

© Н.А. Неронова¹, А.И. Якубович², Т.Ю. Тонкошкурова², Б.Я. Власов¹, Е.В. Батунова³, А.В. Аталян¹, Е.А. Жигалова², Е.А. Кириленко¹

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН¹ ГОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет² Иркутский государственный институт усовершенствования врачей³

г. Иркутск, Россия

ОСОБЕННОСТИ СОДЕРЖАНИЯ ЛИМОННОЙ КИСЛОТЫ В ЭЯКУЛЯТЕ МУЖЧИН С ХРОНИЧЕСКИМ УРОГЕНИТАЛЬНЫМ ТРИХОМОНОЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОТКЛОНЕНИЙ В СПЕРМОГРАММЕ

Резюме. В результате обследования 27 мужчин с хроническим урогенитальным трихомониазом в 66,5 % случаев были выявлены нарушения сперматогенеза. У пациентов с хронической монотрихомонадной инфекцией и нормоспермией статистически значимо выше были подвижность и жизнеспособность сперматозоидов, чем у таковых с патоспермией. У мужчин с хронической монотрихомонадной инфекцией и патоспермией статистически значимо чаще диагностировали больший объем предстательной железы и лейкоспермию, а так же более низкое содержание лимонной кислоты, чем у пациентов с нормоспермией.

Ключевые слова: мужчины, трихомоноз, патоспермия, лимонная кислота.

© N. Neronova,¹ A. Yakubovich,² T. Tonkoshkurova,² B. Vlasov,¹
E. Batunova,³ A. Atalyan,¹ E. Zhigalova,² E. Kirilenko¹

*Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences
Scientific Centre of the Problems of Family Health and Human Reproduction¹
Irkutsk State Medical University²
Irkutsk State Institute of Physicians Training³*

Irkutsk, Russia

CHARACTERISTICS OF THE CONTENT OF CITRIC ACID IN EJACULATE OF MEN WITH CHRONIC UROGENITAL TRICHOMONIASIS DEPENDING ON DEVIATIONS IN SEMEN ANALYSIS

Abstract. A survey of 27 men with chronic urogenital trichomoniasis showed spermatogenesis defects in 66.5% of cases. In patients with chronic monotrihomoniasis infection and normospermia sperm mobility and viability were significantly higher than in patients with pathospermia. In men with chronic monotrihomoniasis infection and pathospermia a larger prostate volume and leukospermia, as well as a lower content of citric acid were more frequently diagnosed than in those with normospermia.

Key words: Men, trichomoniasis, pathospermia, citric acid.

Введение. В настоящее время общепризнанна роль мужского фактора в бесплодных браках. По оценкам различных авторов, мужской фактор является причиной бездетных браков в 30-50% случаев. Одной из частых причин нарушений мужской фертильности являются инфекционно-воспалительные заболевания органов мочеполового тракта, которые диагностируются у мужчин с бесплодием в 43,3 % случаев [7].

Известно, что в настоящее время трихомониаз остается самым распространенным заболеванием, передаваемый половым путем [12]. По данным ВОЗ, в мире ежегодно заболевают урогенитальным трихомониазом (УТ) 180 млн. человек. По данным ГУЗ ОКВД г. Иркутска, в 2010 году заболеваемость УТ в Иркутской области составила 256,6 случаев на 100 тыс. населения (заболеваемость мужчин – 159,6 случаев на 100 тыс.). В последние годы, как в России, так и в Иркутской области отмечается медленное ежегодное снижение регистрации случаев УТ. Заболевание выявляется преимущественно у лиц сексуально активного возраста и, безусловно, сказывается на репродуктивном здоровье населения [12]. По данным Гасановой Т.А. (2002) трихомонады обнаруживаются в 0,2-85% у мужчин с воспалительными заболеваниями, поэтому трихомонадная инвазия представляет научную, клиническую и диагностическую проблему в медицине [4].

Урогенитальный трихомониаз – заболевание мочеполовой системы, вызываемое *Trichomonas vaginalis*, одноклеточным анаэробом из отряда простейших класса жгутиковых, передаваемое преимущественно половым путем. Обычно протекает малосимптомно, значительно реже наблюдается подострое или острое начало и течение процесса. Является причиной различных по локализации воспалительных процессов урогенитальной сферы у мужчин, таких как везикулиты, купфериты, простатиты [14].

Общеизвестна связь между воспалением предстательной железы и нарушением фертильности [13]. Так, по данным Соловьева А.А. и соавт.,

(2007) простатит в 61,5% случаев у пациентов с патоспермией обусловлен воздействием инфекционного фактора на ткань железы [11]. Амосов М.Л. и соавт. (2001) установили, что при хроническом простатите *Trichomonas vaginalis* выявляют у 29% больных. При этом трихомонады обнаруживаются во всех тканях простаты, образуя внутриэпителиальные вакуоли [1].

Поддержание функциональной активности сперматозоидов осуществляется многочисленными факторами спермоплазмы, в которой отмечается аномально высокое содержание лимонной кислоты, сравнимое с таковым в минерализованных тканях и даже некоторых цитрусовых [2]. Так, по мнению различных исследователей, эта величина может превышать 50 ммоль/л, т.е. около 10 г/л. Несмотря на то, что биохимическая роль цитрата в таких «классических» органах (в смысле полноты изучения), как печень, почки и сердце достаточно хорошо исследована [9], до сих пор непонятно ее функциональное значение в сперме, а участие цитрата в снижении вязкости этой биологической жидкости за счет активации гиалуронидазы, вероятно, не ограничивает всех возможных функций этой трикарбоновой гидроксикислоты.

Существует, однако, ряд эмпирических данных свидетельствующих, что концентрация лимонной кислоты в семенной жидкости является одним из основных показателей секреторной функции простаты [5]. Эти данные, а также попытка в какой-то мере дать теоретическую оценку клиническим наблюдениям послужили мотивом для проведения настоящего исследования, целью которого явилось получение новых данных о содержании цитрата в эякуляте у мужчин, страдающих хроническим урогенитальным трихомониазом и нарушением репродуктивной функции.

Материалы и методы исследования. Для достижения поставленной цели нами были проанализированы показатели концентрации лимонной кислоты и показатели сперматогенеза 27 мужчин (возраст 32 ± 5 года) с хронической монотрихомонадной инфекцией. В зависимости от наличия

отклонений в спермограмме пациенты были разделены на две группы: первая группа включала 17 мужчин с патоспермией (средний возраст 32 ± 5 года), вторая группа – 10 мужчин с нормоспермией (средний возраст 32 ± 3 года). Исследование проводилось на базах НЦ ПЗСРЧ СО РАМН (директор член-корр. РАМН, профессор, д.м.н. Л.И. Колесникова), кафедры дерматовенерологии с курсом медицинской косметологии – зав. каф. – д.м.н., проф. А.И. Якубович. Лабораторную диагностику инфекций уrogenитального тракта осуществляли на базе кафедры микробиологии, зав. каф. – д.м.н., проф., акад. РАМН В.И. Злобин ГОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов. Исследовали соскоб уретры, секрет простаты, эякулят и осадок свежесвыпущенной утренней мочи согласно протоколам ведения больных инфекциями уrogenитального тракта, а также Приказам № 286 от 07.12.93 и № 1570 от 04.12.86. Исследование эякулята включало макроскопическую и микроскопическую оценки, которые проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2002г.) в ЦНИЛ Иркутского государственного института усовершенствования врачей, ректор д.м.н., проф. В.В. Шпрах, зав. лаб. – к.м.н., доцент А.В. Стародубцев. Результаты сравнивали с референтными значениями руководства ВОЗ (Eliasson et al., 2002). Концентрацию лимонной кислоты в семенной плазме определяли с помощью фотометрического метода (CitricScreen, «БиоХимМак»).

В исследовании использовались вычислительные процедуры методов математической статистики, реализованные в интегрированном статистическом пакете комплексной обработки данных STATISTICA 6.1 StatSoft Inc, США. Для представления количественных данных вычисляли: среднюю величину (M), стандартное отклонение (σ), медиану (Me), 25-ый и 75-ый процентиля. Для объективной оценки близости распределения признаков в выборке к нормальному закону распределения использовались критерии согласия Шапиро-Уилка и Лиллиефорса. Для проверки нулевой

статистической гипотезы о наличии различий между группами использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (U-test). Выбранный критический уровень значимости равнялся 5% (0,05).

Результаты и обсуждения. В первой группе первичное бесплодие в браке установлено у 33,5 %, во второй – у 19,0 %, вторичное бесплодие в браке зарегистрировано только в первой группе у 15,0 % .

В 25% случаев мужчины предъявляли жалобы на дискомфорт в уретре, в 17% – на жжение в уретре, в 10% – на боль в паховой области, в 10% – на боль в мошонке, в 10% – на выделения из наружных половых органов, в 8% – на рези в уретре, в 4% – на боль, связанную с половым актом, в 2% – на боль над лоном, в 2% – на боль в промежности. При пальцевом ректальном исследовании предстательной железы в 60% случаев определялась неоднородность ткани простаты, в 28% – болезненность, в 19% – увеличение в размерах. Мужчины с хронической монотрихомонадной инфекцией и патоспермией имели статистически значимо больший объем предстательной железы 27 (21-30) см³, чем таковые с нормоспермией 21 (18-24,5) см³, ($P_{U-test}=0,003$).

При исследовании эякулята мужчин с хронической монотрихомонадной инфекцией в 66,5% случаев выявлены нарушения сперматогенеза. Астенозооспермия диагностирована у 12 человек (71%), изолированная патология семенной плазмы – у 3 (18%), олигозооспермия – у 2 (11,8%). У мужчин с хронической монотрихомонадной инфекцией и патоспермией статистически значимо низкой была подвижность сперматозоидов в сравнении с пациентами с нормоспермией: подвижность категории «а» – соответственно 0 (0-1)% и 3 (0-6)%, $P_{U-test}=0,03$; подвижность категории «а + в» – 26 (14-61)% и 70 (55-72)%, $P_{U-test}=0,01$; неподвижных сперматозоидов было 31 (5-42)% и 5 (2-9)% соответственно, $P_{U-test}=0,01$. Жизнеспособность сперматозоидов в 1 группе также была статистически значимо ниже – 88 (81-96)%, в отличие от показателей во 2 группе – 97 (95-

98)%, $P_{U-test}=0,01$. Содержание лейкоцитов в группе мужчин с хроническим УТ и патоспермией было статистически значимо больше – 1 (0,5-3,5) млн/мл, чем у мужчин с хроническим УТ и нормоспермией – 0,5 (0,5-0,5) млн/мл, $P_{U-test}=0,01$.

В результате анализа содержания лимонной кислоты в эякуляте у больных обеих групп установлено, что у мужчин с хронической монотрихомонадной инфекцией и нормоспермией статистически значимо содержание ее выше – 73 (62-83) ммоль/л, чем у таковых с патоспермией – 61 (23-83) ммоль/л, ($P_{U-test}=0,03$).

Обсуждая полученные результаты, необходимо иметь в виду, что сперма содержит большое количество разнообразных гидролитических ферментов, действующих на все основные компоненты сперматозоида, в том числе и на белки, среди которых особое внимание в последнее время уделяется аконитазе. Аконитаза, катализирующая реакцию обратимой изомеризации цитрата в изоцитрат, является Fe-содержащим белком, при распаде которого в спермоплазму может выделяться Fe^{2+} , и через реакцию Фентона приводить к генерации активных форм кислорода [8]. Учитывая хелатирующие свойства лимонной кислоты в отношении катионов железа, ее высокое содержание в сперме становится понятным, исходя из представлений о механизмах развития оксидативного стресса. Наше предположение находит подтверждение в самых последних исследованиях, согласно результатам которых, введение цитрата тормозит развитие окислительного стресса даже при таком экстремальном воздействии, как тяжелая алкогольная интоксикация [10]. Вместе с тем результаты работ, полученных в исследованиях Медицинской школе Гарварда на клеточных культурах, ставят под сомнение полезность антиоксидантных свойств цитрата, поскольку дисбаланс редокс-системы с уменьшением вклада прооксидантного компонента может способствовать усиленной пролиферации и злокачественной трансформации некоторых клеток. Если

эти данные подтверждаются при исследованиях *in vivo*, то появятся дополнительные аргументы о тесной взаимосвязи цитрата с заболеваниями простаты.

По мере продвижения сперматозоидов по половым путям из-за лизиса этих клеток в окружающей среде происходит увеличение концентрации ионизированного кальция, который, как вторичный медиатор гормональных и других химических сигналов, может оказывать локальное и системное воздействие, приводящее к инфертильности. Вместе с тем, хорошо известно, что цитрат образует прочные хелаты не только с железом, но и с кальцием. Этим, в частности, объясняется тот факт, что кальций, находящийся в плазме в пересыщенном состоянии, не выпадает в осадок [3].

Заканчивая краткое обсуждение возможных метаболических эффектов цитрата на сперму, необходимо также отметить, что лимонная кислота служит эффективным аллостерическим переключателем при изменении условий существования любой клетки, включая сперматозоид. Речь идет о том, что цитрат может обратимо присоединяться к фосфофруктокиназе (фермент гликолиза), тонко регулируя биоэнергетические процессы в зависимости от парциального давления кислорода в тканях [6].

Выводы

Нарушение сперматогенеза у мужчин с хронической монотрихомонадной инфекцией диагностировано в 66,5%. У 71% пациентов диагностирована астенозооспермия, патология семенной плазмы у 18%, олигозооспермия 11,8%. У пациентов с хронической монотрихомонадной инфекцией и нормоспермией статистически значимо выше были подвижность и жизнеспособность сперматозоидов, чем у таковых с патоспермией. У мужчин с патоспермией статистически значимо чаще определяли больший объем предстательной железы и лейкоспермию, а также более низкое содержание в эякуляте лимонной кислоты, чем у мужчин с нормоспермией, что косвенно подтверждает влияние воспаления

предстательной железы на снижение содержания лимонной кислоты и ухудшение показателей спермограмм.

Список литературы:

1. Амосов М.Л., Дьяченко А.И. // Инфекции передаваемые половым путем. – 2001. – №5. – С. 18–19.
2. Власов Б.Я., Хрусцелевская А.М. Метаболизм цитрата в динамике консолидации экспериментального перелома // Вопросы мед. химии. – 1986. – № 5. – С. 44–46
3. Власов Б.Я. Посттравматическая регенерация костной ткани в биоэнергетическом аспекте и перспективы ее оптимизации: дисс...док. мед. наук. – Иркутск, 1988. – 297 с.
4. Гасанова Т.А. Паразитозы – фактор риска воспалительных заболеваний органов малого таза. Трихомониаз // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2002. – №3. – С. 3–8.
5. Долгов В.В., Луговская С.А., Фанченко Н.Д. Лабораторная диагностика мужского бесплодия. – М., 2006. – 145 с.
6. Комов В.П., Шведова В.Н. Биохимия. – М.: Дрофа, 2004. – 638 с.
7. Кулаков В.И., Лопатина Т.В. Репродуктивное здоровье населения России // Бесплодный брак / под ред. В.И. Кулакова. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – С. 10–18.
8. Матасова Л.В., Попова Т.Н. Акониатаза млекопитающих при окислительном стрессе // Биохимия. – 2008. – Т. 73, Вып. 9. – С. 1189–1198.
9. Ньюхолм Э., Старт К. Регуляция метаболизма. – М.: Мир, 1977. – 477 с.
10. Сауди Л. Воздействие цитрата на свободнорадикальный гомеостаз в тканях при патологических состояниях, сопряженных с окислительным стрессом: автореф...дис. канд. биол. наук. – Воронеж, 2011. – 24 с.
11. Соловьев А.А., Астраханцев А.Ф., и др. Этиология хронического инфекционного простатита у пациентов в бесплодном браке // Андрология и генитальная хирургия. – 2007. – №3. – С. 10–12.
12. Сюч Н.И., Рюмин Д.В., Лашенкова Н.Н. Клинико-лабораторная диагностика трихомониаза в клинике внутренних болезней // Клиническая медицина. – 2010. – №3. – С. 62–67
13. Shefl S. et al. // Int. Braz. J. Urol. – 2006. – №4. – P. 385.
14. Swygard H., Sena A.C., Hobbs M.M. et. al. Trichomoniasis: clinical manifestations, diagnosis and management // Sex. Transm. Infect. – 2004. – Vol. 80. – P. 91–95.

Неронова Наталья Анатольевна – к.м.н., врач-дерматовенеролог, НЦ ПЗСРЧ СО РАМН, E-mail nernat@mail.ru.

Якубович Андрей Игоревич – д.м.н., проф. заведующий кафедрой дерматовенерологии с курсом медицинской косметологии ГОУ ВПО ИГМУ

Тонкошкурова Татьяна Юрьевна – аспирант кафедры дерматовенерологии ИГМУ, E-mail bonae@mail.ru.

Власов Борис Яковлевич – д.м.н., проф., с.н.с. лаборатории патофизиологии репродукции человека НЦ ПЗСРЧ СО РАМН.

Батунова Елена Владимировна – н.с. ЦНИЛ Иркутского государственного института усовершенствования врачей.

Аталян Алина Валерьевна – к.б.н., с.н.с. лаборатории мониторинга состояния здоровья матери и ребенка, НЦ ПЗСРЧ СО РАМН.

Жигалова Екатерина Александровна – аспирант кафедры микробиологии ИГМУ.

Кириленко Елена Анатольевна – аспирант НЦ ПЗСРЧ СО РАМН, E-mail kirilenka2005@yandex.ru.

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН

ГОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет

Иркутский государственный институт усовершенствования врачей