

8. Jousilahti P., Laatikainen T., Peltonen M. [et al.]. Primary prevention and risk factor reduction in coronary heart disease mortality among working aged men and women in eastern Finland over 40 years: population based observational study // *BMJ*. 2016. DOI: 10.1136/bmj.i721.
9. Hamer M., Stamatakis E., Kivimaki M. [et al.]. Objectively measured second-hand smoke exposure and risk of cardiovascular disease. What is the mediating role of inflammatory and haemostatic factors // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 56, No. 1. P. 18–23.
10. Hata K., Nakagawa T., Mizuno M. [et al.]. Relationship between smoking and a new index of arterial stiffness, the cardio-ankle vascular index, in male workers: a cross-sectional study // *Tobacco Induced Diseases*. 2012. No. 10. P. 11–16.
11. Lopes A.D., Mathers C.D., Ezzati M. [et al.]. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data // *Lancet*. 2006. Vol. 367. P. 1747–1757.
12. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. [et al.]. Heart disease and stroke statistics – 2016. Update a report from the American Heart Association // *Circulation*. 2016. Vol. 133. P. e38–e360.
13. Prasad D.S., Zubair Kabir, Dash A.K., Das B.C. Smoking and cardiovascular health: a review of the epidemiology, pathogenesis, prevention and control of tobacco // *Indian J. of Med. Sciences*. 2009. Vol. 63. No. 11. P. 520–533.
14. Strandberg A.Y. The effect of smoking in midlife on health-related quality of life in old age (a 26-year prospective study) // *Arch. Intern. Med.* 2008. Vol. 168, No. 18. P. 1968–1974.
15. Wolk R., Shamsuzzaman Abu S.M., Svatikova A. [et al.]. Hemodynamic and autonomic effects of smokeless tobacco in healthy young men // *Amer. Coll. Cardiol. Fond.* 2005. Vol. 45. P. 910–914.

Поступила в редакцию 18.04.2016.

ARTERIAL STIFFNESS AND CEREBROVASCULAR BLOOD FLOW IN PEOPLE OF YOUNG AGE IN THE EARLY STAGES OF HYPERTENSION: THE IMPACT OF TOBACCO SMOKING

I.G. Vinokurova, I.M. Davidovich, O.M. Protsyk
Advisory and Diagnostic Centre 'Viveya' (83 Zapadnaya St. Khabarovsk 680000 Russian Federation), Far Eastern State Medical University (35 Muraveva-Amurskogo St. Khabarovsk 680000 Russian Federation)

Objective. We assessed the impact of tobacco smoking on some parameters of arterial stiffness and indicators of cerebrovascular blood flow in young people in the early stages of hypertension.

Methods. We observed 202 young patients with hypertension stage I–II hypertension and grade 1–2 (of which 77 smokers) and 100 healthy individuals with normal blood pressure (of which 37 were smoking). A comprehensive study of the state of stiffness of the great arteries and cerebrovascular blood flow by ultrasonic method was conducted.

Results. Tobacco smoking and hypertension had a negative impact on the indicators of arterial stiffness, as evidenced by the significantly higher value of pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index and no reduction in speed parameters of blood flow in the internal carotid and middle cerebral artery. Smokers and non-smokers with hypertension were decreased the growth of the internal jugular vein area during the Valsalva maneuver.

Conclusions. Tobacco smoking and hypertension have a negative impact on the performance parameters of arterial stiffness and cerebral blood flow in young patients with hypertension of the I–II stage. At the same time the speed of blood flow parameters are largely affected by smoking, and indicators of arterial stiffness of the great arteries and internal jugular veins stretch – high blood pressure.

Keywords: arterial hypertension, arterial tension, arterial inflow, venous outflow.

Pacific Medical Journal, 2016, No. 4, p. 53–57.

УДК 616.523:616.98:579.882.11-078

DOI: 10.17238/Pmj1609-1175.2016.4.57–60

Новые диагностические и прогностические маркеры при герпетической и хламидийно-герпетической инфекции

Н.С. Чепурнова^{1,2}, Е.В. Маркелова², М.С. Тулупова³, Л.Г. Волчкович¹

¹ Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи (690091, г. Владивосток, ул. Уборевича, 30/37), ² Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), ³ Российский университет дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6)

Проанализированы показатели локального и системного цитокинового статуса у 80 мужчин с хроническим вирусным и вирусно-бактериальным уретритами. При хроническом вирусном уретрите диагностически значимым оказалось повышение уровня фактора некроза опухоли-α в сыворотке венозной крови, а также выраженное снижение индекса «интерферон-γ : интерлейкин-10» как в сыворотке венозной крови, так и в семенной жидкости. При вирусно-бактериальном уретрите диагностическое значение имело повышение уровня фактора некроза опухоли-α в эякуляте.

Ключевые слова: хронический уретрит, фактор некроза опухоли, интерферон-γ, интерлейкин-10.

При инфекциях, вызванных вирусом простого герпеса 2-го типа, происходят выраженные нарушения интерферонового и цитокинового статусов больных. Бессимптомное персистирование *Chlamydia trachomatis*, может приводить к «запуску» иммунного ответа организма с реакцией замедленной гиперчувствительности, что является одним из ведущих факторов в генезе мужского

бесплодия. В ассоциации с хламидиями вирус простого герпеса 2-го типа играет важную роль в развитии неопластических процессов в предстательной железе [10].

Данные, полученные на экспериментальных животных свидетельствуют о том, что сперматозоиды могут быть носителями генов вирусов и бактерий. Они являются естественными векторами для переноса чужеродной ДНК в яйцеклетку. Такие половые клетки могут быть дополнительными источниками инфекций органов малого таза половых партнеров [1].

Чепурнова Наталья Сергеевна – врач отделения восстановительного лечения ККЦСВМП, ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии ТГМУ; e-mail: dr.cns@yandex.ru

Многочисленные исследования инфекционных поражений мочеполовой сферы посвящены, как правило, разновидностям моноинфекций, или в литературе освещены иммунологические особенности и варианты лечения лишь нескольких сочетаний урогенитальных инфекций. В то же время микст-уретритам, особенно хламидийно-герпетической этиологии, посвящено крайне мало работ.

Цель исследования – на основании анализа локального и системного цитокинового статуса выявить дополнительные дифференциально-диагностические маркеры уретритов у мужчин.

Материал и методы

Согласно общепринятым стандартам проведено обследование на инфекции, передающиеся половым путем, 80 мужчин, страдавших хроническими уретритами (средний возраст – $33,0 \pm 4,2$ года): 1-я группа – 40 человек с хроническим герпетическим уретритом; 2-я группа – 40 человек с вирусно-бактериальным уретритом (генитальный герпес в сочетании с хламидиозом – герпетически-хламидийный уретрит).

Группу сравнения (контрольную) сформировали 20 практически здоровых мужчин-добровольцев, средний возраст – $32,5 \pm 1,1$ года.

В сыворотке венозной крови и эякуляте исследовали уровни факторов некроза опухоли (tumor necrosis factor – TNF) α и β , интерферона- γ (interferon γ – IFN γ) и интерлейкина-10 (interleukin 10 – IL10). Определение содержания цитокинов проводили с помощью специфических реактивов фирмы R&D Diagnostics Inc. (США) методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа. Учет результатов осуществляли с помощью иммуноферментного анализатора Multiscan (Финляндия). Количественные расчеты выполняли путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы. Исследование эякулята проводили согласно протоколу ВОЗ (5-е изд., 2010). Обработку материала осуществляли методом вариационной статистики с использованием двухвыборочного t-критерия Стьюдента и критерия Манна–Уитни. При нормальном распределении случайные величины указывались в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Количественные признаки, не имевшие нормального распределения (непараметрические критерии), представлены в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го квартилей (Q25–Q75).

Результаты исследования

В сыворотке венозной крови мужчин, страдавших уретритами, констатировано достоверное повышение уровней TNF α и IL10. Высокое содержание TNF α ,

Таблица 1

Уровень цитокинов в сыворотке венозной крови мужчин с уретритами

Цитокин	Уровни цитокинов, пг/мл					
	1-я группа		2-я группа		Контроль	
	Me	Q25–Q75	Me	Q25–Q75	Me	Q25–Q75
TNF α	10,90 ¹	7,40–22,50	10,40 ¹	6,90–25,40	2,40	1,80–3,70
TNF β	3,95	3,21–5,44	4,19	3,49–6,01	4,07	3,37–5,47
IFN γ	9,13	5,61–11,36	9,62	6,72–14,20	9,34	5,95–13,87
IL10	22,76 ¹	11,31–54,02	24,12 ¹	15,88–32,62	11,48	9,22–12,62

Здесь и в табл. 2–4:

¹ Разница с контролем статистически значима.

² Разница со 2-й группой статистически значима.

Таблица 2

Уровень цитокинов в эякуляте мужчин с уретритами

Цитокин	Уровни цитокинов, пг/мл					
	1-я группа		2-я группа		Контроль	
	Me	Q25–Q75	Me	Q25–Q75	Me	Q25–Q75
TNF α	4,31 ²	3,01–4,55	6,92 ¹	4,34–9,47	2,22	1,53–3,71
TNF β	10,01 ¹	7,08–14,96	7,39 ¹	5,83–8,99	5,35	4,21–6,51
IFN γ	15,21	13,15–16,09	14,96	14,44–17,08	18,69	16,31–21,71
IL10	19,51 ¹	10,22–116,11	17,13 ¹	16,33–118,65	10,10	8,90–11,30

Таблица 3

Соотношения IFN γ /IL10 в сыворотке венозной крови и эякуляте мужчин с уретритами

Субстрат	IFN γ /IL10, $M \pm \sigma$		
	1-я группа	2-я группа	Контроль
Сыворотка	0,30 \pm 0,05 ¹	0,28 \pm 0,08 ¹	0,92 \pm 0,07
Эякулят	0,23 \pm 0,03 ^{1,2}	0,34 \pm 0,02 ¹	1,88 \pm 0,06

необходимого для запуска апоптогенного сигнала, косвенно свидетельствовало об активации апоптоза. Уровни TNF β и IFN γ не выходили за пределы референсных значений (табл. 1).

В эякуляте мужчин, страдавших уретритами, концентрация TNF β превышала показатели контроля, что указывало на активное проникновение вируса герпеса в сперматозоиды. Содержание IL10 в 1-й группе пациентов также превышало референсные величины, что, по нашему мнению, свидетельствовало о компенсаторной реализации противовоспалительных механизмов при моноинфекции. В то же время уровень TNF α в эякуляте был значительно выше у мужчин с бактериально-вирусным уретритом, чем в 1-й группе и группе контроля. Концентрация IFN γ статистически значимо не отличалась как от контрольных значений, так и между исследуемыми группами (табл. 2). Давно известно, что TNF α подавляет хламидийную инфекцию и играет важную роль в ранней элиминации хламидий, несвязанной с IFN γ [3, 4, 10]. В связи с этим его гиперпродукцию при вирусно-бактериальных уретритах можно рассматривать как механизм компенсации, не исключая высокую апоптотическую активность, поддерживающую хроническое воспаление.

Показатели спермограмм мужчин с уретритами ($M \pm \sigma$)

Показатель		1-я группа	2-я группа	Контроль	
Наименование	Норма				
Объем	$\geq 1,5$ мл	$3,0 \pm 0,4$	$3,8 \pm 0,5$	$3,1 \pm 0,4$	
Время разжижения	15–60 мин.	$10,6 \pm 1,6^1$	$13,7 \pm 1,5$	$25,0 \pm 4,5$	
pH	7,2–7,8	$7,6 \pm 0,1$	$7,7 \pm 0,1$	$7,3 \pm 0,1$	
Сперматозоиды	Концентрация	≥ 15 млн/мл	$126,6 \pm 13,1$	$97,9 \pm 11,7$	$97,6 \pm 21,4$
	Общее кол-во	≥ 39 млн	$102,6 \pm 12,5^1$	$113,4 \pm 16,5^1$	$277,2 \pm 53,7$
	Общая подвижность	$\geq 40\%$	$60,6 \pm 3,4^1$	$65,6 \pm 2,5^1$	$84,8 \pm 5,8$
	Прогрессивно подвижные	$\geq 32\%$	$41,6 \pm 2,6^1$	$43,0 \pm 2,9^1$	$75,4 \pm 5,4$
	Непрогрессивно подвижные	0%	$26,3 \pm 3,3^1$	$29,3 \pm 3,0^1$	$9,4 \pm 2,1$
	Неподвижные	0%	$38,1 \pm 2,6^1$	$33,8 \pm 2,2^1$	$15,2 \pm 1,7$
	Жизнеспособность	$\geq 58\%$	$76,5 \pm 5,6$	$84,4 \pm 1,6$	$81,8 \pm 6,1$
	Нормальные формы	$\geq 4\%$	$2,5 \pm 0,3^1$	$2,0 \pm 0,2^1$	$75,8 \pm 1,6$
	Аномалия головки	0%	$95,2 \pm 0,9^1$	$97,7 \pm 0,2^1$	$16,4 \pm 2,5$
	Аномалии шейки	0%	$28,0 \pm 2,6^{1,2}$	$20,6 \pm 1,0^1$	$5,4 \pm 1,4$
Аномалии жгутика	0%	$5,1 \pm 0,6^{1,2}$	$7,6 \pm 0,7^1$	$4,2 \pm 0,6$	
Плазма	Лимонная к-та	≥ 20 ммоль/л	$16,3 \pm 3,0^1$	$14,1 \pm 1,2^1$	$24,6 \pm 1,0$
	Цинк	$\geq 2,4$ мкг/дл	$4,3 \pm 0,9$	$2,3 \pm 0,4$	$3,4 \pm 0,8$
	Фруктоза	≥ 13 ммоль/л	$38,9 \pm 7,2$	$54,3 \pm 13,7$	$46,3 \pm 2,1$

Соотношение $IFN\gamma/IL10$, отражающее интенсивность клеточного иммунного ответа, в сыворотке крови обеих групп мужчин, страдавших уретритами, статистически не различалось, однако относительно группы контроля было достоверно снижено. В эякуляте лиц со смешанным уретритом индекс $IFN\gamma/IL10$ был достоверно выше, чем в 1-й группе (табл. 3).

При изучении количественных и качественных показателей спермограмм мужчин с хроническими уретритами было установлено статистически значимое снижение общей подвижности сперматозоидов, а также количества сперматозоидов с прогрессивным движением. Число неподвижных форм и форм с непрогрессивным движением значительно превышало референсные значения. В обеих группах наблюдения были обнаружены аномалии головки и шейки половых клеток, однако во 2-й группе преобладали сперматозоиды с аномалиями жгутиков. Необходимо отметить, что в обеих группах, особенно у лиц со смешанными уретритами, зарегистрировано значительное снижение уровня лимонной кислоты в семенной плазме, что могло свидетельствовать об угнетении функции предстательной железы (табл. 4).

Обсуждение полученных данных

В сыворотке венозной крови лиц с хроническими уретритами констатировано достоверное повышение уровня как провоспалительного цитокина $TNF\alpha$, так и противовоспалительного цитокина $IL10$. Высокое содержание $TNF\alpha$, необходимого для запуска апоптогенного сигнала, косвенно свидетельствует об активации апоптоза. Уровень $TNF\beta$ в сыворотке крови пациентов обеих групп не выходил за пределы референсных

Таблица 4

значений. $TNF\beta$, не только связывается с рецепторами TNF , но также служит медиатором проникновения вируса герпеса [9, 12]. 14-й член надсемейства рецепторов TNF (tumor necrosis factor receptor superfamily member 14) совместно со своими лигандами-гомологами, TNF , лимфотоксинами α и β , иммуноглобулинами и рецепторами лимфоцитов формирует сложную мультисигнальную систему регуляции воспаления и гомеостаза иммунной системы [7, 11]. В эякуляте лиц с хроническими уретритами значения $TNF\beta$ превышали таковые контрольной группы, что указывает на активное проникновение вируса герпеса в сперматозоиды. В то же время концентрация $TNF\alpha$ в эякуляте была значительно выше лишь в группе мужчин с бактериально-

но-вирусным уретритом. Давно известно, что $TNF\alpha$ подавляет хламидийную инфекцию и играет важную роль в ранней элиминации хламидий, не опосредованной $IFN\gamma$ [2, 8]. В связи с этим гиперпродукцию $TNF\alpha$ во 2-й группе можно рассматривать как механизм компенсации, но не исключая и того, что высокая апоптотическая активность способствует поддержанию хронического воспаления и нарушению фертильности.

По мнению С.А. Спиридоновой и др. [6], частота рецидивов заболевания связана со степенью снижения синтеза лимфоцитами $IFN\gamma$ и цитотоксичности натуральных киллеров. Наши результаты подтверждают точку зрения коллег: как в сыворотке венозной крови, так и в эякуляте у представителей обеих групп уровень $IFN\gamma$ не выходил за пределы референсных значений, что, по нашему мнению, свидетельствовало об относительной недостаточности его продукции. Считается, что на исход хламидийной инфекции, заканчивающейся полным выздоровлением или развитием осложнений, влияет баланс между уровнем продукции $IFN\gamma$ и $IL10$. При длительно протекающей инфекции значительно увеличивается секреция $IL10$. Он ингибирует в фагоцитах и антиген-представляющих клетках транскрипцию и продукцию цитокинов, отвечающих за воспалительный ответ (TNF , $IL12$ и др.) [5]. Пониженная экспрессия $IL10$ приводит к изменению баланса между Т-хелперами 1-го и 2-го типов в сторону первых и, соответственно, к более выраженному Т-клеточному ответу. Таким образом, исследователи затрудняются однозначно ответить, какому клеточному ответу при урогенитальном хламидиозе принадлежит главенствующая роль. При инфекциях, передающихся половым путем, преимущественно наблюдают трансформацию Т-хелперного ответа в сторону клеток 2-го типа, ответственных за

формирование гуморальной антиген-специфической реакции, сопровождающейся повышенной продукцией противовоспалительных медиаторов и снижением способности макрофагов к продукции интерферона [5]. Нами зафиксировано выраженное снижение индекса $IFN\gamma/IL10$ при хронических уретритах как в сыворотке венозной крови, так и в семенной жидкости, что свидетельствует о дизрегуляции иммунного ответа на локальном и системном уровнях.

При ультраструктурном исследовании сперматозоидов хламидии и капсиды вируса герпеса были обнаружены в ядрах сперматозоидов, в перинуклеарном пространстве и в районе пор ядерной оболочки. В эякулятах преобладали сперматозоиды с микроголовками и цитоплазматической каплей. Эти клетки не могут принимать участие в оплодотворении, т.к. сперматозоиды с микроголовками – половые клетки с редуцированным геномом, а с цитоплазматической каплей – незрелые формы [5]. Так, А. Kate et al. [8] сообщали, что воспалительные процессы урогенитального тракта сопровождаются прикреплением хламидий к сперматозоидам в 33–45 % случаев.

Таким образом, при хроническом вирусном уретрите диагностически значимым является повышение уровня $TNF\alpha$ в сыворотке венозной крови, а также выраженное снижение индекса $IFN\gamma/IL10$ как в сыворотке венозной крови, так и в семенной жидкости. При смешанном уретрите вирусно-бактериальной этиологии диагностически значимым оказалось повышение уровня $TNF\alpha$ в эякуляте, который был значительно выше в сравнении с группой мужчин с герпетическим уретритом и с группой контроля. Повышение уровня $TNF\alpha$ выше 21 пг/мл в сыворотке венозной крови и выше 12,4 пг/мл в эякуляте может служить дополнительным критерием диагностики хронического уретрита вирусно-бактериальной природы.

Заключение

У мужчин с вирусными и вирусно-бактериальными уретритами выявлены нарушения в регуляции цитокиновой сети с высоким содержанием $TNF\alpha$ и $IL10$ на системном уровне. На локальном уровне констатируется повышение концентраций $TNF\beta$ и $IL10$, а содержание $TNF\alpha$ было достоверно выше только у лиц с вирусно-бактериальным уретритом, что можно использовать для дифференциальной диагностики хронического уретрита герпетически-хламидийной природы.

References

1. Kusch A.A., Naumenko V.A. Herpesvirus and male infertility: is there any connection? // *Problems of Virology*. 2013. No. 3. P.4–9.
2. Mavrov G.I., Chinov G.P. The role of cytokines in the pathogenesis of clamidiosis // *Ukrainian Journal of Dermatology, Venereology, Cosmetology*. 2004. No.1. P. 53–59.
3. Persistent viral infections: etiology and immune pathogenesis / Markelova E.V., Sklyar L.F., Prosekova E.V. [et al.]. Vladivostok: Meditsina DV, 2016. 160 p.
4. Petrova L.I., Yutskovskiy A.D. Medical and social research of young people of working age suffering from sexually transmitted infections in the Republic of Sakha (Yakutia) // *Pacific Medical Journal*. 2014. No. 2. P. 74–76.

5. Rakhmatulina M.R., Popov D.V., Nechaeva I.A. [et al.]. Analysis of risk factors and modern clinical and laboratory features of uncomplicated and complicated forms of urogenital chlamydial infection in men // *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2012. No. 4. P. 55–63.
6. Spiridonova S.A., Tolmacheva L.M., Lukinykh S.M. Chronic recurrent herpetic stomatitis as a disease of the immune system // *Modern Technologies in Medicine*. 2012. No. 3. P. 121–125.
7. Yarilin A.A. *Immunology*. M.: GEOTAR-Media, 2010. 752 p.
8. Kate A., Eileen A. The role of the immune response in *Chlamydia trachomatis* infection of the male genital tract: a double-edged sword // *Front. Immunol*. 2014. Vol. 5. P. 534–555.
9. Roach D.R., H., Saunders B. [et al.]. Secreted lymphotoxin- α is essential for the control of an intracellular bacterial infection // *Journal of Experimental Medicine*. 2001. Vol. 193, No. 2. P. 239–246.
10. Shin H., Iwasaki A. Generating protective immunity against genital herpes // *NIH-PA* // *Author Manuscript*. 2013. Vol. 34, No. 10. P. 487–494.
11. Soroosh P., Doherty T., So T. Herpesvirus entry mediator (TNFRSF14) regulates the persistence of T helper memory cell populations // *J. Exp. Med*. 2011. Vol. 208, No. 4. P. 797–809.
12. Veiga-Parga T., F., Mulik S. [et al.]. Controlling herpetic stromal keratitis by modulating lymphotoxin- α -mediated inflammatory pathways // *Microbes and Infection*. 2013. Vol. 15, No. 10–11. P. 677–687.

Поступила в редакцию 24.06.2016.

NEW DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC MARKERS WITH HERPES AND CHLAMYDIA, HERPES INFECTION

N.S. Chepurnova^{1,2}, E.V. Markelova², M.S. Tulupova³, L.G. Volchkovich¹

¹ Regional Clinical Center of Specialized Types of Medical Care (30/37 Oborevicha St. Vladivostok 690091 Russian Federation), ² Vladivostok State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690950 Russian Federation), ³ Peoples' Friendship University of Russia (6 Mikluho-Maklaya St. Moscow 117198 Russian Federation)

Objective. The purpose of the study was identification of additional differential diagnostic markers of urethritis in men by analyzing local and systemic status.

Methods. We analyzed the indicators of local and systemic cytokine status in men with chronic urethritis (40 men with chronic viral urethritis and 40 men with viral and bacterial urethritis). The comparison group (control group) consisted of 20 healthy male volunteers. Cytokines were determined by ELISA, semen analysis indicators according to WHO protocol (5th ed., 2010).

Results. In chronic viral urethritis diagnostically significant is the improvement of $TNF\alpha$ in the venous blood serum, as well as a marked reduction of index $IFN\gamma/IL10$ in the venous blood serum and seminal fluid, suggesting a dysregulation of the immune response at a local and systemic level in such patients. With mixed urethritis of viral-bacterial etiology diagnostically significant was the authentic increase in $TNF\alpha$ levels in the ejaculate that was significantly higher compared to the group of men with herpetic urethritis and control group, combined with strong content of the same cytokine in the venous blood serum, which indicates a high apoptotic activity precisely in this investigated group and helps to maintain chronic inflammation and impaired fertility.

Conclusions. The increase in $TNF\alpha$ levels higher than 21 pg/ml in the venous blood serum and 12.4 pg/ml in the ejaculate is an additional criterion for the diagnosis of chronic viral-bacterial urethritis. $TNF\beta$ levels in the ejaculate exceeded the values of both control group and group with viral urethritis, indicating that the negative impact of herpes infection on the clinical course of urethritis of mixed etiology and affects adversely on the reproductive health of men.

Keywords: chronic urethritis, tumor necrosis factor, interferon γ , interleukin 10.