РАЗДЕЛ 5. УРОЛОГИЯ

УДК 616.69–008.6–02:616.69–008.8:577.175.446]–074

ПРОКАЛЬЦИТОНИН ЭЯКУЛЯТА КАК МАРКЕР НАРУШЕНИЯ СПЕРМАТОГЕНЕЗА

Галькович К.Р.¹, Соснин Д.Ю.², Ненашева О.Ю.², Кривцов А.В.³

¹ООО «МедГарант», 614000 ул. Ленина, 63, г. Пермь, Россия

²ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» МЗ РФ, 614990 ул. Петропавловская, 26, г. Пермь, Россия

³ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 614000 ул. Монастырская, 82, г. Пермь, Россия

Резюме.

Исследованию белкового состава эякулята посвящено значительно меньшее число работ, чем характеристике клеточного состава спермы и характеристике сперматозоидов.

Цель исследования: изучить концентрацию прокальцитонина (ПКТ) в семенной плазме и сыворотке крови в норме и при олигозооспермии.

Материалы и методы. Обследованы 88 мужчин (основная группа – 40 мужчин с олигозооастеноспермией, группа сравнения — 48 мужчин с нормальной концентрацией сперматозоидов).

Результаты и обсуждение. Концентрация ПКТ в семенной плазме у обследованных ($n = 88$) почти в 10 раз превышала его содержание в сыворотке крови и составила $0,349 \pm 0,370$ нг/мл против $0,037 \pm 0,027$ нг/мл ($p < 0,000001$). У пациентов с олигозооастеноспермией содержание ПКТ превышало значение группы сравнения ($p = 0,0095$). Сывороточные концентрации ПКТ в сыворотке крови не отличались между группами ($p = 0,605$). Отсутствовали статистически значимые корреляционные взаимосвязи между уровнем ПКТ и другими показателями спермы (концентрация сперматозоидов, их общее содержание и объемом эякулята). Более высокое содержание ПКТ в эякуляте по сравнению с сывороткой крови указывает на его локальную продукцию в органах репродуктивной системы.

Выводы. Содержание ПКТ в семенной плазме не зависит от его уровня в сыворотке крови. Повышенный уровень ПКТ в семенной плазме может указывать на сниженную фертильность эякулята.

Ключевые слова: прокальцитонин, мужское бесплодие, эякулят, сперма, семенная плазма.

PROCALCITONIN OF EYACULATE AS A MARKER OF DISORDERS OF SPERMATOGENESIS

1 – Limited Liability Company «MedGarant», 63 Lenina St., Perm, Russia, 614000

2 – Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician Ye. A. Vagner Perm State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 26 Petropavlovskaja St., Perm, Russia, 614990

3 – Federal Budgetary Institution of Science “Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies”, 82 Monastyrskaya St., Perm, Russia, 614000

Summary

The study of the protein composition of the ejaculate is devoted to a significantly smaller number of studies than the characterization of the cellular composition of sperm and the characterization of spermatozoa.

Objective: to investigate the concentration of procalcitonin (PCT) in seminal plasma and serum in normal conditions and with oligozoospermia.

Materials and methods. 88 men were examined (the main group - 40 men with oligozoostantenospermia, the comparison group - 48 men with a normal concentration of spermatozoa).

Results and discussion. The concentration of PCT in seminal plasma in the examined patients ($n = 88$) was almost 10 times higher than its serum content and amounted to 0.349 ± 0.370 ng/ml versus 0.037 ± 0.027 ng/ml ($p < 0.000001$). In patients with oligozoospermia the contents of the PC has exceeded the value of the comparison group ($p = 0,0095$). Serum PCT concentrations in blood serum did not differ between groups ($p = 0.605$). There were no statistically significant correlations between the level of PCT and other indicators of sperm (sperm concentration, their total content and volume of ejaculate).

Summary. The content of PCT in seminal plasma does not depend on its level in blood serum. A higher content of PCT in the ejaculate compared to serum indicates its local production in the reproductive system. The increased procalcitonin level in seminal plasma may indicate decreased fertility of the ejaculate.

Key words: procalcitonin, male infertility, ejaculate, sperm, seminal plasma.

Введение. При лабораторном исследовании эякулята значительное внимание уделяется оценке концентрации и количества сперматозоидов, их подвижности и морфологии [1–4]. Однако на фертильность эякулята влияет и состав семенной плазмы, результаты исследования которой характеризуют состояние органов мужской репродуктивной системы и имеют определенное диагностическое значение [1, 5–7]. В последние годы возрос интерес к исследованию протеома семенной плазмы [8–13].

Одним из лабораторных тестов, вошедших в практику клинко-диагностических лабораторий, является определение прокальцитонина (ПКТ) в крови. Однако

биологическая роль этого белка в организме окончательно не выяснена [14]. Определение ПКТ в сыворотке крови используется для диагностики гнойно-септических заболеваний, оценки тяжести системного воспалительного ответа и контроля за эффективностью антибактериальной терапии [15–18]. Число работ, посвященных исследованию уровня ПКТ в других биологических жидкостях, ограничено. В литературе имеются лишь единичные публикации, приводящие результаты определения ПКТ в эякуляте [19].

Цель исследования: изучить концентрацию прокальцитонина в сыворотке крови и образцах эякулята здоровых мужчин и мужчин с олигозооспермией.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 88 мужчин среднего возраста ($35,6 \pm 4,4$ года), проходивших обследование с целью уточнения причины бесплодного брака, у которых отсутствовали изменения в общем и биохимическом анализах крови. Образцы эякулята были собраны после 2–4 дней полового воздержания в соответствии с рекомендациями ВОЗ [2-4]. Кровь забирали методом венепункции кубитальной вены перед сбором эякулята. Концентрацию прокальцитонина определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «Прокальцитонин – ИФА – БЕСТ» (А 9004) («Вектор-Бест», Россия).

В зависимости от результатов лабораторного анализа спермы обследованные были разделены на две группы, которые различались по объему ($p=0,041$) и концентрации сперматозоидов ($p<0,000001$). Основную группу ($n = 40$) составили мужчины со сниженной фертильностью эякулята (медиана и интерквартильный диапазон): объем составил 4,5 (3,0 – 5,0) мл, концентрация сперматозоидов 7,6 (2,0 – 12,3) млн/мл. В группу сравнения ($n = 48$) вошли мужчины с нормальными показателями, объем у которых составил 3,8 (2,4 – 4,8) мл, концентрация сперматозоидов 64,1 (44,8 – 111,5) млн/мл.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ STATISTICA v. 7 (StatSoft Inc., США). Для каждого массива данных рассчитывали параметры описательной статистики: среднюю арифметическую (M), стандартное отклонение (SD), медиану (Me) и интерквартильный диапазон (25%–75%), а также минимальное (min) и максимальное (max) значение. Для сравнения двух зависимых выборок использовали критерий Вилкоксона, для сравнения двух независимых выборок — U -критерий Манна — Уитни. Количественную оценку линейной связи между двумя случайными величинами проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции (R) Спирмена.

Результаты и обсуждение. Средний уровень ПКТ в семенной плазме всех обследованных превышал таковой в сыворотке крови почти в 10 раз. Концентрация ПКТ в сыворотке крови ($n=88$) составила $0,037 \pm 0,027$ (0,032 (0,018–0,052)) нг/мл и колебалась в

небольшом диапазоне: от неопределяемого низкого (менее 0,002 нг/мл) до 0,106 нг/мл. Среднее содержание ПКТ в семенной плазме было значительно выше ($p < 0,000001$), составило $0,349 \pm 0,37$ (0,255 (0,162–0,354)) нг/мл и колебалась в более широком диапазоне: от практически нулевого (менее 0,002 нг/мл) до 2,53 нг/мл. Результат определения концентрации ПКТ в эякуляте, составивший 2,53 нг/мл (одиночный результат), был расценен как экстремальный выброс и результаты данного образца были исключены из основной группы при дальнейшей статистической обработке; поэтому в группе сравнения количество наблюдений составило 47.

При оценке корреляции содержания ПКТ между семенной плазмой и сывороткой крови в исследуемой выборке ($n=88$) статистически значимых закономерностей не обнаружено. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил $-0,24$ и характеризовался низкой степенью значимости ($p = 0,0246$).

При сравнении групп выявлены статистически значимые различия концентрации ПКТ в семенной плазме ($p = 0,0095$) при отсутствии таковых в сыворотке крови ($p = 0,605$) (рис. 1).

Рис. 1. Содержание ПКТ (нг/мл) в биологических жидкостях (сыворотке крови и семенной плазме) пациентов основной группы (1) и группы сравнения (2)

Корреляционный анализ внутри групп также не выявил взаимосвязи между уровнем ПКТ в сыворотке крови и семенной плазме. Также не установлено зависимости между концентрацией ПКТ в эякуляте от концентрации сперматозоидов, от общего содержания сперматозоидов в сперме и её объёма.

Если диагностическое значение ПКТ в сыворотке крови представляется определённым, то ограниченное число сообщений о содержании данного белка в эякуляте не позволяет однозначно оценить диагностическое значение определения указанного протеина в семенной плазме. Изучение протеома семенной плазмы является перспективным направлением исследований, которое позволяет оценить состояние органов мужской репродуктивной системы [4, 9–12]. Полученные нами результаты нельзя объяснить пассивным проникновением ПКТ из плазмы крови в эякулят. Скорее всего продукция ПКТ в семенную плазму является активной и не зависит от его содержания в сыворотке крови. Данное предположение также подтверждается отсутствием корреляции между значениями концентрации данного белка в сыворотке крови и семенной плазме. Представленные результаты позволяют предположить, что ПКТ вырабатывается в каком-то из органов мужской репродуктивной системы (предстательная железа, семенные пузырьки, яички и их придатки), секрет которых входит в состав эякулята. Высокое содержание ПКТ в семенной плазме и широкий диапазон колебаний его уровня может свидетельствовать о неизвестной его функции в сперме. Содержание ПКТ может быть одним из диагностических признаков, характеризующим особенности продукции данного белка в органах мужской репродуктивной системы.

Заключение. Концентрация ПКТ в семенной плазме мужчин значительно превосходит содержание этого белка в сыворотке крови. Содержание ПКТ не коррелирует с концентрацией сперматозоидов, но в образцах спермы со сниженным содержанием сперматозоидов статистически значимо превышает его уровень в образцах фертильного эякулята. Полученные данные позволяют предположить, что повышенный уровень ПКТ в семенной плазме является неблагоприятным фактором, связанным с пониженной фертильностью спермы. Это обуславливает необходимость проведения исследований для уточнения диагностического значения этого белка в составе эякулята.

Список литературы:

1. Лабораторная диагностика мужского бесплодия /В. В. Долгов, С. А. Луговская, Н. Д. Фанченко, И. И. Миронова, Е. К. Назарова, Н. Н. Г. Ракова, С. С. Раков, Т. О. Селиванов, А. М. Щелочков. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2006

2. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. - 4th ed. 1999
3. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. - 5th ed. 2010. Режим доступа <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/9789241547789/en/>
Дата обращения: 10.11.2018
4. Thomas St., Kratzsh D., Schaab M., Scholz M., Grunewald S., Thierry J., Paasch U., Kratzsch Ju. Seminal plasma adipokine levels are correlated with functional characteristics of spermatozoa Fertil Steril 2013; Vol. 99. №5. P. 1256-63. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.12.022
5. Галькович К. Р., Соснин Д. Ю. Диагностика поражений тестикулярной ткани по уровню концентрации специфического термостабильного альфа – гликопротеина в эякуляте больных хроническим простатитом. Казанский медицинский журнал, 1997 Т. 78, № 4. С. 285 – 286
6. Галькович К. Р., Соснин Д. Ю. Влияние простатилена на изменение концентрации органоспецифических белков эякулята при воспалительных заболеваниях мужской репродуктивной системы. Иммунология, 1998. № 6. С. 51
7. Евдокимов В. В., Ерасова В. И., Орлова Е. В. Белковые маркеры фертильности. Андрология и генитальная хирургия. 2004. №4. С.30-32
8. Евдокимов В. В. Голованов С. А., Дрожжева В. В., Ерасова В. И. Биохимические параметры эякулята. Андрология и генитальная хирургия. 2007. №3. С.5-9
9. Луцкий Д. Л., Махмудов Р.М. Луцкая А. М. Исследование эякулята и его компонентов в диагностике воспалительных заболеваний мужской репродуктивной системы: белки, антиспермальные антитела. Часть 2. (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2011. №2. С. 84-88
10. Andrei P. D., Keith J., Eleftherios P. D. Verification of male infertility biomarkers in seminal plasma by multiplex selected reaction monitoring assay. Molecular & Cellular Proteomics. 2011. №10. P. 1-13. doi:10.1074/mcp.M110.004127-1
11. Davalieva K., Kiprijanovska S., Noveski P., Plaseski T., Kocevskа B., Plaseska-Karanfilska D. Human seminal plasma proteome study: a search for male infertility biomarkers. BJMG, Suppl 2012. №15. P. 35-38. doi: 10.2478/v10034-012-0016-9
12. Milardi D., Grande G., Vincenzoni F., Castagnola M., Marana R. Proteomics of human seminal plasma: identification of biomarker candidates for fertility and infertility and the evolution of technology. Molecular reproduction and development. 2013. Vol. 80, №5. P. 350-357. doi: 10.1002/mrd.22178

13. Drabovich A.P., Saraon P., Jarvi K., Diamandis E.P. Seminal plasma as a diagnostic fluid for male reproductive system disorders. Nature reviews. Urology. 2014; Vol. 11. №5. P. 278-288. doi: 10.1038/nrurol.2014.74
14. Milardi D., Grande G., Vincenzoni F., Castagnola M., Marana R. Proteomics of human seminal plasma: identification of biomarker candidates for fertility and infertility and the evolution of technology. Molecular reproduction and development. 2013; Vol. 80. №5. P. 350-357. doi: 10.1002/mrd.22178
15. Davies J. Procalcitonin. J. Clin Pathol. 2015; Vol. 68. №9. P. 675-9. doi:10.1136/jclinpath-2014-202807
16. Albrich W.C., Harbarth S. Pros and cons of using biomarkers versus clinical decisions in start and stop decisions for antibiotics in the critical care setting. Intensive Care Med. 2015; Vol.41. №10. P. 1739-51. doi:10.1007/s00134-015-3978-8
17. Osthoff M, Eisen D. P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis. Lancet Infect Dis. 2013; Vol.13. №12. P. 1013–4. doi:10.1016/s1473-3099(13)70301-3
18. Wacker C., Prkno A., Brunkhorst F.M., Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2013; Vol. 13. №5. P. 426-35. doi:10.1016/s1473-3099(12)70323-7
19. Slavakis A., Papadimas J. Procalcitonin: does it play a role in malt reproduction? Fertil Steril 2000; Vol. 74. №6. P. 227-8. doi:10.1016/s0015-0282(00)01588-0

Информация об авторах:

Галькович Константин Романович – ООО МедГарант, врач-уролог, к.м.н. +79223897707, kr20211@yandex.ru

Соснин Дмитрий Юрьевич – Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики факультета дополнительного профессионального образования, д.м.н., доцент, +79028003323, sosnin_dm@mail.ru

Ненашева Ольга Юрьевна – Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики факультета дополнительного профессионального образования, к.м.н., +79129858533

Кривцов Александр Владимирович – Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, заведующий лабораторией иммуногенетики, к.м.н., +79024733512, krivtzov@mail.ru