

УДК 616.697-02: 616.69-008.6-074

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-3-68-71

C-реактивный белок и прокальцитонин биологических жидкостей у мужчин с нормальной и сниженной фертильностью

Д.Ю. Соснин¹, К.Р. Галькович², А.В. Кривцов³¹ Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия;² ООО «МедГарант», Пермь, Россия; ³ Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Пермь, Россия

Цель: сравнительный анализ содержания C-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ) в сыворотке крови и семенной плазме здоровых мужчин и мужчин со снижением концентрации сперматозоидов. **Материал и методы.** Обследованы 73 мужчины репродуктивного возраста. Основная группа – 36 человек со сниженной фертильностью спермы, группа сравнения (контроль) – 37 мужчин с нормальными показателями состава эякулята. Концентрации СРБ и ПКТ определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. **Результаты.** Различия в уровнях СРБ между сывороткой крови и семенной плазмой в основной группе и контроле оказались статистически значимы в обеих группах. Корреляция между этими показателями отсутствовала. В семенной плазме содержание ПКТ было почти в десять раз больше, чем в сыворотке крови. У основной группы в эякуляте оно было значимо выше, чем в группе сравнения. Концентрация СРБ и ПКТ в семенной плазме не коррелировала ни с объемом эякулята, ни с концентрацией или количеством в нем сперматозоидов. **Заключение.** Уровни СРБ и ПКТ в семенной плазме могут свидетельствовать о состоянии фертильности эякулята.

Ключевые слова: C-реактивный белок, прокальцитонин, семенная плазма, сыворотка крови, мужское бесплодие

Поступила в редакцию 28.02.2020 г. Принята к печати 13.07.2020 г.

Для цитирования: Соснин Д.Ю., Галькович К.Р., Кривцов А.В. C-реактивный белок и прокальцитонин биологических жидкостей у мужчин с нормальной и сниженной фертильностью. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;3:68–71. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-68-71

Для корреспонденции: Соснин Дмитрий Юрьевич – д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональных болезней и клинической лабораторной диагностики ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26), ORCID: 0000-0002-1232-8826; e-mail: sosnin_dm@mail.ru

C-reactive protein and procalcitonin in biological liquids in men with normal and reduced fertility

D.Yu. Sosnin¹, K.R. Galkovich², A.V. Krivtsov³¹ E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia; ² Ltd Company “MedGarant”, Perm, Russia; ³ Federal Scientific Center for Medical and Preventive Technologies for Public Health Risk Management, Perm, Russia

Objective: A comparative analysis of C-reactive protein (CRP) and procalcitonin concentration in blood serum and seminal plasma of healthy men and men with reduced concentration of sperm cells. **Methods:** 73 fertile men were examined. The experimental group included 36 patients with a reduced fertility; the comparison group (control) included 37 men with normal indicators of ejaculate composition. The concentrations of CRP and procalcitonin were determined by the method of enzyme-linked immunosorbent assay. **Results:** Differences in level of CRP between blood serum and seminal plasma in experimental and control groups occurred to be statistically significant in both groups. There was no correlation between these parameters. The concentration of procalcitonin was almost ten times higher in the seminal plasma than in the blood serum. In the experimental group, it was significantly higher in ejaculate than in the comparison group. The concentration of CRP and procalcitonin did not correlate neither with the ejaculate volume nor with concentration or amount of sperm cells in it. **Conclusions:** The levels of CRP and procalcitonin in seminal plasma can indicate the fertility status of the ejaculate.

Keywords: C-reactive protein, procalcitonin, seminal plasma, blood serum, male infertility

Received: 22 February 2020; Accepted: 13 July 2020

For citation: Sosnin DYu, Galkovich KR, Krivtsov AV. C-reactive protein and procalcitonin in biological liquids in men with normal and reduced fertility. *Pacific Medical Journal*. 2020;3:68–71. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-68-71

Corresponding author: Dmitriy Yu. Sosnin, MD, PhD, professor, E.A. Vagner Perm State Medical University (26 Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-1232-8826; e-mail: sosnin_dm@mail.ru

В комплексном лечении бесплодного брака важную роль играет коррекция мужского бесплодия [1]. Наиболее актуальным здесь считается раннее выявление нарушений фертильности, в частности, патологии спермы [2]. К перспективным направлениям диагностики в этом плане относится изучение компонентов

семенной плазмы для поиска значимых маркеров нарушений репродуктивной функции, в первую очередь – расстройств сперматогенеза. При различных формах мужского бесплодия определенный интерес представляет изучение факторов гуморального иммунитета и содержания различных белков в сперме [3, 4].

В клинической практике С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин (ПКТ) определяются в крови при воспалительных заболеваниях [5, 6]. Уровень СРБ характеризует интенсивность воспалительного процесса, а концентрация ПКТ отражает преимущественно тяжесть системной воспалительной реакции бактериального генеза. Определение концентрации указанных белков возможно и в биологических жидкостях: моче, желчи, ликворе, слезе, экссудатах и в других материалах [7, 8]. Однако в литературе встречается лишь ограниченное количество публикаций, посвященных исследованию СРБ и ПКТ в эякуляте [9–12].

Цель исследования: сравнительный анализ содержания СРБ и ПКТ в сыворотке крови и семенной плазме здоровых мужчин и мужчин со снижением концентрации сперматозоидов.

Материал и методы

Выполнено одномоментное обсервационное исследование типа «случай-контроль» с соблюдением принципов, изложенных в Хельсинской декларации ВОЗ, и одобренное этическим комитетом ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера. В исследование были включены 73 мужчины репродуктивного возраста (в среднем – 35,3 года), проходивших обследование с целью уточнения причины бесплодного брака. У всех пациентов отсутствовали жалобы на состояние здоровья и не было отклонений в общих анализах крови и мочи. Исследование эякулята выполняли в соответствии с рекомендациями ВОЗ с использованием анализатора MES SQA-V (MES, Израиль). Микроскопию мазков эякулята осуществляли после окраски по Май-Грюнвальду–Гимза при 1000-кратном увеличении. Семенную плазму отделяли путем центрифугирования при 3000 об./мин. в течение 20 мин. Концентрацию СРБ и ПКТ в ней определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «СРБ-ИФА-БЕСТ высокочувствительный» (А-9002) и «ПКТ-ИФА-БЕСТ» (А-9004) компании «Вектор-Бест» (Россия). Правильность вычисления концентраций контролировали по внутренним стандартам, значения которых укладывались в диапазон, приведенный в инструкциях к тест-системам.

В зависимости от результатов лабораторного анализа спермы обследованные были разделены на две группы, значимо различавшиеся по объему и концентрации сперматозоидов. В основную (первую) группу вошли 36 мужчин со сниженной фертильностью спермы, а в группу сравнения (вторую) – 37 мужчин с нормальными характеристиками эякулята.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Statistica 7 (StatSoft Inc., США). Для каждого массива рассчитывали среднюю арифметическую, стандартное отклонение, а также медиану и интерквартильный диапазон (25–75-й процентиля). Распределение данных внутри выборки оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка, и на основании полученных результатов для дальнейшей обработки использовали методы непараметрической статистики. Для сравнения двух зависимых выборок применяли критерий Вилкоксона, для сравнения двух независимых выборок – U-критерий Манна–Уитни. Количественную оценку линейной связи между двумя случайными величинами осуществляли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R). За максимально приемлемую вероятность ошибки первого рода (p) принимали величину уровня статистической значимости равную или меньшую 0,05.

Результаты исследования

По всем характеристикам эякулята группы наблюдения продемонстрировали статистически значимые различия (табл. 1). ПКТ и СРБ были обнаружены во всех образцах сыворотки крови и семенной плазмы. Концентрация СРБ определялась только при использовании иммуноферментного анализа и суперчувствительных тест-систем (предел чувствительности 0,05 мг/л). Медиана концентрации этого белка в крови в два раза превышала медиану его концентрации в семенной плазме (табл. 2). Прослеживалась тенденция к более низким концентрациям СРБ в сыворотке крови и семенной плазме, но различия между группами по этому показателю оказались недостоверными (рис.). Заметная корреляция между уровнем СРБ в эякуляте и в сыворотке крови отсутствовала ($R=0,409259$),

Таблица 1

Характеристика эякулята пациентов групп исследования

Показатель ^а		1-я группа	2-я группа	p ^б
Объем эякулята, мл	M±s	4,6±1,6	3,3±0,7	0,018283
	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)	4,4 (3,2–6,2)	3,2 (2,7–3,7)	
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	M±s	9,9±3,8	95,7±35,9	<0,000001
	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)	10,4 (2,3–14,5)	83,4 (69,1–105,5)	
Кол-во сперматозоидов, млн	M±s	47,1±28,2	321,1±139,6	<0,000001
	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)	42,4 (20,1–49,4)	279 (236,5–390,4)	

^а M±s – среднее и стандартное отклонение, Me (Q₂₅–Q₇₅) – медиана и интерквартильный диапазон.

^б Значимость различий между группами по критерию Манна–Уитни.

Содержание СРБ в биологических жидкостях

Биологическая жидкость ^а		Содержание СРБ, мг/л		p ^б
		1-я группа	2-я группа	
Семенная плазма	M±s	1,167±0,792	0,921±0,649	0,399998
	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)	1,102 (0,556–1,819)	0,766 (0,641–1,188)	
	min–max	0,011–2,700	0,025–2,531	
Сыворотка крови	M±s	2,103±0,846	1,771±0,761	0,261792
	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)	2,226 (1,271–2,954)	1,789 (1,355–2,381)	
	min–max	0,750–3,190	0,450–2,865	
p ^в		0,001177	0,002264	

^а M±s – среднее и стандартное отклонение, Me (Q₂₅–Q₇₅) – медиана и интерквартильный диапазон, min–max – минимум–максимум.

^б Значимость различий между группами по критерию Манна–Уитни.

^в Значимость различия по содержанию СРБ между биологическими жидкостями в группе по критерию Вилкоксона.

Таблица 2

зависимость описывалась уравнением линейной регрессии:

$$\text{СРБ}_{\text{эяк.}} = 0,4022 + 0,3444 \times \text{СРБ}_{\text{кр.}}$$

где СРБ_{эяк.} – уровень СРБ в семенной плазме, а СРБ_{кр.} – уровень СРБ в сыворотке крови.

Уровень СРБ в семенной плазме не коррелировал ни с объемом эякулята ($R_1=0,295608$ и $R_2=-0,106242$), ни с концентрацией сперматозоидов ($R_1=0,202375$ и $R_2=0,075980$), ни с общим количеством сперматозоидов в эякуляте ($R_1=0,308566$ и $R_2=-0,095588$ в 1-й и 2-й группах, соответственно). Однако для концентраций ПКТ были установлены статистически значимые межгрупповые различия. В целом результаты исследования ПКТ в образцах семенной плазмы и сыворотки крови совпали с результатами, опубликованными нами ранее [10, 13].

В семенной плазме у всех обследованных содержание ПКТ было выше, чем в сыворотке крови более чем в десять раз. При оценке корреляции уровня ПКТ между семенной плазмой и сывороткой крови у всех 73 пациентов достоверных закономерностей не обнаружено. Коэффициент корреляции Спирмена составил $-0,23$ и характеризовался низкой степенью достоверности ($p=0,0247$). У обследованных основной группы медиана концентрации ПКТ в семенной плазме была в 1,4 раза выше, чем в группе сравнения (табл. 3).

Но этот показатель не коррелировал ни с объемом, ни с концентрацией или с общим количеством сперматозоидов в эякуляте.

Таблица 3

Содержание ПКТ в биологических жидкостях

Биологическая жидкость ^а		Содержание ПКТ, нг/мл		p ^б
		1-я группа	2-я группа	
Семенная плазма	M±s	0,435±0,348	0,239±0,029	0,011
	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)	0,317 (0,182–0,746)	0,224 (0,063–0,275)	
	min–max	0,044–1,316	0,002–0,801	
Сыворотка крови	M±s	0,036±0,024	0,038±0,029	>0,05
	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)	0,032 (0,015–0,053)	0,032 (0,017–0,058)	
	min–max	0,002–0,103	0,003–0,107	
p ^в		<0,000001	<0,000001	

^а M±s – среднее и стандартное отклонение, Me (Q₂₅–Q₇₅) – медиана и интерквартильный диапазон, min–max – минимум–максимум.

^б Значимость различий между группами по критерию Манна–Уитни.

^в Значимость различия по содержанию ПКТ между биологическими жидкостями в группе по критерию Вилкоксона.

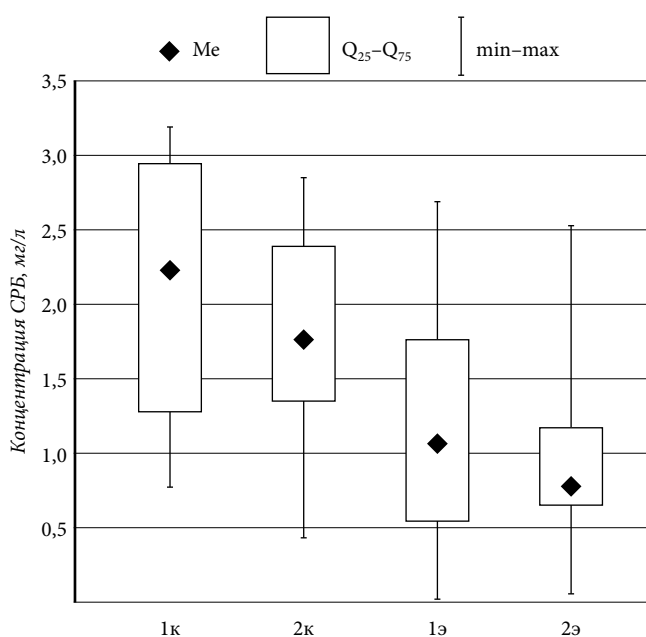


Рис. Концентрация СРБ в крови и в эякуляте обследованных: 1 – основная группа, 2 – группа сравнения; к – сыворотка крови, э – семенная плазма эякулята.

Обсуждение полученных данных

Известно, что протеом семенной жидкости существенно отличается от белкового спектра крови, как в качественном, так и в количественном отношении [14]. Сравнительный анализ содержания белков в семенной плазме и сыворотке крови продемонстрировал отчетливые различия. Концентрация ПКТ в семенной плазме статистически значимо превышала таковую в сыворотке крови. Это подтверждают данные, полученные ранее [10, 13], и гипотезу о локальной продукции ПКТ железами мужской репродуктивной системы. В отличие от ПКТ уровень СРБ в семенной плазме оказался ниже, чем в сыворотке крови, что указывает на малую вероятность его локальной продукции. Выявленное отсутствие различий уровней СРБ в фертильном и субфертильном образцах эякулята соответствует данным литературы [9, 15].

Учитывая, что содержание СРБ плохо коррелирует с клеточными показателями спермы, характеризующими ее фертильность, и значительно ниже концентрации СРБ в сыворотке крови, наиболее вероятным механизмом появления этого белка в эякуляте следует считать его пассивное проникновение из плазмы крови в составе секрета предстательной железы, семенных пузырьков и других органов мужского репродуктивного тракта. Тенденция к увеличению концентрации СРБ в сыворотке крови у субфертильных мужчин может указывать на хроническое воспаление в органах мужской репродуктивной системы (что совпадает с выводами Е.А. Литвинца и А. Кабиру [11]). Возможно, что воспалительный процесс здесь не только сопровождается снижением фертильности эякулята, но и обуславливает увеличение проницаемости гистогематических барьеров. Последнее может способствовать проникновению ряда белков плазмы крови в эякулят и увеличению их концентрации в этой биологической жидкости. Однако в исследованиях вышеупомянутых авторов представлены данные о значительно более высоком содержании СРБ в эякуляте – $64,32 \pm 4,46$ мг/л. По нашему мнению, причиной столь выраженных различий служит использование различных методов. Мы применяли твердофазный иммуноферментный анализ, в то время как Е.А. Литвинец и А. Кабиру – полуколичественную методику, основанную на агглютинации латексного диагностического материала. Необходимо учитывать, что этот анализ может сопровождаться неспецифической агглютинацией, особенно при исследовании биологических объектов с повышенным содержанием слизи.

Таким образом, результаты исследования СРБ и ПКТ в семенной плазме могут указывать на нарушение фертильности эякулята. Повышенную концентрацию указанных белков, традиционно относимых к сывороточным маркерам острой воспалительной реакции, при анализе эякулята следует рассматривать как свидетельство снижения фертильности. Требуются дополнительные исследования, выявляющие источник этих белков в семенной жидкости мужчин, что позволит более точно установить их клинико-диагностическое значение, а также возможную роль в репродуктивных процессах.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: исследование выполнено на средства гранта Федерации лабораторной медицины (ФЛМ) по договору о предоставлении гранта от 11.12.2019 г. (протокол президиума ФЛМ от 25.06.2019 г.).

Литература / References

1. Бесплодный брак: версии и контраверсии. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. [Radzinskij VE, ed. *Besplodnyy brak: Versii i kontraversii*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018 (In Russ).]

2. Laqqan M, Ahmed I, Yasin M, Hammadeh M.E, Maged Y. Influence of variation in global sperm DNA methylation level on the expression level of protamine genes and human semen parameters. *Andrologia*. 2019;24:e13484. doi: 10.1111/and.13484
3. Gholami D, Salman Yazdi R, Jami MS, Ghasemi S, Ali Sadighi Gilani M, Sadeghinia S, Teimori H. The expression of cysteine-rich secretory protein 2 (CRISP2) and miR-582-5p in seminal plasma fluid and spermatozoa of infertile men. *Gene*. 2019;25:144261. doi: 10.1016/j.gene.2019.144261
4. Rahimizadeh P, Topraggaleh TR, Nasr-Esfahani MH, Ziarati N, Mirshahvaladi S, Esmaili V, et al. The alteration of PLC ζ protein expression in unexplained infertile and asthenozoospermic patients: A potential effect on sperm fertilization ability. *Mol Reprod Dev*. 2020;87(1):115–23.
5. Царенок С.Ю., Горбунов В.В., Дутова А.А. Частота аллелей и генотипов полиморфизма гена С-реактивного белка у женщин с ишемической болезнью сердца и постменопаузальным остеопорозом. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017;4:65–8. [Tsarenok SYu, Gorbunov VV, Dutova AA. The frequency of alleles and genotypes of polymorphism of C-reactive protein gene in women with ischemic heart disease and postmenopausal osteoporosis. *Pacific Medical Journal*. 2017;4:65–8 (In Russ).]
6. Liang Y, Zhao X, Meng F. Procalcitonin, C-reactive protein, and neutrophil ratio contribute to the diagnosis and prognosis of severe. Acute pancreatitis. *Iran J Public Health*. 2019;48(12):2177–86.
7. Selvaraju V, Babu JR, Geetha T. Association of salivary C-reactive protein with the obesity measures and markers in children. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:1239–47.
8. Slavakis A, Papadimas J. Procalcitonin: Does it play a role in malt reproduction? *Fertil Steril*. 2000;74(6):1227–8.
9. Autilio C, Morelli R, Milardi D, Grande G, Marana R, Pontecorvi A, et al. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a putative marker of male accessory gland inflammation. *Andrology*. 2015;3(6):1054–61.
10. Соснин Д.Ю., Зубарева Н.А., Ненасьева О.Ю., Кривцов А.В., Каримова Н.В., Поздин Н.В. Концентрация прокальцитонина в эякуляте и сыворотке крови здоровых мужчин и мужчин с олигозооспермией. *Урология*. 2017;1:61–5. [Sosnin DYu, Zubareva NA, Nenasheva OYu, Krivtsov AV, Karimova NV, Pozdin NV. Ejaculate and serum procalcitonin levels in healthy men and men with oligoasthenozoospermia. *Urologiya*. 2017;1:61–5 (In Russ).]
11. Литвинец Е.А., Кабиру А. Исследование уровня С-реактивного белка у больных хроническим бактериальным простатитом. *Здоровье мужчины*. 2018;1:85–7. [Litvinets YeA, Kabiru A. Research of the level of the C-reactive protein in patients with chronic bacterial prostatitis and its diagnostical value. *Health of Man*. 2018;1:85–7 (In Russ).]
12. Alizadeh F, Javadi M, Karami AA, Gholaminejad F, Kavianpour M, Haghighian HK. Curcumin nanomicelle improves semen parameters, oxidative stress, inflammatory biomarkers, and reproductive hormones in infertile men: A randomized clinical trial. *Phytother Res*. 2018;32(3):514–21.
13. Галькович К.Р. Соснин Д.Ю., Ненасьева О.Ю., Кривцов А.В. Прокальцитонин эякулята как маркер нарушения сперматогенеза. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2019;S1:132–6. [Gal'kovich KR, Sosnin DYu, Nenasheva OYu, Krivtsov AV. Procalcitonin of ejaculate as a marker of disorders of spermatogenesis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;S1:132–6 (In Russ).]
14. Pilatz A, Hudemann C, Wolf J, Halefeld I, Paradowska-Dogan A, Schuppe HC, et al. Metabolic syndrome and the seminal cytokine network in morbidly obese males. *Andrology*. 2017;5(1):23–30.
15. Zhang HY, Lu JC, Feng RX. Correlations of 24 biochemical markers in seminal plasma with routine semen parameters. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2015;21(12):1087–92.