

Асфандияров Ф.Р.¹, Ляшенко В.В.², Калашников Е.С.²,
Полунина Е.А.¹

УДК 616.65-007.61-089
DOI 10.25694/URMJ.2020.05.22

Уровень маркеров баланса коллагена у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы с наличием и без синдрома алкогольной зависимости

¹ФГБОУВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Астрахань, ²ГБУ здравоохранения Астраханской области «Александро-Мариинская областная клиническая больница», г. Астрахань

Asfandiyarov F.R., Lyashenko V.V., Kalashnikov E.S., Polunina E.A.

Level of collagen balance markers in patients with benign prostatic hyperplasia with and without alcohol dependence syndrome in different age groups

Резюме

Цель. Изучить и проанализировать уровень маркеров баланса коллагена у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) без и с наличием синдрома алкогольной зависимости в разных возрастных группах. Материалы и методы. Всего было обследовано 72 пациента с верифицированным диагнозом ДГПЖ II стадии без показаний к операции и 30 соматически здоровых мужчин. Все пациенты с ДГПЖ были разделены на две группы – пациенты с ДГПЖ без и с наличием синдрома алкогольной зависимости и каждая группа была разделена на две подгруппы в зависимости от возраста (пациенты в возрасте 40-50 лет и 51-60 лет). Уровень маркеров баланса коллагена (матриксная металлопротеиназа-1 (ММП-1), тканевого ингибитора металлопротеиназа-1 (ТИМП-1), трансформирующий фактор роста бета-1 (ТФР-β1) определяли с помощью метода иммуноферментного анализа в секрете предстательной железы. Результаты. Установлено, что значение уровня ММП-1, ТИМП-1 и ТФР-β1 было статистически значимо выше у всех пациентов с ДГПЖ в возрастной группе 40-50 лет и 51-60 лет по сравнению с группой контроля. При этом значение уровня изучаемых маркеров баланса коллагена было статистически значимо выше в группе пациентов с ДГПЖ синдромом алкогольной зависимости в возрастной группе 40-50 лет и 51-60 лет, чем в группе пациентов с ДГПЖ без синдрома алкогольной зависимости в соответствующей возрастной группе. Заключение. У всех пациентов с ДГПЖ прослеживалась как активизация процессов деградации интерстициального коллагена, на что указывало увеличение значения уровня ММП-1, так и его синтеза увеличение значения уровня ТИМП-1 и ТФР-β1, с большей выраженностью данных процессов в группе пациентов с ДГПЖ с синдромом алкогольной зависимости.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, синдромом алкогольной зависимости, маркеры баланса коллагена

Для цитирования: Асфандияров Ф.Р., Ляшенко В.В., Калашников Е.С., Полунина Е.А., Уровень маркеров баланса коллагена у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы с наличием и без синдрома алкогольной зависимости, Уральский медицинский журнал, №05 (188) 2020, с. 99 - 103, DOI 10.25694/URMJ.2020.05.22

Summary

Objective. To study and analyze the level of collagen balance biomarkers in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) without and with the presence of alcohol dependence syndrome in different age groups. Materials and methods. In total 72 patients with a verified diagnosis of BPH stage II without indications for surgery and 30 somatically healthy men were examined. All patients with BPH were divided into two groups-patients with BPH without and with the presence of alcohol dependence syndrome and each group was divided into two subgroups depending on age (patients aged 40-50 years and 51-60 years).

The level of biomarkers of collagen balance (matrix metalloproteinase-1 (MMP-1), tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1), transforming growth factor beta-1 (TGF- β 1) was determined by enzyme immunoassay in prostate secretion. Results. It was found that the level of MMP-1, TIMP-1 and TGF- β 1 was statistically significantly higher in all patients with BPH in the age group of 40-50 years and 51-60 years compared with the control group. At the same time, the value of the level of collagen balance markers studied was statistically significantly higher in the group of patients with BPH with alcohol dependence syndrome in the age group 40-50 years and 51-60 years than in the group of patients with BPH without alcohol dependence syndrome in the corresponding age group. Conclusion. All patients with BPH were observed as increased degradation of interstitial collagen, as indicated by the increase in the level of MMP-1, and its synthesis increased level of TIMP-1 and TGF- β 1, a major intensity of these processes in the group of patients with BPH with alcohol dependence syndrome

Keywords: benign prostatic hyperplasia, alcohol dependence syndrome, markers of collagen balance

For citation: Asfandiyarov F.R., Lyashenko V.V., Kalashnikov E.S., Polunina E.A., Level of collagen balance markers in patients with benign prostatic hyperplasia with and without alcohol dependence syndrome in different age groups, Ural Medical Journal, No. 05 (188) 2020, p. 99 - 103, DOI 10.25694/URMJ.2020.05.22

Введение

В настоящее время ДГПЖ является одним из наиболее часто регистрируемых урологических заболеваний оказывающих негативное влияние на качество жизни пациентов и требующих значительных медицинских вмешательств [1, 2]. При этом в знаниях об основах патогенеза развития и прогрессирования ДГПЖ до сих пор имеет множество дискуссионных и требующих дальнейшего изучения вопросов. Одним из таких вопросов является процесс фиброобразования в предстательной железе и влияние выраженности данного процесса на клинко-функциональное состояние предстательной железы [3].

Установлено, что в основе фиброза лежат изменения количественного и типового профиля коллагена с отложением коллагена в экстрацеллюлярном матриксе. Коллаген является основным структурным компонентом соединительной ткани, и его деградация является очень важным процессом в развитии, морфогенезе, ремоделировании тканей и их восстановления [4, 5].

Большое число исследований в разных областях медицины посвящено поиску инструментальных и лабораторных методов/маркеров для точной диагностики выраженности фиброза и уровня маркеров баланса коллагена. Широко изучаемыми в настоящее время являются ММП-1, ТИМП-1 и ТФР- β 1 [6, 7].

Так ММП-1 играют ведущую роль в деградации цепей коллагена I и III типов и расщеплении компонентов внеклеточного матрикса [8]. Ингибитором ММП-1 является ТИМП-1 [9]. В большом числе исследований доказана высокая прогностическая роль определения его уровня в качестве маркера выраженности фиброза. В свою очередь ТФР- β 1 является основным пептидным фактором роста, регулирующим продукцию и деградацию соединительной ткани через экспрессию матричных РНК, контролирующих синтез коллагена и металлопротеиназ [10].

В широком ряде исследований главным кандидатом на этиологию фиброза при ДГПЖ считают хроническое воспаление и нарушение микроциркуляции в тканях предстательной железы. Доказано, что фиброзные

изменения в архитектуре ткани предстательной железы у пациентов с ДГПЖ являются основой для развития и прогрессирования симптомов нижних мочевыводящих путей. Ряд зарубежных исследований свидетельствует о возможности использования препаратов обладающих антифибротическим эффектом для лечения пациентов с ДГПЖ [11, 12].

Также активно дискутируется злоупотребление алкоголем, как одного из механизмов, влияющих на развитие и прогрессирование ДГПЖ. При этом в доступной литературе не представлено исследований, посвященных изучению уровня маркеров баланса коллагена у пациентов с ДГПЖ с наличием и без синдрома алкогольной зависимости [13].

Цель исследования - изучить и проанализировать уровень маркеров баланса коллагена у пациентов с ДГПЖ без и с наличием синдрома алкогольной зависимости в разных возрастных группах.

Материалы и методы

Было обследовано 72 пациента с верифицированным диагнозом ДГПЖ II стадии без показаний к операции и 30 соматически здоровых мужчин, проходивших диспансерное поликлиническое обследование, необходимое урологическое дообследование для исключения ДГПЖ и не предъявлявших каких-либо специфических жалоб на поражение внутренних органов. Пациенты с ДГПЖ были разделены на две группы: первая группа - пациенты с ДГПЖ без синдрома алкогольной зависимости (n=35) и вторая группа - пациенты с ДГПЖ с синдромом алкогольной зависимости (n=37). Каждая группа пациентов и соматически здоровые мужчины были разделены на 2 подгруппы в зависимости от возраста: ●пациенты с ДГПЖ без синдрома алкогольной зависимости в возрасте 40-50 лет, n=11 и в возрасте 51-60 лет, n=14; ●пациенты с ДГПЖ с синдромом алкогольной зависимости в возрасте 40-50 лет, n=12 и в возрасте 51-60 лет, n=15; ●соматически здоровые мужчины в возрасте 40-50 лет, n=15 и в возрасте 51-60 лет, n=15.

Медиана длительности ДГПЖ составила 6 [2; 11] лет. Медиана длительности систематического употре-

бления алкоголя среди пациентов составила 8 [5; 13] лет. Длительные псевдозапой встречались у 20,7%, короткие псевдозапой - у 68,3%. Клинико – функциональная характеристика обследуемых пациентов с ДГПЖ в исследуемых группах представлена в таблице 1.

Критериями включения в исследование были: возраст 40-60 лет, верифицированный диагнозом ДГЖП и синдром алкогольной зависимости. Критериями исключения были: заболевания мочевого пузыря, заболевания прямой кишки, повышенный уровень антиспермальных антител в эякуляте, прием препаратов, влияющих на функцию мочеполовой системы и на сперматогенез; патологические процессы органов мошонки, наличие в анамнезе оперативных вмешательств по поводу крипторхизма, варикоцеле, паховой грыжи, гидроцеле, пациенты бесплодием, аномалии развития моченспускательного канала, наличие в анамнезе травм и заболеваний яичек.

Обследование и лечение ДГПЖ базировались на основе Российских клинических рекомендаций от 2017 г. Проведение клинического исследования было одобрено Независимым Этическим комитетом ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России (заседание РНЭК от 18. 12. 2017, протокол №14).

Уровень маркеров баланса коллагена (ММП-1, ТИМП-1, ТФР-β1) определяли с помощью метода иммуноферментного анализа в секрете предстательной железы согласно инструкции рекомендованной производителями реактивов. Фирма производитель реактивов

«Bender Medsystems», Австрия.

Для статистической обработки данных была использована программа «STATISTICA» версия 11.0. Для каждого показателя вычисляли медиану (Me) и значение 5го и 95го процентиля (Me [5; 95]). Для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных 2 несвязанных групп использовали U-критерий Манна-Уитни. Критический уровень статистической значимости принимали равным 5% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования был проанализирован уровень изучаемых маркеров баланса коллагена в группе пациентов с ДГПЖ без и с наличием синдрома алкогольной зависимости. Как видно из таблицы 2 значение уровня ММП-1, ТИМП-1 и ТФР-β1 было статистически значимо выше у всех пациентов с ДГПЖ по сравнению с группой контроля.

Также, было установлено, что значение уровня ММП-1, ТИМП-1 и ТФР-β1 было статистически значимо выше в группе пациентов с ДГПЖ с синдромом алкогольной зависимости, чем в группе пациентов с ДГПЖ без синдрома алкогольной зависимости.

На втором этапе исследования в связи с тем, что развитие ДГПЖ имеет ассоциацию с возрастом, нами было проанализировано изменение уровня маркеров баланса коллагена в двух возрастных группах: 40-50 лет и 51-60 лет у пациентов с ДГПЖ и в группе контроля. У всех пациентов с ДГПЖ в возрастной группе 40-50 лет

Таблица 1. Клинико – функциональная характеристика обследуемых пациентов

Показатель	Пациенты с ДГПЖ без синдрома алкогольной зависимости, n=35	Пациенты с ДГПЖ с синдромом алкогольной зависимости, n=37
<i>Симптомы обструкции</i>		
Ослабление струи мочи, n	32 (91%)	37 (100%)
Ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, n	30 (86%)	37 (100%)
Прерывистое мочеиспускание, n	32 (91%)	37 (100%)
Затрудненное мочеиспускание, n	30 (86%)	37 (100%)
<i>Рефлекторные симптомы</i>		
Императивные позывы, n	27 (77%)	37 (100%)
Учащенное мочеиспускание в дневное/ночное время, n	32 (91%)/37 (100%)	37 (100%)/37 (100%)
Невозможность удержать мочу, n	26 (74%)	37 (100%)
Болезненность при мочеиспускании, n	35 (100%)	37 (100%)
<i>Данные трансректального ультразвукового исследования и пальцевого ректального исследования</i>		
Увеличение размеров предстательной железы, n	35 (100%)	37 (100%)
Утолщение стенки мочевого пузыря, n	30 (86%)	36 (97%)
Увеличение объема остаточной мочи, n	35 (100%)	37 (100%)
Низкая средняя и пиковая объемная скорость, n	31 (88%)	37 (100%)
Повышенное детрузорное давление в начале и во время мочеиспускания, n	30 (86%)	37 (100%)
<i>Данные урофлоуметрии</i>		
Максимальная объемная скорость потока мочи	8 [6; 10] мл/с	6 [4; 8] мл/с
Объем выпущенной мочи	150 [145; 160] мл	130 [125; 140] мл
Средняя объемная скорость	9 [8; 10] мл/с	7 [6; 9] мл/с
Время мочеиспускания	25 [24; 27] с	28 [26; 31] с

Таблица 2. Уровень маркеров баланса коллагена в исследуемых группах

Показатель	Группа контроля, n=30	Группа пациентов с ДГПЖ без синдрома алкогольной зависимости, n=35	Группа пациентов с ДГПЖ с синдромом зависимости от алкоголя, n=37	p-value
	1	2	3	
ММП-1, нг/мл	3,9 [2,23; 4,5]	5,7 [3,3; 7,2]	9,6 [6,4; 13,8]	p ₁₋₂ =0,021 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,001
ТИМП-1, нг/мл	127 [93; 149]	166 [124; 258]	238 [184; 292]	p ₁₋₂ =0,012 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,025
ТФР-β1, нг/мл	5,7 [3,8; 8,8]	11,5 [6,8; 22,1]	19,4 [8,6; 29,2]	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001

Таблица 3. Уровень маркеров баланса коллагена у обследуемых лиц в возрастной группе 40-50 лет

Показатель	Группа контроля, n=15	Группа пациентов с ДГПЖ без синдрома алкогольной зависимости, n=11	Группа пациентов с ДГПЖ с синдромом зависимости от алкоголя, n=12	p-value
	1	2	3	
ММП-1, нг/мл	2,9 [2,23; 3,5]	4,5 [3,3; 5,8]	8,2 [6,4; 10,2]	p ₁₋₂ =0,037 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,001
ТИМП-1, нг/мл	112 [93; 137]	141 [124; 205]	225 [184; 292]	p ₁₋₂ =0,025 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
ТФР-β1, нг/мл	4,9 [3,8; 7,2]	8,6 [6,8; 16,2]	16,2 [8,6; 22,3]	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001

Таблица 4. Уровень маркеров баланса коллагена у обследуемых лиц в возрастной группе 51-60 лет

Показатель	Группа контроля, n=15	Группа пациентов с ДГПЖ без синдрома алкогольной зависимости, n=11	Группа пациентов с ДГПЖ с синдромом зависимости от алкоголя, n=12
ММП-1, нг/мл	3,6 [2,8; 4,5] p ₁ =0,045	6,1 [4,9; 7,2] p ₁ =0,012; p ₂ =0,046	10,8 [8,6; 13,8] p ₁ <0,001; p ₂ =0,044; p ₃ <0,001
ТИМП-1, нг/мл	133 [108; 149] p ₁ =0,046	189 [138; 258] p ₁ <0,001; p ₂ =0,011	261 [184; 292] p ₁ <0,001; p ₂ =0,046; p ₃ =0,018
ТФР-β1, нг/мл	6,3 [5,1; 8,8] p ₁ =0,042	14,3 [8,8; 22,1] p ₁ <0,001; p ₂ <0,001	21,9 [15,4; 29,2] p ₁ <0,001; p ₂ <0,001; p ₃ =0,011

Примечание: p₁- уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц; p₂- уровень статистической значимости различий с группой пациентов с ДГПЖ без синдрома алкогольной зависимости в подгруппе 51-60 лет; p₃- уровень статистической значимости различий между подгруппами пациентов 40-50 лет и 51-60 лет в исследуемых группах

и 51-60 лет значение уровня ММП-1, ТИМП-1 и ТФР-β1 было статистически значимо выше у всех пациентов с ДГПЖ по сравнению с группой контроля. При этом значение уровня ММП-1, ТИМП-1 и ТФР-β1 было статистически значимо выше в группе пациентов с ДГПЖ с синдромом алкогольной зависимости, чем в группе пациентов с ДГПЖ без синдрома алкогольной зависимости в обеих возрастных группах. (таб. 3 и таб. 4).

По результатам межгруппового сравнения было выявлено, что у лиц группы контроля в возрастной

группе 51-60 лет уровень изучаемых маркеров баланса коллагена был статистически значимо выше, чем в возрастной группе 40-50 лет. Похожая закономерность прослеживалась среди пациентов с ДГПЖ без и с наличием синдрома зависимости от алкоголя.

Заключение

У всех пациентов с ДГПЖ прослеживалась как активизация процессов деградации интерстициального коллагена, на что указывало увеличение значения

уровня ММП-1, так и его синтеза увеличение значения уровня ТИМП-1 и ТФР- β 1, с большей выраженностью данных процессов в группе пациентов с ДГПЖ с синдромом алкогольной зависимости.

Также нам удалось проследить возрастную зависимость изменения значения уровня ТИМП-1 и ТФР- β 1, что не только отражает возрастные изменения уровня маркеров баланса коллагена, но и позволяет минимизировать влияние возраста при сравнении исследуемых

групп по уровню изучаемых показателей. ■

Асфандияров Ф.Р., Полунина Е.А. ФГБОУ «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Астрахань. **Ляшенко В.В., Калашиников Е.С.**, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Астраханской области «Александро-Мариинская областная клиническая больница», г. Астрахань

Литература:

1. Lim K.B. *Epidemiology of clinical benign prostatic hyperplasia. Asian journal of urology.* 2017; 4(3): 148–151.
2. Винник Ю.Ю., Андрейчиков А.В., Климов Н.Ю. Современное представление о диагностике гиперплазии простаты. *Урология.* 2018; № 2: 124–129.
3. Madersbacher S., Sampson N., Culig Z. *Pathophysiology of Benign Prostatic Hyperplasia and Benign Prostatic Enlargement: A Mini-Review. Gerontology.* 2019; 65(5): 458–464.
4. Драпкина О.М., Гегенава Б.Б. Фиброз миокарда у больных с сахарным диабетом. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2013; № 9(1): 58–61.
5. Wynn T.A. *Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. J Pathol.* 2008; 214(2): 199–210.
6. Мясоедова Е.И., Полунина О.С., Севостьянова И.В., Воронина Л.П. Показатели сывороточных маркеров фиброза миокарда при ишемической кардиомиопатии. *Забайкальский медицинский вестник.* 2016; 2: 1–4.
7. Полунина О.С., Аксенов А.И. Роль белков-матриксинов и их ингибиторов в развитии сердечно-сосудистой патологии и ремоделирования миокарда. *Астраханский медицинский журнал.* 2016; 11 (2): 42–57.
8. Маркелова Е.В., Здор В.В., Романчук А.Л., Бирко О.Н. Матриксные металлопротеиназы их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2016; 2: 11–22.
9. Arpino V., Brock M., Gill S.E. *The role of TIMPs in regulation of extracellular matrix proteolysis. Matrix Biol.* 2015; 44–46: 247–54.
10. Afdal A., Darwin E., Yanwirasti Y., Hamid R. *The Expression of Transforming Growth Factor Beta-1 and Interleukin-6 on Human Prostate: Prostate Hyperplasia and Prostate Cancer. Open Access Maced J Med Sci.* 2019; 7(12): 1905–1910.
11. Barbosa J.A.B.A., Reis S.T., Nunes M., Ferreira Y.A., Leite K.R., Nahas W.C., Srougi M., Antunes A.A. *The Obstructed Bladder: Expression of Collagen, Matrix Metalloproteinases, Muscarinic Receptors, and Angiogenic and Neurotrophic Factors in Patients With Benign Prostatic Hyperplasia. Urology.* 2017; 106: 167–172.
12. Wong L., Hutson P.R., Bushman W. *Prostatic inflammation induces fibrosis in a mouse model of chronic bacterial infection. PLoS One.* 2014; 9(6): e100770.
13. Bradley C.S., Erickson B.A., Messersmith E.E., Pelletier-Cameron A., Lai H.H., Kreder K.J., Yang C.C., Merion R.M., Bavendam T.G., Kirkali Z. *Evidence of the Impact of Diet, Fluid Intake, Caffeine, Alcohol and Tobacco on Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review Evidence of the Impact of Diet, Fluid Intake, Caffeine, Alcohol and Tobacco on Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review The Journal of Urology.* – 2017; 198(5): 1010–1020.