p \le 0.05$) was found in patients with CP with chronic genitourinary chlamydia, compared to the group of healthy subjects. In the group of persons with HLA-A10, a significant decrease in the average spontaneous production of pro-inflammatory IFN-γ and TNF-α ($p \le 0.05$) and an increase in spontaneous and induced anti-inflammatory IL-10 ($p = 0.011$) was shown, which was confirmed by a higher % of A10 carriers in group with the highest secretion of IL-10 ($p = 0.038$). Average levels of antibodies to HSP60 in patients with CP with the presence of *C. trachomatis* exceed the norm ($p = 0.003$), and B51 antigen was significantly more often detected in the subgroup with their lower (by 4 times than in others) levels ($p < 0.001$).

Conclusions. The revealed features of HLA in patients with chronic prostatitis with detected chlamydial infection of the genitourinary system and their associative relationships with cytokine production and levels of antibodies to HSP60 make it possible to indicate the defined indicators (HLA-A10 (25 + 26), -A33, -B41, -B51 and -DR4, IL-10, HSP60) as predictors and prognostic markers of the disease course for more effective prevention and treatment.

Keywords: *chronic prostatitis, genitourinary chlamydiosis, HLA, cytokines, HSP60.*

Фенотиповий спектр лейкоцитарних антигенів гістосумісності людини (human leucocyte antigens – HLA) є найважливішим фактором генетичної сприйнятливості для багатьох патологій, і це актуальний напрямок сучасної імунології [1, 2]. Встановлено певні асоціації інфекційних та аутоімунних захворювань з антигенами гістосумісності [3, 4], вважаємо доцільними подальші дослідження для поглибленого уявлення про механізми виникнення та перебігу захворювань із метою удосконалення наявних методів адекватного лікування хворих.

Хламідії (*C. trachomatis*) – облігатні внутрішньоклітинні грамнегативні бактерії з унікальним життєвим циклом і схильністю викликати хронічні запальні процеси з підвищенням ризику аутоімунних та онкологічних патологій [5–7] із пошкодженням тканин і прогресуванням ускладнень. Відомо, що ліпополісахариди (ЛПС) збудників спонукають моноцити та макрофаги виробляти цитокіни: фактор некрозу пухлин альфа (tumor necrosis factor – TNF-α), трансформувальний фактор росту бета (transforming growth factor – TGF-β), інтерлейкіни (Interleukin IL) -1, -6, -8, -10, -12, -15. *C. trachomatis* має ЛПС на зовнішній мембрані, що може стимулювати макрофаги до експресії різноманітних цитокінів. До того ж ЛПС стимулює імунну відповідь, опосередковану Т-лімфоцитами, що виробляють відповідні цитокіни з різними імунними ефектами: Т-хелпери (Th)1 продукують IL-2, IL-12 та інтерферон гамма (Interferon – IFN-γ), тоді як клітини Th2 – IL-4 та IL-10 [8]. В експериментальних тварин, інфікованих хламідіями, в місці інфікування виявляють підгрупи клітин Th1 (CD4+) і Th2 (CD8+). Зокрема у мишей із дефіцитом CD4+- або CD8+-Т-лімфоцитів через обробку відповідними антитілами або в результаті мутацій у генах CD4, CD8 головного комплексу гістосумісності класу II або b2-мікроглобуліну показано внесок в імуногенез патології кожної з цих двох підгруп – Th1 та Th2 [9].

При ураженні хламідіями епітеліальні клітини людини реагують up-регуляцією експресії матричної рибонуклеїнової кислоти (мРНК) та секрецією прозапальних цитокінів – IL-1, -6, -8, IFN-γ, а також GRO-альфа, гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулювального фактора (GM-CSF). Показано, що при стимуляції гамма-інтерфероном цитотоксичних лімфоцитів відбувається лізис інфікованих хламідіями клітин, з яких виходять у позаклітинне середовище незрілі та нежиттєздатні проміжні форми хламідій, що лежить в основі звільнення організму від інфекції [9, 10].

Взаємодія будь-якого внутрішньоклітинного паразита (хламідій, цитомегаловірусу та ін.) з клітиною-хазяїном супроводжується гетерогенізацією, формуванням нових антигенів, ідентичних алогенним та ксеногенним. У *C. trachomatis* до числа білкових антигенів входять протеїни теплового шоку (heat shok proteins – HSP), які синтезуються як метаболічно активними формами хламідій, так і інфікованими клітинами хазяїна. HSP наявні в усіх клітинах і навіть експресуються в нормальних умовах, діючи як молекулярні шаперони. На основі їх молекулярної маси виділяють кілька груп протеїнів теплового шоку (HSP100, HSP90, HSP70 та HSP60), які допомагають підтримувати клітинний білковий гомеостаз [11, 12], а також активацію імунної системи у відповідь на вірусні та бактеріальні інфекції [13]. HSP60 відіграє важливу роль у багатьох клітинних процесах: проліферації, апоптозі, міграції та імунній відповіді [14].

Персистувальні форми хламідій продукують мінімальну кількість хламідійних структурних антигенів, але посилюють синтез і визволення хламідійного HSP60 на тлі підвищеного синтезу інфікованою клітиною людини власного HSP60; гомологія HSP60 хламідій та людини коливається від 50 до 80% [15].

Роль *C. trachomatis* у чоловічому безплідді, в тому числі в разі хронічного простатиту (ХП) та хронічного сечостатевого хламідіозу (ХСЧХ), є предметом постійних дискусій. Через вищеописані механізми, а також перехресну реактивність між епітопами бактеріальних і людських HSP, які беруть участь у багатьох етапах репродуктивного процесу, може відбуватись аутоімунна відповідь із потенційним погіршенням якості сперми та здатності сперматозоїдів до запліднення [16], з ризиком розвитку склерозу та обструкції сім'явиносних шляхів і навіть онкопатології сечостатевої системи [17, 18].

На сьогодні вивчається кореляція між наявністю антитіл до HSP60 та імунопатологічними проявами захворювань, серед яких вважаємо важливими зміни

цитокінової ланки імунітету, можливу кореляцію показників із фенотипічними особливостями пацієнтів.

Мета дослідження: визначити частоту HLA у хворих на хронічний простатит із діагностованою хламідійною інфекцією та встановити асоціативні зв'язки цих антигенів із продукцією цитокінів і рівнями антитіл до HSP60.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для етіологічної діагностики збудників у чоловіків із ХП використовували методи бактеріоскопії, прямої імунофлуоресценції, імуноферментного аналізу, полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Досліджували сироватку крові на наявність антитіл класів IgA, IgM, IgG до антигенів *C. trachomatis*, епітеліальні зіскрібки сечівника, секрет передміхурової залози та еякулят на наявність у них ДНК *C. trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* та *Ureaplasma* spp. методом ПЛР з використанням видоспецифічних праймерів.

Для аналізу розподілу антигенів гістосумісності проводили типування 89 чоловіків, хворих на ХП із ХССХ; референтну групу становили 350 здорових мешканців Києва. HLA визначали за допомогою стандартного мікролімфоцитотоксичного тесту на планшетах Terasaki із застосуванням спеціальної панелі анти-HLA сироваток (20 антигенів локусу A, 31 – локусу B, 9 – DR). Лімфоцити, що підлягали типуванню, виділяли з гепаринізованої периферичної крові шляхом центрифугування у градієнті щільності фікол-верографіну. Достовірність різниці у частоті визначення HLA оцінювали за допомогою критерію хі-квадрат для таблиць 2 × 2. У випадках, коли один із показників був менше ніж 10, для оцінювання достовірності різниці використовували точний метод Фішера. Величину відносного ризику (ВР) захворювання визначали за коефіцієнтом:

ВР = аб/вг, де а – кількість хворих, позитивних за цим антигеном; б – число осіб у контролі, негативних за цим антигеном; в – обсяг хворих, негативних за цим антигеном; г – кількісний показник осіб у контролі, позитивних за цим антигеном (значущими вважали показники ВР > 2,0) [19].

Етіологічну фракцію (абсолютний або атрибутивний ризик, σ) підраховували за формулою: σ = х – у/1 – у, де х – частота HLA-антигену у хворих, а у – частота у здорових. Цей показник дає змогу об'єктивно оцінити причинну роль в етіопатогенезі захворювання одного з декількох антигенів-провокаторів, для яких ВР становив > 2,0. Достовірним вважали показник σ > 0,1 [19].

У пацієнтів визначали продукцію прозапальних цитокінів – IL-1, IL-2, TNF-β, IFN-γ – та протизапального IL-10 методом імуноферментного аналізу, у частини пацієнтів досліджували IgG до рекомбінантного HSP60 і визначали показник екстинкції (E_{492}) при розведенні сироватки 1:32 у хворих залежно від наявності/відсутності антигенів-провокаторів.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакета програм SPSS for Windows (версія 11) та MedStat із використанням параметричних (тест Стьюдента) або непараметричних критеріїв (Вілкоксона), показників рангової кореляції Спірмена; достовірною вважали різницю при p < 0,05.

Таблиця 1

Частота виявлення HLA у хворих на ХП із діагностованою хламідійною інфекцією

HLA	Частота у здорових, %	Частота у хворих, %	ВР
A10 (25 + 26)	21,4	32,5	2,20
A33	0,6	5,6	10,40
B41	0,8	4,5	5,40
B51	1,4	11,2	8,70
DR4	9,0	18,0	2,48

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи «Оцінити ефективність та безпечність різних методів лікування чоловіків, хворих на хронічний калькульозний простатит» (2022–2024) із дотриманням принципів біоетики, законодавчих норм і вимог щодо проведення біомедичних досліджень, за висновком комісії з питань етики ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України» (протокол № 3 від 09.04.2021 р.).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження продемонстрували достовірне підвищення у чоловіків, хворих на ХП із хронічною хламідійною інфекцією, порівняно з референтною групою здорових, частоти виявлення таких HLA: A10 (25 + 26) (p = 0,038), A33 (p = 0,003), B41 (p = 0,049), B51 (p < 0,001) та DR4 (p = 0,05) (табл. 1). Етіологічну фракцію становили антигени A10 (25 + 26) – σ = 0,18 та B51 – σ = 0,10; інші – A33 (σ = 0,05), B41 (σ = 0,04) та DR4 (σ = 0,09) є антигенами відносного (підвищеного) ризику. Антигеном-протектором ХП + ХССХ є HLA-A1, частота якого у фенотипі хворих достовірно менше, ніж у референтній групі (табл. 2).

Вважаємо описані антигени предикторами хронічного перебігу саме ХССХ, тому що раніше ми визначили HLA-A24 і HLA-B52 маркерами абсолютного ризику саме ХП без ХССХ [20] (див. табл. 2). До того ж проведений нами окремий аналіз хворих на ХП, у яких виявлені *Mycoplasma genitalium* як збудник інфекції (24 хворих), також підтвердив достовірне підвищення у них частоти тільки A24 (ВР = 3,92; p = 0,024) як ознаки схильності до ХП (без наявності хламідіозу). У пацієнтів із ХП та наявністю *Ureaplasma* spp. (16 хворих) як внутрішньоклітинної (так само як хламідії) інфекції виявлено підвищення частоти антигену A10 (25 + 26) у фенотипі – ВР = 4,83; σ = 0,39 (p = 0,003).

Відомо, що ураження хламідійною інфекцією передміхурової залози може призводити до її атрофії та склерозу, що є негативним наслідком і для репродуктивної функції пацієнтів – особливою проблемою для нашої країни. Водночас наші дослідження показали, що до етіологічної фракції склерозу передміхурової залози (СПЗ) належать антигени A24 (це також обумовлює ризик ХП та ХП з аутоімунним компонентом (ХПак)) і A28; а до протекторів СПЗ – A10, B15 і B17 (див. табл. 2).

Таблиця 2

Частота HLA у здорових донорів (n = 350) і критерій відносного ризику в урологічних хворих

HLA	Частота в референтній групі, %	ХП* (n = 290)		ХПак* (50)		СПЗ* (n = 54)		ХП + ХССХ (89)	
		ВР	p	ВР	p	ВР	p	ВР	p
ЛОКУС А									
A1	28	0,87		1,71		0,81		0,48	**0,025**
A2	49,4	1,24		1,06		0,76		0,54	
A9	20,0	1,17		0,65		0,60		0,75	
A10	17,1	0,91		0,90		0,28	**0,023**	2,2*	**0,038**
A23	2,3	1,02		–		–		3,00	0,072
A24	6,3	**2,24***	**0,005**	**4,20***	**0,004**	**5,21***	**< 0,001**	0,34	p = 0,217
A25	9,1	0,39	**0,009**	0,64		0,58			
A26	6,3	0,75		–	**0,047**				
A28	8,0	1,32		1,71		**2,6***	**0,050**	1,14	
A33	0,6	0,83		–		–		10,4	**0,003**
ЛОКУС В									
B5	16,0	0,85		0,58	1,10	1,10		0,82	
B8	13,4	1,60		**4,30***	**< 0,001**	0,52		0,38	0,064
B12	20,9	0,94		1,19		0,97		0,54	
B13	17,4	0,90		1,50		1,66		0,47	0,073
B14	7,1	0,64		–	**0,027**	1,63		1,11	
B15	9,7	0,68		0,06	0,239	0,35	**0,045**	0,67	
B16	13,9	0,29	**0,010**	–	**0,046**			0,34	0,100
B17	14,3	0,51		0,25	**0,035**	0,11	**0,003**	1,12	
B18	8,3	0,71		0,23	0,127			1,25	
B21	5,7	1,56		**3,16***	**0,043**			1,19	
B27	8,3	1,70		0,96		0,70		1,25	
B35	17,1	0,95		1,35		2,30	0,484	0,98	
B41	0,8	–		–		–		5,4	**0,049**
B51	1,4	0,48	0,609	–		–		8,7*	**p < 0,001**
B52	0,6	**2,86***	**0,025**	**14,5***	**0,016**	–		–	

Примітки: * – таблиця (частково) та опис її даних публікується з люб'язного дозволу редакції Українського журналу нефрології та діалізу й авторів [20]; p визначали, коли ВР > 2,0 або ≤ 0,5; * – σ ≥ 0,1, етіологічна фракція (якщо p ≤ 0,05 для n ≤ 10); підкреслено – ВР в антигені зі зниженою частотою, курсив – тенденція (0,1 > p ≥ 0,05).

Ці результати свідчать про додатковий ризик розвитку СПЗ за наявності у фенотипі антигенів HLA-A24 і -A28 у хворих на ХП та ХПак, особливо з мікоплазмовою інфекцією (A24 як предиктор хронічного перебігу ураження передміхурової залози мікоплазмами). З іншого боку, у пацієнтів з A10 (25 + 26), як етіологічною фракцією ХП хламідійного (так само як і уреаплазмового) генезу, цей антиген може відігравати захисну роль щодо розвитку СПЗ як його протектор (див. табл. 2).

Дослідження найбільш частого сполучення антигенів у пацієнтів показали достовірне підвищення ризику ХП + ХССХ у разі наявності A2B21 та A36B13 із тенденцією до підвищення – A2B41, A2B51, A3B13, A3B49, A30B8, що дозволяє прогнозувати ймовірність розвитку ХП у чоловіків із хламідійною інфекцією (в т. ч. калькульозного); фенотип A2B7 свідчить про тенденцію до зниження цих ризиків (табл. 3).

Проведено також аналіз спонтанної та індукованої продукції прозапальних медіаторів – IL-1, IL-2, TNF-β, IFN-γ та протизапального IL-10 у групах хворих залежно від наявності/відсутності антигенів-провокаторів ХП на тлі ХССХ у чоловіків. Досліджувані поділені на 2 групи: з наявністю HLA-A10 (25 + 26) (24 особи) та без цього антигену у фенотипі (40 осіб). Виявлено достовірне зниження спонтанної продукції прозапальних цитокінів IFN-γ та TNF-α з відсутністю достовірної різниці індукованої продукції, так само як і інших прозапальних медіаторів імунітету в носіїв A10 (рисунок).

Таблиця 3

Частота виявлення сполучень HLA у фенотипі здорових донорів і пацієнтів із ХП та ХССХ

Частота сполучення HLA-антигенів, %		
у пацієнтів	**у референтній групі**	**p**
3,37%		
A1B5	5,91	0,546
A3B5	5,38	0,655
A3B15	0	*0,058*
A3B49	0	*0,058*
A2B27	4,30	0,990
A2B35	5,38	0,655
A2B41	0	*0,058*
A2B51	0	*0,058*
A10B1	5,38	0,655
A10B17	2,69	0,983
A11B7	3,76	0,816
A30B8	0	*0,058*
4,49%		
A36B13	0	**0,018**
A2B7	12,36	*0,066*
A2B14	2,69	0,671
A2B16	1,61	0,313
A2B17	6,99	0,593
A3B7	1,08	0,169
5,62%		
A2B21	0,54	**0,024**
A2B8	5,91	0,860
A2B13	8,06	0,630
A2B15	3,23	0,537

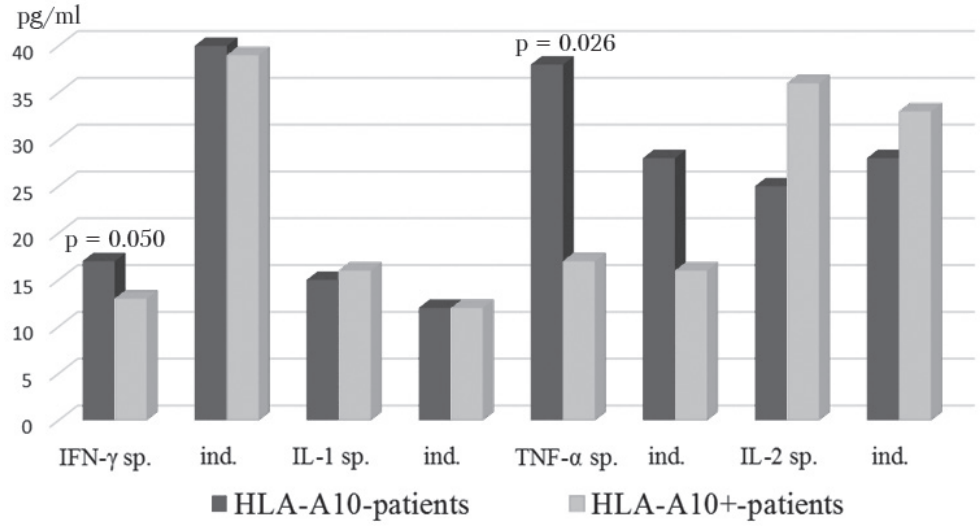
Примітки: підкреслено – ВР в антигені зі зниженою частотою; курсив – тенденція (0,1 > p ≥ 0,05).

Виявлено достовірне підвищення спонтанної продукції протизапального IL-10 у HLA-A10+ пацієнтів – 366,7 пкг/мл [308,0; 387,9] проти 267,4 пкг/мл [189,9; 360,5] (p = 0,011). Різниці середніх рівнів цього цитокіну (так само як і всіх досліджених прозапальних) залежно від наявності HLA-B51 не виявлено – 250,9 пкг/мл [237,0; 334,4] проти 348,4 пкг/мл [260,0; 382,0] (p = 0,529) (хоча раніше ми відзначили асоціативний зв'язок між цим антигеном і високим рівнем IL-10 у хворих на ХССХ [21]).

Проведено індивідуальний аналіз залежно від ступеня змін про-/протизапальних цитокінів. Дослідженими групами з найбільш вираженим зниженням/підвищенням, відповідно, були 1-ша група (a, b/c) порівняно з 2-ю групою (a, b/c), до яких увійшли інші пацієнти. До 1-ї групи з вираженим зниженням спонтанної секреції прозапальних цитокінів відносили показники ≤ 15 і ≤ 17 пкг/мл для IFN-γ (1a) та TNF-α (1b) відповідно, до 2-ї групи (a, b) – решта; навпаки, до 1c групи увійшли хворі з найвищим рівнем протизапального IL-10 – ≥ 345 пкг/мл, до 2c групи – решта. Отримано достовірну різницю між всіма групами 1 і 2 (a, b) за середніми даними спонтанної продукції, а для IL-10 – ще й індукованої (табл. 4).

У хворих із найнижчими рівнями спонтанної продукції IFN-γ (≤ 15 пкг/мл – 1a група) виявлялися HLA-A10 у 50,0 пацієнтів проти 31,0% у 2a групі (p = 0,247); B51 – в 11,5 проти 10,3% (p = 0,772); A33 – у 7,7 проти 6,9% (p = 0,685). У разі найнижчих рівнів спонтанної продукції TNF-α (≤ 17 пкг/мл – 1b) HLA-A10 зустрічався в 60,0 випадків проти 25,0% (p = 0,500). Групи для аналізу асоціації продукції цього цитокіну з антигенами B51 та A33 були недостатньо великими (10 та 16 хворих відповідно).

У групі обстежених із найвищою продукцією IL-10 (≥ 345 пкг/мл – 1c) виявлено достовірне підвищення відносного числа осіб із наявністю антигену A10 у фенотипі – 63 проти 25% у 2c групі (p = 0,038), тоді як достовірних зв'язків із B51 та A33



Спонтанна (sp.) та мітоген-індукована (ind.) продукція інтерферону-γ, фактора некрозу пухлин-α та інтерлейкіну-2 клітинами хворих на ХП і ХССХ залежно від наявності антигену A10 (25 + 26) в HLA-фенотипі

Таблиця 4

Середні показники у хворих на ХП із ХССХ у групах із найнижчою спонтанною продукцією IFN-γ, TNF-α (1a, 1b) та високою спонтанною продукцією IL-10 (1c) порівняно з іншими обстеженими (2a, b, c)

Продукція цитокінів	1-ша група (пкг/мл)	2-га група (пкг/мл)	p
IFN-γ			
Спонтанна	**1a** – 13,0 [10,5; 13,9]	**2a** – 17,7 [16,0; 19,8]	**p < 0,001**
Індукована	43,6 [29,3; 52,6]	38,7 [22,2; 49,2]	p = 0,641
TNF-α			
Спонтанна	**1b** – 14,7 ± 1,2	**2b** – 39,8 ± 6,1	**p = 0,010**
Індукована	15,4 ± 0,4	23,6 ± 5,2	*p = 0,092*
IL-10			
Спонтанна	**1c** – 382,0 [362,4; 406,6]	**2c** – 250,9 [131,0; 293,6]	**p < 0,001**
Індукована	382,3 [246,0; 402,6]	266,5 [194,2; 318,1]	**p = 0,025**

не було – 5,3 проти 15,0% (p = 0,636) та 10,5 проти 5,0% (p = 0,964) відповідно.

Кореляційний аналіз за Спірменом не виявив достовірних зв'язків між продукцією цитокінів у групах залежно від їх рівнів, тобто більш низька IFN-γ, TNF-α та висока IL-10; показаний лише достовірний зв'язок між спонтанною секрецією TNF-α та IL-10 в осіб без антигену HLA-A10 – p = 0,03.

У частини хворих на ХП і ХССХ вивчені рівні антитіл до HSP60, які достовірно перевищували показники норми в референтній групі – 0,309 [0,300; 0,468] проти 0,046 [0,045; 0,060] (p = 0,003); вище 0,100 у всіх обстежених хворих (100%) проти 12,5% у референтній групі (p < 0,001). У 6 з цих чоловіків (1-ша група) рівень IgG був найвищим і достовірно відрізнявся від решти (2-ї групи) – 0,458 [0,322; 0,983] проти 0,300 [0,298; 0,301] (p = 0,002). Не виявлено різниці в частоті HLA-A10 у цих підгрупах (p = 0,863), але антиген B51 достовірно частіше виявлявся у 2-й групі – у 25% осіб (p < 0,001) із менш вираженим підвищенням антитіл до HSP60 (майже в 4 рази ≤ ніж у 1-й групі), хоча і вище за норму (p = 0,020).

Проведені нами дослідження фенотипів виявили предиктори хронічного перебігу запалення передміхурової залози хламідійної етіології – абсолютний ризик (етіологічну фракцію) обумовлюють HLA-A10 (25 + 26) (σ = 0,18) та B51 (σ = 0,10); відносний – A33, B41 і DR4. При цьому аналіз HLA-фенотипів досліджуваної групи та пацієнтів із СПЗ не виявив спільних антигенів ризику, які достовірно частіше виявлялись у хворих на ХП, у тому числі й з наявністю аутоімунного компонента (A24 та A28), а A24 ще й за наявності мікоплазмової інфекції в таких осіб, що посилює загрозу СПЗ. Але A10 (25 + 26) як антиген абсолютного ризику ХП із ХССХ водночас є протектором СПЗ – достовірно рідко виявлявся в цій групі (p = 0,023), що свідчить про негативну роль A24 та A28 та позитивну – A10 у разі ХП незалежно від етіологічного чинника. Цікаво, що антигеном-протектором ХП хламідійного генезу виступає HLA-A1.

Виявлені нами HLA-B41 і -DR4 як антигени високої частоти у пацієнтів із ХП і ХССХ є, за нашими даними, ще й антигенами підвищеного ризику хронічного гломерулонефриту з нефротичним синдромом [20], а тому і можливих аутоімунних уражень передміхурової залози на тлі тривалого перебігу хламідіозу. Іншим цікавим аспектом отриманих даних щодо HLA-B51 як антигену атрибутивного ризику ХССХ при ХП є дослідження щодо виявленого зв'язку його високої частоти у хворих на туберкульоз, а мікобактерії, так само як і хламідії, є внутрішньоклітинними інфекціями. Водночас HLA-B52 має негативну, тобто захисну асоціацію з туберкульозом легень [22], а цей антиген у наших пацієнтів обумовлює відносний ризик ХП, але без супутньої хламідійної інфекції [20]. Vijaya Lakshmi Valluri та співавт. [22] пояснюють свої висновки тим, що експресія HLA-B52 пов'язана з високою абсолютною кількістю CD4+-лімфоцитів і, отже, відсутністю прогресування інфекції, що узгоджується і з нашими даними щодо цього антигену.

Відомо, що CD4+-лімфоцити захищають верхній репродуктивний тракт від інфекції *C. trachomatis*, їх обидві субпопуляції Th1 і Th2 відіграють різні ролі в розвитку патологій. Вони є комплементарними, і продукція ними відповідних цитокінів (IFN-γ та IL-10) безпосередньо впливає на статус виживання хламідій в організмі, так само як і патогеноспецифічні цитотоксичні CD8+T-клітини [8]. Наші дослідження підтверджують те, що індукція IL-10 часто відбувається разом із прозапальними цитокінами, і шляхи індукції IL-10 (серед яких показані останнім часом зміни в структурі хроматину, посилення або припинення транскрипції IL-10 і посттранскрипційні регуляторні механізми) можуть їх негативно регулювати [23], в тому числі важливого для протихламідійного імунітету IFN-γ.

Взагалі IL-10 має потужні протизапальні властивості та відіграє центральну роль в обмеженні імунної відповіді хазяїна на патогени, запобігаючи пошкодженню організму хазяїна та підтримуючи нормальний гомеостаз тканин [24]. Наведене дослідження IL-10 має вирішальне значення для розуміння прогресування ХССХ на тлі позитивних ефектів зниження інтенсивності запальної відповіді у разі ХП.

Так, за даними індивідуального аналізу даних обстежених чоловіків із ХП, що увійшли в групи

залежно від продукції вивчених цитокінів, підтверджена достовірна асоціація HLA-A10 із високою продукцією протизапального IL-10, що узгоджується з отриманими нами раніше даними у хворих на ХССХ [21]. Водночас ми не виявили достовірної асоціації зниження продукції IFN-γ та TNF-α з антигенами-провокаторами ХП у хворих із хламідійною інфекцією. Але наявність прямого кореляційного зв'язку між продукцією TNF-α та IL-10 демонструє нормальну функціональну активність Т-регуляторних клітин (T-reg) за продукцією останнього цитокіну для уникнення дисбалансу про-/протизапальних реакцій внаслідок підвищення рівнів TNF-α; відсутність такої кореляції у HLA-A10+ осіб із, можливо, неконтрольованою високою секрецією протизапального IL-10 впливає на зниження активності Th1 за продукцією IFN-γ та може спричиняти тривалий хронічний перебіг ХП на тлі як хламідійної, так і іншої внутрішньоклітинної інфекції, наприклад обумовленої молікутами.

Виявлений нами А10 як етіологічний чинник ХССХ у хворих на ХП у дослідженнях інших авторів вважається додатковим предиктором розвитку імуносупресії [25] і, за нашими попередніми даними, протектором розвитку склерозу, доброякісної гіперплазії та раку передміхурової залози [20]. Не можна виключити, що це відбувається через опосередкований вплив на високу здатність T-reg до продукції IL-10. Раніше ми отримали дані щодо достовірного підвищення функціональної активності T-reg за продукцією протизапального IL-10 у хворих на ХССХ [26], і дані щодо високих показників цього цитокіну в нашому дослідженні дозволяють констатувати зв'язок саме з хламідійною інфекцією, а не з антигеном-провокатором ХП. Це підтверджується нашими іншими висновками щодо антигенів ризику саме ХП [27].

Проте дослідження інших авторів не виявили суттєвої різниці в концентраціях вивчених цитокінів (IL-6, IL-2, IL-10, IL-17) у пацієнтів, інфікованих *C. trachomatis*, порівняно зі здоровими пацієнтами, хоча вони й вважають доцільним перевірити це на більшій кількості зразків [28].

У своїх дослідженнях HSP60 ми виходили з того, що *C. trachomatis* може продукувати його високі рівні; у наших пацієнтів HLA-B51 достовірно частіше виявлялися в групі з менш вираженим підвищенням антитіл до HSP60 – майже в 4 рази менше, ніж у 1-й групі (хоча і були вище за норму, p = 0,020). Раніше ми встановили асоціативний зв'язок між B51 і високим рівнем IL-10 у хворих на ХССХ [21], тому не можна виключати вплив високої активності T-reg на зниження функції Th1 і моноцитів/макрофагів, а тому й на продукцію прозапальних цитокінів, зв'язки між якими та HSP описані рядом авторів [11, 29]. В обстежених нами хворих із ХП у разі наявності іншого антигену ризику HLA-A10 виявлена достовірно нижча продукція IFN-γ та TNF-α, що, можливо, корелює з менш вираженим підвищенням HSP60, опосередковано обумовленим фенотипічними особливостями. Ці дані узгоджуються з публікаціями про те, що HSP60 справляють вплив на імунну систему через взаємодію з рецептором CD40 на дендритних клітинах і моноцитах, активують їх із виділенням широкого спектра цитокінів і хемокінів [13, 30].

Привертають увагу експериментальні роботи, які корелюють з отриманими нами результатами щодо високих рівнів HSP60 та активності T-reg за продукцією IL-10 у пацієнтів із наявністю хламідійної інфекції. З одного боку, індукована HSP60 активація Т-клітин і антитіла до HSP60 можуть бути виявлені в експериментальних моделях цукрового діабету, що сприяє його загостренню, з іншого – HSP60 викликав відповідь Th2 і пригнічував прогресування цукрового діабету в експерименті; імунізація пептидом HSP60-p277 мишей NOD індукувала Th2-відповідь із більшим вивільненням IL-10 і IL-4, що супроводжувалося зниженням відповіді Th1 [12]. На моделі артриту щурів уведення HSP60 показало збільшення кількості клітин T-reg (CD4+, FoxP3+) у лімфатичних вузлах, що дренують суглоби, і зменшило симптоми артриту. Zonneveld-Huijssoon та співавт. показали, що HSP60 може індукувати проліферацію клітин T-reg, опосередковану TLR9, що призводить до виробництва IL-10 [31]. Цікаво, що toll-подібні рецептори, мабуть, відіграють ключову роль в імунній регуляції HSP60/65, і коли HSP60/65 зв'язується з TLR9/HLA-DR, вони індукують цитокінову відповідь Th2; в іншому випадку, коли HSP60/65 зв'язується з TLR2/HLA-DR, вони індукують цитокінову відповідь Th1 [7, 32].

Є думка, що HSP не впливають на якість сперми та її функціональну здатність [16], але, за даними G. Sisti та співавт., у відповідь на внутрішній або зовнішній тепловий стрес високий рівень HSP70 перешкоджав нормальній функції аутофагії, що призводило до зменшення кількості функціональних сперматозоїдів [33]. Вважаємо за необхідне подальше вивчення впливу HSP на чоловіче безпліддя у хворих на ХП, особливо у разі ХССХ, зокрема в напрямку сучасних перспектив їх досліджень як потенційних мішеней для терапевтичного втручання [12].

Відомо, що HSP60/65 зв'язуються з HLA-DR і здатні легко презентувати клієнтські пептиди антигенпрезентувальним клітинам (АПК). Власний HSP60 піддається повній обробці антигену в АПК і індукує відповіді Th2 і толерогенність; з іншого боку, невласний HSP65 піддається неповному процесингу антигену в АПК і індукує відповідь Th1 і аутоімунітет [7], тому молекулярна мімікрія між HSP60 і HSP65 людини може індукувати аутоімунні явища.

Останні дослідження показали, що HSP часто надмірно експресуються у багатьох злоякісних пухлинах, пов'язані з проліферацією ракових клітин, метастазами та інвазією з негативним прогнозом, у тому числі у випадку раку передміхурової залози – HSP27 відіграє важливу роль у рухливості клітин раку передміхурової залози та прогресуванні метастазів. Експресія HSP60 тісно пов'язана з метастазами раку передміхурової залози в лімфатичні вузли, HSP70 зв'язується з N-кінцевим доменом андрогенного рецептора та модулює функцію рецептора в кліт-

тинах раку передміхурової залози, HSP90 відіграє важливу роль у розвитку прогресуючого раку передміхурової залози та виживанні [12]. У цьому сенсі привертає увагу той факт, що в досліджених хворих на ХП із ХССХ антигени ризику – А10 (25 + 26), В41 та А33, а серед раніше виявлених нами антигенів ризику раку передміхурової залози – А25 (ВР = 5,38; $p < 0,001$ – достовірна різниця порівняно зі здоровими), В41 (ВР = 10,05; $p = 0,068$ – тенденція до підвищення порівняно зі здоровими), а також А33, релятивний ризик у якого високий – 8,72 (перевищує 2,0), але різниця не достовірна (через недостатньо велику групу хворих) [20]; тому вважаємо доцільним приділяти більшу увагу для обстеження пацієнтів із ХП і ХССХ із наявністю цих антигенів у фенотипі та високими рівнями антитіл до HSP60.

Таким чином, порушення регуляції IL-10, у тому числі генетично обумовлене, може ускладнювати патологію у відповідь на інфекцію, зокрема хламідійну з тривалим її перебігом, так само як і обумовлювати ризик аутоімунних захворювань, що підтверджується іншими дослідженнями [24]. В цьому аспекті привертає увагу показаний нами раніше [20] факт достовірного зниження у хворих на ХП з аутоімунним компонентом антигену А26 у фенотипі як складового А10 (А25 + 26), який обумовлює високу продукцію IL-10 у разі ХП із наявністю ХССХ у пацієнта. Також важливим вважаємо виявлений нами раніше високий ризик розвитку ХПак у носіїв В52, тоді як для ХП на тлі ХССХ цей ризик обумовлений В51 [27], асоціацію якого з більш низьким рівнем антитіл до HSP60 серед всіх обстежених хворих ми показали, а можливі кореляції з прозапальними цитокінами – інші автори [29], що дозволяє сподіватись на менш виражені негативні впливи на передміхурову залозу в носіїв В51.

Отримані результати корелюють з уявленнями, що певні HLA беруть участь як в аутоімунних, так і в інфекційних захворюваннях [34, 35], а Jarmo Ritari та співавт. виявили, що загалом 11 спільних алелів HLA були незалежно пов'язані як з аутоімунними, так і з інфекційними захворюваннями. Обидва антигени DQA1*03:01 і DQB1*03:02 пов'язані з трьома інфекційними та трьома аутоімунними фенотипами; усі спільні HLA показали вплив ризику в обох групах захворювань, що свідчить про те, що інфекції можуть збільшити ризик аутоімунних захворювань [4].

Цитокіни, які виробляються Т-лімфоцитами, відіграють різні ролі, коли *C. trachomatis* інфікують організм людини [8], тому розуміння цих механізмів, доповнене нашими даними, допоможе розробити нові стратегії боротьби з проблемами, зумовленими наявністю хронічного хламідіозу в осіб із ХП. Перспективними слід вважати подальші дослідження регуляції експресії гена IL-10 імунними клітинами, включно з трансдукцією сигналу, епігенетикою, архітектурою промотора, посттранскрипційною регуляцією та ін. для запобігання прогресуванню захворювань.

Ендогенна обробка антигену обмежує розпізнавання клітин, інфікованих хламідіями, через головний комплекс гістосумісності. Хоча секреція IFN-γ є ключовим механізмом, за допомогою якого CD8+Т-лімфоцити контролюють реплікацію *C. trachomatis*, малоймовірно, що монофункціональні Т-лімфоцити, які продукують IFN-γ, є такими ж захисними та довгоживучими, як багатофункціональні. Майбутні дослідження праймування клітин CD8þT, антигеноспецифічності, поверхневого фенотипу та багатофункціональності специфічних для хламідій CD8þT-лімфоцитів сприятимуть розумінню аспектів відповіді, які мають протекторні функції або опосередковують прогресування імунопатології. Крім того, ця інформація буде важливою для визначення можливості створення протихламідійних вакцин для погіршення умов виживання збудника в організмі та запобігання розвитку тривалих хронічних інфекцій. Такі вакцини, найшвидше, включатимуть численні антигени або епітопи та потужний і безпечний ад'ювант, який стимулює кілька гілок імунної системи, включно з багатофункціональними клітинами CD8þT, здатними знищувати інфіковані клітини, не викликаючи серйозного пошкодження тканин [9].

Таким чином, генетичні особливості носіїв тих чи інших HLA, що асоціюють зі здатністю до продукції про-/протизапальних цитокінів і HSP60, визначені нами, дають змогу як аналізувати можливі ускладнення у хворих на ХП із наявністю ХССХ (аутоімунні явища, рак передміхурової залози, погіршення функціональної характеристики сперми та фертильного потенціалу), так і обґрунтувати підходи до вакцинації та іншої сучасної терапії.

ВИСНОВКИ

1. Типування крові виявило достовірне підвищення у хворих на ХП із ХССХ, порівняно зі здоровими, частоти HLA-A10 (25 + 26) ($p = 0,038$), -A33 ($p = 0,003$), -B41 ($p = 0,049$), -B51 ($p < 0,001$) та -DR4 ($p = 0,05$), з них А10 (25 + 26) ($\sigma = 0,18$) та В51 ($\sigma = 0,10$) належать до етіологічної фракції, тому в носіїв цих антигенів виступають абсолютними факторами ризику розвитку патології.

2. Група пацієнтів із наявністю А10 (25 + 26) в HLA-фенотипі характеризувалася достовірним зниженням спонтанної продукції IFN-γ ($p = 0,026$) та TNF-α ($p = 0,05$); показники IL-1 та IL-2, так само як і мітоген-індукованої секреції всіх досліджених прозапальних цитокінів, не відрізнялись від інших обстежених (без антигену А10).

3. Виявлено достовірне підвищення середньої продукції IL-10 у HLA-A10+ пацієнтів ($p = 0,011$), що підтверджено даними індивідуального аналізу – високим відносним рівнем носіїв А10 у групі з найвищими показниками цього протизапального медіатора імунітету ($p = 0,038$).

4. Середні рівні антитіл до HSP60 у хворих на ХП із наявністю *C. trachomatis* перевищують норму ($p = 0,003$); HLA-B51 достовірно частіше виявлявся в підгрупі з меншими (в 4 рази, ніж в інших обстежених) рівнями цих антитіл ($p < 0,001$).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Дріянська Вікторія Євгенівна – ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 486-67-31, *E-mail: victoriadriyanskaya@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-2586-5532

Шуляк Олександр Владиславович – ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ. *E-mail: avshulyak@hotmail.com*
ORCID: 0000-0001-9355-2266

Порошина Тетяна Вікторівна – ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0003-0998-9436

Нуріманов Каміль Раісович – ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0001-9308-5645

Руденко Ада Вікторівна – ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 486-67-31
ORCID: 0000-0002-5823-6556

Сич Володимир Ігорович – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (050) 734-96-92. *E-mail: sych2077@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-3820-110X

Шевчук Олександр Олегович – ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ. *E-mail: ashvk@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-1783-8737

DuBuske Lawrence – George Washington University Hospital, Washington, DC, USA; Immunology Research Institute of New England, Gardner, MA, USA
ORCID: 0000-0001-5013-8022

Information about the authors

Driianska Victoria E. – SI "Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine", Kyiv; tel.: (044) 486-67-31. *E-mail: victoriadriyanska@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-2586-5532

Shulyak Oleksandr V. – SI "Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine", Kyiv. *E-mail: avshulyak@hotmail.com*
ORCID:0000-0001-9355-2266

Poroshina Tetyana V. – SI "Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine", Kyiv
ORCID: 0000-0003-0998-9436

Nurimanov Kamil R. – SI "Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine", Kyiv
ORCID: 0000-0001-9308-5645

Rudenko Ada V. – SI "Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine", Kyiv; tel.: (044) 486-67-31
ORCID: 0000-0002-5823-6556

Sych Volodymyr I. – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (050) 734-96-92. *E-mail: sych2077@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-3820-110X

Shevchuk Oleksandr O. – SI "Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine", Kyiv. *E-mail: ashvk@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-1783-8737

DuBuske Lawrence – George Washington University Hospital, Washington, DC, USA; Immunology Research Institute of New England, Gardner, MA, USA
ORCID: 0000-0001-5013-8022

ПОСИЛАННЯ

1. Matzaraki V, Kumar V, Wijmenga C, Zhernakova A. The MHC locus and genetic susceptibility to autoimmune and infectious diseases. Genome Biol. 2017;18(1):76. doi: 10.1186/s13059-017-1207-1.

2. Dendrou CA, Petersen J, Rossjohn J, Fugger L. HLA variation and disease. Nat Rev Immunol. 2018;18(5):325-39. doi: 10.1038/nri.2017.143.

3. Hirata J, Hosomichi K, Sakaue S, Kanai M, Nakaoka H, Ishigaki K, et al. Genetic and phenotypic landscape of the major histocompatibilty complex region in the Japanese population. Nat Genet. 2019;51(3):470-80. doi: 10.1038/s41588-018-0336-0.

4. Ritari J, Koskela S, Hyvärinen K, Gen Fi, Partanen J. HLA-disease association and pleiotropy landscape in over 235,000 Finns. Hum Immunol. 2022;83(5):391-8. doi: 10.1016/j.humimm.2022.02.003.

5. Elwell C, Mirrashidi K, Engel J. Chlamydia cell biology and pathogenesis. Nat Rev Microbiol. 2016;14(6):385-400. doi: 10.1038/nrmicro.2016.30.

6. Paavonen J, Turzanski Fortner R, Lehtinen M, Idahl A. Chlamydia trachomatis, Pelvic Inflammatory Disease, and Epithelial Ovarian Cancer. J Infect Dis. 2021;224(12):121-7. doi: 10.1093/infdis/jiab017.

7. Puga Yung GL, Fidler M, Albani E, Spermon N, Teklenburg G, Newbury R, et al. Heat shock protein-derived T-cell epitopes contribute to autoimmune inflammation in pediatric Crohn's disease. PLoS One. 2009;4(11):e7714. doi: 10.1371/journal.pone.0007714.

8. Min S, He P, Zhou Q, Chen H. The dual role of cytokine responses to Chlamydia trachomatis infection in host pathogen crosstalk. Microb Pathog. 2022;173:105812. doi: 10.1016/j.micpath.2022.105812.

9. Wizel B, Nyström-Asklin J, Cortes C, Tvinnereim A. Role of CD8(+)T cells in the host response to Chlamydia. Microbes Infect. 2008;10(14-15):1420-30. doi: 10.1016/j.micinf.2008.08.006.

10. Rottenberg ME, Gigliotti-Rothfuchs A, Wigzell H. The role of IFN-gamma in the outcome of chlamydial infection. Curr Opin Immunol. 2002;14(4):444-51. doi: 10.1016/s0952-7915(02)00361-8.

11. Singh MK, Shin Y, Ju S, Han S, Choe W, Yoon KS, et al. Heat Shock Response and Heat Shock Proteins: Current Understanding and Future Opportunities in Human Diseases. Int J Mol Sci. 2024;25(8):4209. doi: 10.3390/ijms25084209.

12. Hu C, Yang J, Qi Z, Wu H, Wang B, Zou F, et al. Heat shock proteins: Biological functions, pathological roles, and therapeutic opportunities. MedComm (2020). 2022;3(3):e161. doi: 10.1002/mco2.161.

13. Wang Y, Whittall T, McGowan E, Younson J, Kelly C, Bergmeier LA, et al. Identification of stimulating and inhibitory epitopes within the heat shock protein 70 molecule that modulate cytokine production and maturation of dendritic cells. J Immunol. 2005;174(6):3306-16. doi: 10.4049/jimmunol.174.6.3306.

14. Duan Y, Tang H, Mitchell-Silbaugh K, Fang X, Han Z, Ouyang K. Heat Shock Protein 60 in Cardiovascular Physiology and Diseases. Front Mol Biosci. 2020;(7):73. doi: 10.3389/fmolb.2020.00073.

15. Drannik GM, Driyanskaya VE, Vashchenko SM, Stepanova NM, Fesenkova VY, Driyanskaya W. Imbalance of

gamma-interferon and interleukin-10 production as a factor in the pathogenesis of chronic genitourinary chlamydia. Immunol Allergol. 2004;(2):66-7.
16. Eggert-Kruse W, Batschulat K, Demirakca T, Strowitzki T. Male immunity to the chlamydial 60 kDa heat shock protein (HSP 60) – associated with semen quality? Andrologia. 2015;47(1):66-76. doi: 10.1111/and.12224.
17. Nasr El-Din A, Sorour H, Fattouh M, Abu El-Hamd M. Evaluation of the role of Chlamydia trachomatis in primary male infertility. Int J Clin Pract. 2021;75(10):e14702. doi: 10.1111/ijcp.14702.
18. Lianos GD, Alexiou GA, Mangano A, Mangano A, Rausei S, Boni L, et al. The role of heat shock proteins in cancer. Cancer Lett. 2015;360(2):114-8. doi: 10.1016/j.canlet.2015.02.026.
19. Driianska VM, Velychko M, Petrina O, Poroshina T, Nepomnyaschiy V, Liksunova L, et al. Peculiarities of some immunity indicators in patients with nonproliferative forms of chronic glomerulonephritis and nephrotic syndrome. Ukr J Nephrol Dial. 2018;59(3):10-7. doi: 10.31450/ukrjnd.3(59).2018.02.
20. Kolesnyk M, Vozianov S, Driianska V, Shulyak A, Gorpynchenko I, Bondarenko YM. HLA as risk and protection antigens against urinary tract diseases. Ukr J Nephrol Dial. 2022;74(2):63-74. doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2022.09.
21. Vozianov AF, Drannik GN, Montag TS, Vashchenko BB, Driyanskaya BB. Relationship of cytokinin synthesis activity (gamma-interferon, interleukin-10) and HLA-phenotype in patients with chronic mochepholic chlamydiosis. Ukr J of Dermatol Venereol Cosmetol. 2002;2(5):57-60.
22. Vijaya LV, Rakh SS, Anu RB, Hari Sai PV, Pantula V, Jasti S, et al. Role of HLA-B51 and HLA-B52 in susceptibility to pulmonary tuberculosis. Infect Genet Evol. 2006;6(6):436-9. doi: 10.1016/j.meegid.2006.02.002.
23. Saraiva M, O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. Nat Rev Immunol. 2010;10(3):170-81. doi: 10.1038/nri2711.
24. Iyer SS, Cheng G. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease. Crit Rev Immunol. 2012;32(1):23-63. doi: 10.1615/critrevimmunol.v32.i1.30.
25. Kuznetsova LV, Vizarko AN, Afonin VV, Rusin EV. Immunogenetic criteria for predicting the health of an individual when working under conditions of psychoemotional stress. Ukr Med Chasopys. 1999;5(13).
26. Driyanska VE, Drannik GM, Vashchenko SM, Stepanova NM, Fesenkova VY, Driyanska VV. Imbalance of gamma-interferon and interleukin-10 production as one of the factors of pathogenesis of chronic genitourinary chlamydia. Immunol Allergol. 2004;(2):66-7.
27. Vozianov S, Kolesnyk M, Driianska V, Shulyak O, Poroshina T, Nurimanov K, et al. Characteristics of HLA and Cytokine Production in Patients with Diseases of the Genitourinary System. Health Man. 2024;89(2):14-32. doi: 10.30841/2786-7323.2.2024.310014.
28. Bua A, Cannas S, Zanetti S, Molicotti P. Levels of different cytokines in women and men with asymptomatic genital infection caused by Chlamydia. J Infect Dev Ctries. 2019;13(9):847-850. doi: 10.3855/jidc.9810.
29. Whittall T, Wang Y, Kelly CG, Thompson R, Sanderson J, Lomer M, et al. Tumour necrosis factor-alpha production stimulated by heat shock protein 70 and its inhibition in circulating dendritic cells and cells eluted from mucosal tissues in Crohn's disease. Clin Exp Immunol. 2006;143(3):550-9. doi: 10.1111/j.1365-2249.2006.03010.x.
30. Berestoviy VO, Ahmad M, Venckivska IB, Ginzburg VG, Sokol IV, Berestoviy OO, et al. The overview and role of heat shock proteins (HSP) especially HSP 60 and 70 in reproduction and other pathologies (a literature review). Theor Med. 2021;26(1):54-62. doi: 10.26641/2307-0404.2021.1.227733.
31. Zonneveld-Huijssoon E, van Wijk F, Roord S, Delemarre E, Meerding J, de Jager W, et al. TLR9 agonist CpG enhances protective nasal HSP60 peptide vaccine efficacy in experimental autoimmune arthritis. Ann Rheum Dis. 2012;71(10):1706-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201131.
32. Androvitsanea A, Stylianou K, Drosataki E, Petrakis I. The pathophysiological role of heat shock response in autoimmunity: a literature review. Cells. 2021;10(10):2626. doi: 10.3390/cells10102626.
33. Sisti G, Kanninen T, Ramer I, Witkin S. Interaction between the inducible 70-kDa heat shock protein and autophagy: effects on fertility and pregnancy. Cell Stress Chaperones. 2015;20(5):753-8. doi: 10.1007/s12192-015-0609-9.
34. Bettencourt A, Carvalho C, Leal B, Brás S, Lopes D, Martins da Silva A, et al. The Protective Role of HLA-DRB1(*)13 in Autoimmune Diseases. J Immunol Res. 2015;2015:948723. doi: 10.1155/2015/948723.
35. Van Lummel M, Buis DTP, Ringeling C, De Ru AH, Pool J, Papadopoulos GK, et al. Epitope Stealing as a Mechanism of Dominant Protection by HLA-DQ6 in Type 1. Diabetes. 2019;68:787-95. doi: 10.2337/db18-0501.

Стаття надійшла до редакції 06.02.2025. – Дата першого рішення 17.02.2025. – Стаття подана до друку 21.03.2025