

syndrome is linked to MHC class II genes and the emergence of T cell-mediated immunity in mice. *J. Clin. Invest.* – 1997. –100. – 2263-2275.

15. Kalluri R. and Neilson E. G. Epithelial mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *J. Clin. Invest.* – 2003. – 112. – 1776-1784.

16. Kalluri R. and Weinberg R. A. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J. Clin. Invest.* – 2009. –119. – 6. –1420-1428.

17. Klahr S., Morrissey J. Progression of chronic renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – 41. –3 Suppl 1. – 3-7.

18. Kriz W., Kaissling B., Le Hir M. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) in kidney fibrosis: fact or fantasy? *J. Clin. Invest.* – 2011. –121. – 2. – 468-74.

19. Liu Y. Epithelial to mesenchymal transition in renal fibrogenesis: Pathologic significance, molecular mechanisms and therapeutic intervention. *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – 25. – 1-9.

20. Lopez-Novoa J. M., Nieto M. A. Inflammation and EMT: an alliance towards organ fibrosis and cancer progression. *EMBO Mol. Med.* – 2009. –1. – 6-7., 303-314.

21. McMorro T., Gaffney M. M., Slattery C., Campbell E. and Ryan M. P. Cyclosporine A induced epithelial-mesenchymal transition in human renal proximal tubular epithelial cells. *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2005. –20. –2215-2225.

22. Peters H., Border W. A., Noble N. A. Targeting TGF-beta overexpression in renal disease: maximizing the antifibrotic action of angiotensin II blockade. *Kidney Int.* – 1998. –54. –5. – 1570-1580.

23. Rastaldi M. P., Ferrario F., Giardino L. et al. Epithelial-mesenchymal transition of tubular epithelial cells in human renal biopsies. *Kidney Int.* – 2002. – 62. –137-146.

24. Sato M., Muragaki Y., Saika S., Roberts A. B., Ooshima A. Targeted disruption of TGF-beta1/Smad3 signaling protects against renal tubulointerstitial fibrosis induced by unilateral ureteral obstruction. *J. Clin. Invest.* – 2003. – 112. –1486-1494.

25. Strutz F. et al. Role of basic fibroblast growth factor-2 in epithelial-mesenchymal transformation. *Kidney Int.* – 2002. – 61. – 1714-1728.

26. Strutz, F. et al. Identification and characterization of a fibroblast marker: FSP1. *J. Cell Biol.* – 1995. – 130. – 393-405.

27. Yang J., Dai C., Liu Y. Hepatocyte growth factor gene therapy and angiotensin II blockade synergistically attenuate renal interstitial fibrosis in mice. *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. –13. –10. – 2464-2477.

28. Zavadil J., Bottinger E. P. TGF-beta and epithelial-to-mesenchymal transitions. – 2005. *Oncogene.* – 24. – 5764-5774.

29. Zeisberg M., Kalluri R. The role of epithelial-to-mesenchymal transition in renal fibrosis. *J. Mol. Med.* – 2004. – 82. – 3. – 175-181.

30. Zeisberg E. M., Potenta S. E., Sugimoto H., Zeisberg M., Kalluri R. Fibroblasts in kidney fibrosis emerge via endothelial-to-mesenchymal transition. *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. –19. –2282-2287.

31. Zeisberg M. et al. BMP-7 counteracts TGF-beta1-induced epithelial-to-mesenchymal transition and reverses chronic renal injury. *Nat. Med.* – 2003. – 9. – 964-968.

Поступила 10.05.2016

Р. А. САДРЕТДИНОВ, Л. П. ВОРОНИНА, О. С. ПОЛУНИНА, А. А. ПОЛУНИН

УРОВНИ МАРКЕРОВ ОБМЕНА КОЛЛАГЕНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПРОСТАТИТЕ

Кафедра дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121.

Тел. (8512) 52-41-43. E-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru

Был изучен уровень маркеров обмена коллагена у 280 бесплодных и фертильных больных хроническим простатитом. Все пациенты были разбиты на 2 группы: 1-я группа – бесплодные (140 чел.), 2-я группа – фертильные пациенты, сопоставимые по возрасту (140 чел.). Средний возраст обследованных пациентов составил 34 [22; 43] года. Медиана длительности заболевания составила 6 [2; 4] лет. Группу контроля составили 50 практически здоровых мужчин репродуктивного возраста. В образцах сыворотки осуществлялось определение уровня трансформирующего фактора роста-β1 (ТФР-β1), уровня С-концевого тепопептида коллагена I типа (СТП) и карбокситерминального пропептида проколлагена I (КПП). Было выявлено влияние процессов фиброобразования, а также процессов избыточного образования и деградации коллагена I типа на развитие бесплодия у больных хроническим простатитом. Данный вывод подтверждался также результатами корреляционного анализа, выявившего взаимосвязи между наличием бесплодия и уровнем ТФР-β1 ($r=0,61$ $p<0,001$), КПП ($r=0,64$ $p<0,001$), СТП ($r=0,31$ $p=0,021$).

Ключевые слова: хронический простатит, бесплодие, фертильность, фиброз, С-концевой тепопептид коллагена I типа.

R. A. SADRETDINOV, L. P. VORONINA, O. S. POLUNINA, A. A. POLUNIN

THE LEVELS OF MARKERS OF COLLAGEN METABOLISM IN CHRONIC PROSTATITIS

Department of dermatology and venereology, State budget educational institution of higher professional education «Astrakhan state medical university», Russia, 414000, Astrakhan, Bakinskaya str., 121.

Phone 8 (8512) 52-41-43. E-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru

We have studied the levels of markers of collagen exchange 280 in infertile and fertile patients with chronic prostatitis. All patients were divided into 2 groups: group 1 – sterile (140 persons) and group 2 – fertile patients matched for age (140 people). The mean age of patients was 34 [22; 43]. The median disease duration was 6 [2; 4] years. The control group consisted of 50 healthy men of reproductive age. In the serum samples was carried out determining the level of transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), the level of C-terminal telopeptide of type I collagen (CTP) and carboxyterminal of propeptide of procollagen I (CAT). Revealed the effects of the fibrosis processes, as well as excess formation and degradation of collagen type 1 on the development of infertility in patients with chronic prostatitis. This conclusion was also confirmed by the results of the correlation analysis revealed the relationship between the presence of infertility and the level of TGF- β 1 ($r=0,61$ $p<0.001$), CAT ($r=0,64$ $p<0.001$), CTP ($r=0,31$ $p=0,021$).

Key words: chronic prostatitis, infertility, fertility, fibrosis, C-terminal telopeptide of type-I collagen.

Проблема хронического простатита (ХП) остается одной из актуальных проблем венерологии и урологии. По данным различных статистических исследований хронический простатит является одним из наиболее распространенных урологических заболеваний. Страдают им наиболее социально активные группы [1, 3, 5]. Причина возникновения простатита в 90% случаев неизвестна, в 5-18,3% простатит вызывают инфекционные агенты [4, 6].

Известно, что при хроническом простатите в результате длительной персистенции инфекционного фактора, поддерживающего воспаление, а также застойных процессов, в железе происходит замещение функционально активной ткани на соединительную, несущую роль «каркаса», но не выполняющую характерную для данного органа функцию. Довольно часто очаговое или диффузное фиброзирование предстательной железы протекает бессимптомно, однако может приводить к тяжелым последствиям, в том числе к бесплодию. Последние годы активно ведется поиск лабораторных маркеров фиброобразования в предстательной железе, в том числе для диагностики данных процессов на ранних стадиях. Поэтому представляет интерес исследование процессов образования и деградации коллагена, а также процессов фиброобразования у больных хроническим простатитом [2, 7].

Цель работы: изучить и проанализировать уровни маркеров обмена коллагена у бесплодных и фертильных больных хроническим простатитом.

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 Региональ-

ным Независимым Этическим комитетом (заседание РНЭК от 3.10.2014, протокол №9).

Всего было обследовано 280 пациентов с хроническим простатитом.

Средний возраст обследованных пациентов составил 34 [22; 43] года (по классификации ВОЗ 1999 г.). Медиана длительности заболевания составила 6 [2; 4] лет.

Все пациенты с хроническим простатитом были разбиты на 2 основные группы: 1-я группа – «бесплодные мужчины» (140 чел.), 2-я группа – «фертильные мужчины» (140 чел.). Группу контроля составили 50 практически здоровых мужчин репродуктивного возраста, проходивших диспансерное поликлиническое обследование. У всех пациентов была одинаковая сексуальная ориентация.

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 инфекций, передающихся половым путем, и сопутствующих осложнений со стороны урогенитальной сферы. Полученные данные сопоставляли 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 обра-

щали внимание на своевременное конституциональное и половое развитие, определение типа телосложения, массо-ростового коэффициента, вторичные половые признаки и наличие гинекомастии. Пациенты с избыточной массой тела и ожирением исключались.

Критериями исключения служили также патологические процессы органов мошонки (варикоцеле, кисты, орхит, эпидимит, двусторонний эпидимит 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 С-концевого телопептида коллагена I типа (СТП) производили с помощью «сэндвич»-метода твердофазного иммуноферментного анализа с применением диагностических наборов Serum CrossLaps (определение С-концевых телопептидов, образующихся при деградации коллагена I типа в сыворотке), 96 каталожный номер AC-02F1. Производство IDS (Англия).

Для количественного определения человеческого карбокситерминального пропептида 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 STATISTICA 12.0, Stat Soft, Inc, США. Для каждого показателя и групп наблюдений вычисляли медиану, 5 и 95 перцентили. 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 коэф-

фициента корреляции Спирмена. За критический уровень статистической значимости принимали 5% ($p=0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

Как видно из таблицы 1, медиана уровня трансформирующего фактора роста $\beta-1$ (ТФР- $\beta 1$) у группы контроля составила 32 нг/мл, 5 и 95 перцентиль указанного показателя составили [22; 44] нг/мл. При этом в группе фертильных больных ХП значение медианы ТФР- $\beta 1$ составило 31 нг/мл, значения 5 и 95 перцентилей составили [21; 42] нг/мл соответственно. При этом различия между двумя этими группами были статистически незначимы ($p=0,922$). У группы бесплодных больных ХП значение медианы уровня ТФР- $\beta 1$ составило 66 нг/мл, а значения 5 и 95 перцентилей – [39; 93] нг/мл соответственно. Причем уровень ТФР- $\beta 1$ в группе бесплодных больных ХП был статистически значимо выше как по сравнению с группой контроля ($p<0,001$), так и по сравнению с группой фертильных больных ХП ($p<0,001$). Таким образом, увеличение трансформирующего фактора роста бета-1 в крови бесплодных больных хроническим простатитом может свидетельствовать об усилении фиброобразования больных ХП и о влиянии данного процесса на развитие бесплодия у больных ХП.

Значение медианы уровня карбокситерминального телопептида коллагена I типа (КПП) у группы контроля составило 0,38 нг/мл. В группе фертильных больных ХП значение медианы уровня КПП составило 0,39 нг/мл. Различия с группой контроля были статистически незначимы ($p=0,631$). Значение медианы уровня КПП в группе бесплодных больных ХП составило 0,61 нг/мл.

Обращает на себя внимание то, что уровень КПП в группе бесплодных больных ХП был статистически выше, чем в группы контроля ($p<0,001$) и статистически значимо выше, чем в группе фертильных больных ХП ($p<0,001$). То есть у бесплодных больных хроническим простатитом было выявлено увеличение уровня карбокситерминального пропептида проколлагена I типа, что отражает увеличение образование коллагена I типа у больных ХП и влияние указанного процесса на развитие бесплодия.

Значение медианы уровня С-концевого телопептида I типа (СТП) у пациентов группы контроля составило 46,5 нг/мл. У группы фертильных больных ХП значение медианы уровня СТП составило 48,5 нг/мл. Причем различия с группой контроля были статистически незначимы ($p=0,112$). Значе-

Уровни маркеров обмена коллагена у бесплодных и фертильных больных хроническим простатитом

Показатели	Контроль	Фертильные n=140	Бесплодные n=140
Трансформирующий фактор роста-β1, нг/мл	32 [22; 44]	31 [21; 42] p1=0,922	66 [39; 93] p1<0,001 p2<0,001
Карбокситерминальный пропептид проколлагена I типа, нг/мл	0,38 [0,35; 0,43]	0,39 [0,36; 0,48] p1=0,631	0,61 [0,54; 0,69] p1<0,001 p2<0,001
С-концевой телопептид I типа (распад)	46,5 [26; 88]	48,5 [34; 94] p1=0,112	61,5 [44; 102] p1=0,001 p2=0,01

Примечание:

p1 – уровень статистической значимости различий с группой контроля.

p2 – уровень статистической значимости различий с группой фертильных больных хроническим простатитом.

ние медианы уровня СТП у бесплодных больных ХП составил 61,5 нг/мл. При этом уровень СТП в группе бесплодных больных ХП был статистически значимо выше как по сравнению с группой контроля (p=0,001), так и по сравнению с группой фертильных больных ХП (p=0,01). Этот факт указывает на интенсификацию не только процессов синтеза коллагена I типа, но и его распада у бесплодных больных ХП.

Таким образом, нами было выявлено влияние процессов фиброзирования, а также процессов избыточного образования и деградации коллагена I типа на развитие бесплодия у больных хроническим простатитом. Данный вывод подтверждался также результатами корреляционного анализа, выявившего взаимосвязи между наличием бесплодия и уровнем ТФР-β1 (r=0,61 p<0,001), КПП (r=0,64 p<0,001), СТП (r=0,31 p=0,021).

ЛИТЕРАТУРА

1. Аполухин О. И., Сивков А. В., Бешлиев Д. А., Солнцева Т. В., Комарова В. А. Анализ уронефрологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статисти-

стики // Экспериментальная и клиническая урология. – 2010. – №1. – С. 4-11.

2. 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.

3. Гуськова А. Р. Истоки хронического простатита (монография). – М.: Медика, – 2008. – 400 с., илл.

4. Калинин С. Ю., Тюзиков И. А. Практическая андрология. – М.: Практическая медицина, – 2009. – С. 399.

5. Никифоров О. А., Ломейко Е. А., Ломака С. В., Лавыш И. А. Мужское бесплодие: актуальные вопросы физиологии, этиопатогенеза и диагностики нарушений репродуктивной системы у мужчин // Запорожский медицинский журнал. – 2014. – Т. 85, №4. – С. 69-76.

6. Семенов А. В., Божедомов В. А., Сотникова Н. Ю., Теодорович О. В. Репродуктивная функция мужчин при хроническом бактериальном простатите: клинические и иммунологические аспекты // Проблемы репродукции. – 2010 (специальный выпуск). – С. 280-281.

7. 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 М. В. Владимирского. – 2010. – С. 15.

Поступила 09.03.2016

А. М. САМПИЕВ, М. Р. ХОЧАВА, Е. Б. НИКИФОРОВА, О. А. КАЧАНОВА, А. И. ШЕВЧЕНКО

ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ КОМПЛЕКСНОЙ ПЕРЕРАБОТКИ ПЛОДОВ СОФОРЫ ЯПОНСКОЙ

Кафедра фармации ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет». Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. Тел.: 268-44-39. E-mail: farmdep@mail.ru

Плоды софоры японской давно и успешно используются в качестве антисептического средства. Однако, несмотря на длительный период применения, номенклатура лекарственных средств, производимых из плодов софоры