

ВЗАИМОСВЯЗЬ МАРКЕРОВ ОБМЕНА КОЛЛАГЕНА И ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАЮЩИХСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЁМ

Р.А. САДРЕТДИНОВ, О.С. ПОЛУНИНА

ГБОУ ВПО Астраханский ГМУ Минздрава России, ул. Бакинская, д.121, г. Астрахань, 414000, Россия

Аннотация. Было изучено состояние баланса коллагена у больных хроническим простатитом на фоне инфекций, передающихся половым путем. В исследование были включены 280 пациентов с хроническим простатитом, распределенные на четыре группы: 70 фертильных больных без инфекций, передающихся половым путем, 70 фертильных больных с инфекциями, передающимися половым путем, 70 бесплодных больных без инфекций, передающихся половым путем и 70 бесплодных больных с инфекциями, передающимися половым путем. Группу контроля составили 50 практически здоровых мужчин репродуктивного возраста. В образцах сыворотки определяли уровни трансформирующего фактора роста $\beta 1$, С-концевого телопептида коллагена I типа и карбокситерминального пропептида проколлагена I типа. Было установлено влияние усиления фиброобразования и образования коллагена I типа на развитие бесплодия у больных хроническим простатитом, а также доказана роль инфекций, передающихся половым путем, в инициации и поддержании данных процессов. Кроме того, установлено, что параллельно процессам фиброобразования и образования коллагена I типа у больных хроническим простатитом идут процессы распада коллагена I типа, что может приводить к структурным изменениям в предстательной железе и, как следствие, функциональным нарушениям работы органа.

Ключевые слова: хронический простатит, фертильность, фиброз, С-концевой телопептид коллагена I типа, инфекции, передающиеся половым путем.

CORRELATION BETWEEN EXCHANGE MARKERS OF COLLAGEN AND SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS

R.A. SADRETDINOV, O.S. POLUNINA

Astrakhan State Medical Academy, Bakinskaya str., 121, Astrakhan, 414000, Russia

Abstract. The article is devoted to the results of studying the state of the balance of collagen in patients with chronic prostatitis on a background of sexually transmitted infections (STIs). The study included 280 patients with chronic prostatitis, divided into four groups: 70 patients of fertile without STI, 70 fertile patients with STIs, 70 infertile patients without STIs and 70 infertile patients with STIs. The control group included 50 healthy men of reproductive age. The levels of transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), the C-terminal telopeptide of collagen type I (STP) and the carboxy propeptide of procollagen type I (CAT) were determined in serum samples. It was determined the effect of strengthening fibrosis formation and the formation of type I collagen in the development of infertility in patients with chronic prostatitis. It was proved the role of sexually transmitted infections in the initiation and maintenance of these processes. In addition, it was found that the parallel processes fibrosis formation and the formation of collagen type I in patients with chronic prostatitis are decay processes of type I collagen, which can lead to structural changes in the prostate gland and as a result, malfunctions functional organ.

Key words: chronic prostatitis, fertility, fibrosis, C-terminal telopeptide of type I collagen, an infection transmitted sexually.

Фиброгенез – распространенный и универсальный процесс, основу которого составляет избыточное накопление протеинов внеклеточного матрикса и тканевых коллагеназ [3, 9, 11]. Поиск сывороточных показателей активности фиброгенеза на сегодняшний день продолжается по ряду причин. Наиболее существенной причиной является то обстоятельство, что биопсия внутренних органов, в том числе и предстательной железы, проводится только в специализированных учреждениях и требует специальной подготовки клинициста и патоморфолога [2].

Изучение факторов фиброобразования имеет важное клиническое значение при хроническом простатите [1, 7]. В 5-18,3% простатит вызывают инфекционные агенты [6, 10]. Учеными доказано, что уменьшение воспалительных изменений способствует регрессии фиброобразования [5, 8].

Однако в литературе практически не освещено влияние инфекций, у больных хроническим простатитом на возникновение фиброобразования в предстательной железе. Исследования этой проблемы остаются единичными [4]. Это создало предпосылки для выбора цели исследования.

Цель исследования. Изучить состояние баланса коллагена у больных хроническим простатитом на фоне инфекций, передающихся половым путем (ИППП).

Материалы и методы исследования. Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых-кандидатов наук за проект «Хронический простатит в развитии мужского бесплодия» (МК-6729.2015.7). Проведение данного клинического исследования одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (заседание РНЭК от 3.10.2014, протокол №9). Поправок к исходному протоколу РНЭК не было.

Первично из 940 обследованных мужчин были отобраны 280 пациентов с *хроническим простатитом* (ХП) на фоне инфекций, передающихся половым путем, и без таковых. Длительность ХП на фоне ИППП варьировала от 2 до 6 лет. У 23% пациентов причиной простатита явился трихомониаз, в остальных случаях обнаруживалась микст-инфекция: сочетание трихомониаза с хламидиозом (19%), трихомониаза с микоплазмозом (29%), трихомониаза с уреоплазмозом (24%) и трихомониаза с кандидозом (5%).

Исходя из цели исследования, все пациенты с ХП были распределены на 4 основные группы: 70 фертильных больных без ИППП, 70 фертильных больных с ИППП, 70 бесплодных больных без ИППП и 70 бесплодных больных с ИППП. Группу контроля составили 50 практически здоровых мужчин репродуктивного возраста, проходивших диспансерное поликлиническое обследование.

Комплексное обследование пациентов проводилось на клинической базе кафедр дерматовенерологии и урологии ГБОУ ВПО Астраханский ГМУ Минздрава России. На каждого пациента заполнялась индивидуальная план-карта, в которую вносились клинические параметры, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования. Было проведено комплексное обследование каждого пациента для выявления ИППП и сопутствующих осложнений со стороны урогенитальной сферы. Полученные данные сопоставлялись с критериями включения/исключения.

Критерием отбора в 1-ю основную группу явилось отсутствие беременности в браке в течение одного года у лиц репродуктивного возраста при регулярной половой жизни без применения контрацептивных средств. Для исключения женского бесплодия проводился анализ амбулаторных карт женщин с изучением социального статуса, анамнеза, гинекологической и соматической патологии. Возрастные различия между мужчинами из бесплодных пар и контрольной группы отсутствовали. При оценке соматического статуса мужчин обращали внимание на своевременное конституциональное и половое развитие, определение типа телосложения, массо-ростового коэффициента, вторичные половые признаки и наличие гинекомастии.

Критериями исключения служили: избыточная масса тела и ожирение, патологические процессы органов мошонки (варикоцеле, кисты, орхит, эпидимит, двусторонний эпидидимит или эпидидимоорхит, перенесенные травмы яичек, перекрут яичек), аномалии развития мочеиспускательного канала, неврологические заболевания мочевого пузыря, генетические аномалии, эндокринные нарушения, системные заболевания прямой кишки, повышенный уровень антиспермальных антител в эякуляте, хронические интоксикации (хронический алкоголизм и др.), иммунное бесплодие, оперативные вмешательства в анамнезе по поводу крипторхизма, варикоцеле, паховой грыжи, гидроцеле; прием препаратов, влияющих на функцию мочеполовой системы.

Определение уровня *трансформирующего фактора роста $\beta 1$* (ТФР- $\beta 1$) в образцах сыворотки осуществлялось с помощью «сэндвич»-метода твердофазного иммуноферментного анализа при использовании коммерческой тест-системы «*Bender MedSystems*», Австрия.

Определение уровня *C-концевого телопептида коллагена I типа* (СТП) производили с помощью «сэндвич»-метода твердофазного иммуноферментного анализа с применением диагностических наборов *Serum Cross Laps* каталожный номер *AC-02F1*, производство *IDS* (Англия).

Для количественного определения человеческого *карбокситерминального пептида проколлагена I типа* (КПП) в образцах сыворотки методом иммуноферментного анализа использовалась коммерческая тест-система «*BCM Diagnostics*», каталожный номер *SEA570Hu* (США).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи статистической программы *STATISTICA12.0, StatSoft, Inc* (США). Для каждого показателя и групп наблюдений вычисляли медиану, 5 и 95 процентиля. Поскольку в большинстве групп признаки имели отличное от нормального распределение, то для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных двух несвязанных групп использовали *U*-критерий Манна-Уитни. Оценка интенсивности корреляционной связи проводилась с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. За критический уровень статистической значимости принимали 5% ($p=0,05$).

Результаты и их обсуждение. Уровень ТФР- $\beta 1$ в группе фертильных больных ХП без ИППП составил 31 [34; 42] нг/мл, что не имело статистически значимых различий ($p=0,232$) по сравнению с группой контроля. В группе фертильных больных ХП с ИППП уровень ТФР- $\beta 1$ составил 31,5 [22;44] нг/мл, что не имело статистически значимых различий как с группой контроля ($p=0,237$), так и с группой фертильных больных ХП без ИППП ($p=0,295$). Таким образом, у фертильных больных ХП нам не удалось проследить зависимость уровня ТФР- $\beta 1$ от наличия ИППП, что подтверждалось данными корреляцион-

ного анализа, в ходе которого не было выявлено статистически значимых взаимосвязей уровня ТФР- β 1 и наличия ИППП.

В группе бесплодных больных ХП без ИППП уровень ТФР- β 1 составил 56 [39;82] нг/мл, что было статистически значимо ($p < 0,001$) выше как по сравнению с группой контроля, так и по сравнению с группой фертильных больных ХП без ИППП. В группе бесплодных больных ХП с ИППП уровень ТФР- β 1 составил 66,5 [39;93] нг/мл, что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), а также по сравнению с группами бесплодных больных без ИППП ($p = 0,009$) и фертильных больных с ИППП ($p < 0,001$). То есть, в группе бесплодных больных ХП прослеживалось увеличение уровня ТФР- β 1 при наличии ИППП, что указывало на значимую роль фиброобразования, потенцируемого ИППП, в развитии бесплодия у больных ХП.

Уровень КПП в группе фертильных больных ХП без ИППП составил 0,38 [0,32;0,49] нг/мл, что не имело статистически значимых различий ($p = 0,125$) по сравнению с группой контроля. В группе фертильных больных ХП с ИППП уровень КПП составил 0,45 [0,39;0,54] нг/мл, что было статистически значимо больше как по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), так и по сравнению с группой фертильных больных ХП без ИППП ($p = 0,004$). В группе бесплодных больных ХП без ИППП уровень КПП составил 0,52 [0,48;0,61] нг/мл, что было статистически значимо ($p < 0,001$) выше как по сравнению с группой контроля, так и по сравнению с группой фертильных больных ХП без ИППП. В группе бесплодных больных ХП с ИППП уровень КПП составил 0,61 [0,54;0,69] нг/мл, что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), а также по сравнению с группами бесплодных больных без ИППП ($p = 0,008$) и фертильных больных с ИППП ($p < 0,001$). То есть, как в группе фертильных, так и в группе бесплодных больных ХП прослеживалось увеличение уровня КПП при наличии ИППП, что отражало роль ИППП в качестве фактора, способствующего хронизации воспаления и увеличению образования коллагена I типа. В свою очередь, увеличение уровня КПП в группах бесплодных больных ХП по сравнению с фертильными подчеркивает роль усиления коллагенообразования в развитии бесплодия у больных ХП.

Уровень СТП в группе фертильных больных ХП без ИППП составил 48,3 [34;91] нг/мл, что не имело статистически значимых различий ($p = 0,944$) по сравнению с группой контроля. В группе фертильных больных ХП с ИППП уровень СТП составил 60,4 [39;94] нг/мл, что было статистически значимо больше как по сравнению с группой контроля ($p = 0,001$), так и по сравнению с группой фертильных больных ХП без ИППП ($p = 0,005$). Таким образом, в группе фертильных больных ХП прослеживается связь между наличием ИППП, поддерживающих воспалительный процесс, и процессами распада коллагена I типа, на что указывает увеличение уровня СТП. В группе бесплодных больных ХП без ИППП уровень СТП составил 85 [64;95] нг/мл, что было статистически значимо ($p < 0,001$) выше как по сравнению с группой контроля, так и по сравнению с группой фертильных больных ХП без ИППП. В группе бесплодных больных ХП с ИППП уровень СТП составил 90,3 [84;102] нг/мл, что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), а также по сравнению с группами бесплодных больных без ИППП ($p = 0,038$) и фертильных больных ХП с ИППП ($p < 0,001$). То есть, как в группе фертильных, так и в группе бесплодных больных ХП прослеживалось увеличение уровня СТП при наличии ИППП, что отражало роль ИППП в качестве фактора, способствующего увеличению процессов распада коллагена I типа.

Заключение. Установлено влияние усиления фиброобразования и образования коллагена I типа на развитие бесплодия у больных хроническим простатитом, а также доказана роль инфекций, передающихся половым путём, в инициации и поддержании данных процессов. Кроме того, установлено, что параллельно процессам фиброобразования и образования коллагена I типа у больных хроническим простатитом идут процессы распада коллагена I типа, что может приводить к структурным изменениям в предстательной железе и, как следствие, функциональным нарушениям работы органа.

Литература

1. Аляев Ю.Г., Пшихачев А.М., Варшавский В.А. Клинико-морфологические аспекты хронического простатита // Врач. 2010. №6. С. 17–19.
2. Виноградов И.В., Логвинов Л.А., Кумачев К.В., Кузнецов Г.В., Дегтярев С.С. Биопсия предстательной железы в амбулаторных условиях // Андрология и генитальная хирургия. 2011. №2. С. 8–11.
3. Гасанов А.Г., Бершова Т.В. Роль изменений внеклеточного матрикса при возникновении сердечно-сосудистых заболеваний // Биомедицинская химия. 2009. Т. 55, №2. С. 155–168.
4. Горбунова Е.Н., Давыдова Д.А., Крупин В.Н. Хроническое воспаление и фиброз как факторы риска простатических интраэпителиальных неоплазий и рака предстательной железы // Современные технологии в медицине. 2011. №1. С. 79–83.
5. Никонов Е.Л., Рогачиков Ю.Е. Патогизиология фиброгенеза и стратегия антифиброзной терапии при хронических заболеваниях печени // Гастроэнтерология, проктология. 2005. № 6. С. 22–26.

6. Полуниин А.А., Мирошников В.М., Воронина Л.П., Полуниин А.И. Состояние базального кровотока у больных хроническим застойным и бактериальным простатитом // Астраханский медицинский журнал. 2013. Т. 8, № 3. С. 140–143.
7. Пшихачев А.М. Клинико-морфологические аспекты хронического простатита: автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва, 2011. 21 с.
8. Саяпина И.Ю., Целуйко С.С. Долевая специфика ультраструктурной организации простаты крыс в норме и при остром холодном стрессе // Дальневосточный медицинский журнал. 2012. №2. С. 108–113.
9. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия: учебник. 5-е изд., стер. М.: Литтерра, 2010. 880 с.
10. Трапезникова М.Ф., Поздняков К.В. Современные аспекты диагностики и лечения острого и хронического простатита: учебное пособие. М.: Изд-во Московского областного научно-исследовательского клинического института имени Владимирского М. В. 2010. 15 с.
11. Järveläinen H., Sainio A., Koulu M., Wight T.N., Penttinen R. Extracellular matrix molecules: potential targets in pharmacotherapy // Pharmacol. Rev. 2009. Vol. 61, №2. P. 198–223.

References

1. Alyaev YG, Pshikhachev AM, Varshavskiy VA. Kliniko-morfologicheskie aspekty khronicheskogo prostatita [Clinical and morphological aspects of chronic prostatitis]. Vrach. 2010;6:17-9. Russian.
2. Vinogradov IV, Logvinov LA, Kumachev KV, Kuznetsov GV, Degtyarev SS. Biopsiya predstatel'noy zhelezy v ambulatornykh usloviyakh [Prostate biopsy on an outpatient basis]. Andrologiya i genital'naya khirurgiya. 2011;2:8-11. Russian.
3. Gasanov AG, Bershova TV. Rol' izmeneniy vnekletochnogo matriksa pri vozniknovenii serdechno-sosudistyykh zabolevaniy [The role of the changes of the extracellular matrix in the event of cardiovascular disease]. Biomeditsinskaya khimiya. 2009;55(2):155-68. Russian.
4. Gorbunova EN, Davydova DA, Krupin VN. Khronicheskoe vospalenie i fibroz kak faktory riska prostaticheskikh intraepitelial'nykh neoplaziy i raka predstatel'noy zhelezy [Chronic inflammation and fibrosis as the risk factors for prostatic intraepithelial neoplasia and non-prostate cancer]. Sovremennyye tekhnologii v meditsine. 2011;1:79-83. Russian.
5. Nikonov EL, Rogachikov YE. Patofiziologiya fibrogeneza i strategiya antifibroznoy terapii pri khronicheskikh zabolevaniyakh pecheni [Pathophysiology of fibrogenesis and strategy anti fibrotic therapy for chronic liver diseases]. Gastroenterologiya, proktologiya. 2005;6:22-6. Russian.
6. Polunin AA, Miroshnikov VM, Voronina LP, Polunin AI. Sostoyanie bazal'nogo krovotoka u bol'nykh khronicheskim zastoynym i bakterial'nym prostatitom [Status basal blood flow in patients with chronic bacterial prostatitis and stagnant]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal. 2013;8(3):140-3. Russian.
7. Pshikhachev AM. Kliniko-morfologicheskie aspekty khronicheskogo prostatita [Clinical and morphological aspects of chronic prostatitis] [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2011. Russian.
8. Sayapina IY, Tseluyko SS. Dolevaya spetsifika ul'trastrukturnoy organizatsii prostaty krysa v norme i pri ostrom kholodovom stresse [Fractional specificity of prostate ultrastructural organization of rats in normal and acute cold stress]. Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal. 2012;2:108-13. Russian.
9. Strukov AI, Serov VV. Patologicheskaya anatomiya [Morbid anatomy]: учебник. 5-е изд., стер. Moscow: Litterra; 2010. Russian.
10. Trapeznikova MF, Pozdnyakov KV. Sovremennyye aspekty diagnostiki i lecheniya ostrogo i khronicheskogo prostatita [Modern aspects of diagnosis and treatment of acute and chronic prostatitis]: учебное пособие. Moscow: Izd-vo Moskovskogo oblastnogo nauchno-issledovatel'skogo klinicheskogo instituta imeni Vladimirovskogo MV; 2010. Russian.
11. Järveläinen H, Sainio A, Koulu M, Wight TN, Penttinen R. Extracellular matrix molecules: potential targets in pharmacotherapy. Pharmacol. Rev. 2009;61(2):198-223.

Библиографическая ссылка:

Садретдинов Р.А., Полунина О.С. взаимосвязь маркеров обмена коллагена и инфекций, передающихся половым путём // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №3. Публикация 2-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-3/2-3.pdf> (дата обращения: 14.07.2016). DOI: 10.12737/20882.