

© Е.А. Черногубова, 2018  
УДК 612.015:616.65-002-07  
DOI 10.21886/2308-6424-2017-6-2-44-53  
ISSN 2308-6424

## Маркёры воспаления при разных формах хронического абактериального простатита

Е.А. Черногубова

ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр  
Российской академии наук»; Ростов-на-Дону, Россия

**Введение.** Хронический простатит является самым распространенным и трудным для диагностики андро-урологическим заболеванием. Однако, этиология, патогенез и патофизиология хронического абактериального простатита изучены недостаточно.

**Цель исследования.** Анализ роли протеолитических систем организма при воспалительных процессах в простате, выявление маркеров воспаления в крови, секрета предстательной железы при различных формах хронического абактериального простатита / синдрома хронической тазовой боли (ХАП/СХТБ).

**Материалы и методы.** В исследование были включены 52 пациента с воспалительной (ХАП/СХТБ IIIA) и 46 с невоспалительной (ХАП/СХТБ IIIB) формами хронического абактериального простатита. Определяли активность калликреина, содержание прекалликреина, ингибиторную активность  $\alpha$ 1-протеиназного ингибитора и  $\alpha$ 2-макроглобулина, общую аргинин-эстеразную активность, активность лейкоцитарной эластазы и эластазоподобную активность в крови и секрете простаты.

**Результаты.** Нарушение метаболических процессов развития воспаления при хроническом абактериальном простатите происходит на фоне дисбаланса системы протеиназы-ингибиторы, неконтролируемое усиление протеолитических процессов в простате в условиях ослабления естественной резистентности организма является наиболее значимым фактором развития ХАП/СХТБ.

**Выводы.** Анализ активности протеолитических процессов в крови и секрете простаты может служить дополнительным диагностическим критерием при хроническом абактериальном простатите/синдроме хронической тазовой боли.

**Ключевые слова:** воспаление; хронический абактериальный простатит; синдром хронической тазовой боли; протеолитические ферменты, ингибиторы протеолитических ферментов

**Раскрытие информации:** Информация о спонсорстве. Публикация подготовлена в рамках реализации Государственного Задания ЮНЦ РАН на 2018 год. Номер государственной регистрации проекта – № 01201363192. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Благодарности:** Автор выражает благодарность и глубокую признательность Заслуженному деятелю науки РФ, доктору медицинских наук, профессору, заведующему кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии- андрологии ФПК и ППС Ростовского государственного медицинского университета Михаилу Иосифовичу Когану за оказанную помощь при проведении данного исследования.

Особая благодарность и признательность [Шангичеву Александру Васильевичу], который стоял у истоков этой работы.

**Поступила в редакцию:** 22.05.2018. **Принята к публикации:** 20.06.2018.

**Автор для связи:** Черногубова Елена Александровна; тел.: +7 (905) 452-58-15; e-mail: eachernogubova@mail

**Для цитирования:** Черногубова Е.А. Маркёры воспаления при разных формах хронического абактериального простатита. Вестник урологии. 2018;6(2):44-53. DOI:10.21886/2308-6424-2018-6-2-44-43

## Markers of inflammation in different forms of chronic abacterial prostatitis

E.A. Chernogubova

*Federal Research Center of the Southern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences;  
Rostov-on-Don, Russian Federation*

**Introduction.** Chronic prostatitis is the most common and difficult to diagnose androurologic disease. However, the etiology, pathogenesis and pathophysiology of chronic abacterial prostatitis are not well understood.

**Objective.** Analysis of the role of the body's proteolytic systems in inflammatory processes in the prostate, detection of markers of inflammation in the blood, prostate secretion in various forms of chronic abacterial prostatitis / chronic pelvic pain syndrome (CAP/CPPS).

**Materials and methods.** The study included 52 patients with inflammatory (CAP/CPPS IIIA) and 46 patients with non-inflammatory (CAP/CPPS IIIB) forms of chronic abacterial prostatitis. We determined the activity of kallikrein, level of prekallikrein, inhibitory activity  $\alpha$ 1-proteinase inhibitor and  $\alpha$ 2-macroglobulin, total arginine-esterase activity, activity of leukocyte elastase and elastase-like activity in the blood serum and the prostate secret.

**Results.** Disturbance of metabolic processes of inflammation development in chronic abacterial prostatitis occurs against the background of imbalance of the proteinase inhibitors system, uncontrolled enhancement of proteolytic processes in the prostate in conditions of weakening of natural resistance of the organism is the most significant factor in the development of CAP/CPPS.

**Conclusions.** The analysis of the activity of proteolytic processes in the blood and prostate secretion can serve as an additional diagnostic criterion for chronic abacterial prostatitis/chronic pelvic pain syndrome.

**Keywords:** inflammation; chronic abacterial prostatitis; chronic pelvic pain syndrome; proteolytic enzymes, inhibitors of proteolytic enzymes

**Disclosure:** Information about sponsorship. The publication was prepared within the framework of the implementation of the State Task of the SSC RAS for 2018. The state registration of the project № 01201363192. The author declares no conflict of interest.

**Appreciation:** The author expresses his gratitude and deep appreciation to the Honored Scientist of the Russian Federation, MD, PhD (M), DMS, Full Professor Department of Urology and Human Reproductive Health with the course of Pediatric Urology-andrology of the Advanced Training and Specialist Professional Retraining Faculty, Rostov State Medical University, Mikhail I. Kogan for their assistance in conducting this study.

Special thanks and appreciation to Alexander V. Shangichev, who was at the origin of this work.

**Received:** 22.05.2018. **Accepted:** 20.06.2018.

**For correspondence:** Elena A. Chernogubova; tel.: + 7 (905) 452-58-15; e-mail: eachernogubova@mail.ru

**For citation:** Chernogubova E.A. Markers of inflammation in different forms of chronic abacterial prostatitis. *Herald Urology*. 2018;6(2):44-53. DOI: 10.21886/2308-6424-2018-6-2-44-53

### Введение

Хронический простатит является самым распространенным и трудным для диагностики андрологическим заболеванием. Тот факт, что это заболевание поражает наиболее трудоспособную часть мужской популяции в возрасте от 20 до 40 лет, достигая по частоте встречаемости 35-40%, делает его серьезной не только меди-

цинской, но и социальной проблемой [1, 2]. Хронический простатит оказывает значительное негативное влияние на качество жизни пациентов, которое сопоставимо влиянием таких хронических заболеваний, как сахарный диабет, болезнь Крона и инфаркт миокарда [3].

Этиология, патогенез и патофизиология хронического абактериального простатита (ХАП) изучены недостаточно. Отсутствие единого, убе-

длительного с позиций доказательной медицины, этиологического фактора, позволяет на данном этапе рассматривать ХАП как мультифакторное заболевание при котором пациенты имеют сопутствующие психопатологические расстройства, нарушения сексуальной и репродуктивной функций [4-7].

В соответствии с классификацией Национального института здравоохранения США выделяют две форм хронического абактериального простатита/синдрома хронической тазовой боли (ХАП/СХТБ): воспалительную – ХАП/СХТБ IIIA и невоспалительную – ХАП/СХТБ IIIB [8,9].

Хронический абактериальный простатит относится к болезням, которые развиваются на фоне дисрегуляции протеолитических процессов в крови и предстательной железе [10,11]. Активация протеолиза приобретает ключевое значение при воспалении. Согласованное действие протеаз и их ингибиторов – одна из форм поддержания гомеостаза в организме, сложная и многокомпонентная последовательность реакций при этом рассматривается как универсальный неспецифический ответ на повреждение.

Калликреин-кининовая система (ККС) представляет собой метаболический каскад, который высвобождает вазоактивные кинины (связанные с брадикинином пептиды). ККС играет центральную роль в регуляции активности протеолитических систем – кининогенеза, свёртывания крови, фибринолиза, комплемента, ренин-ангиотензивной системы [12]. Полифункциональность ККС определяет ее важную роль во многих патологических процессах, в том числе и при развитии воспаления. ККС обеспечивает быструю универсальную адаптивную реакцию при воспалении, поскольку содержит острофазные белки, ответственна за жидкое состояние крови, проницаемость гистогематических барьеров [12].

Калликреин - протеиназа, контролирующая множество биологических процессов, в том числе, освобождает брадикинин – «медиатор» боли и воспаления. Калликреин также вызывает хемотаксис и агрегацию нейтрофилов, освобождает эластазу, активирует латентную форму коллагеназы нейтрофилов. Активность калликреина и других протеиназ регулируется с помощью специальных белков – ингибиторов сериновых протеиназ - серпинов, среди которых в наибольшем количестве в плазме крови присутствуют  $\alpha_1$ -протеиназный ингибитор, основная функция которого инактивация нейтрофильной эластазы, и  $\alpha_2$ -макроглобулин, связывающий тромбин, плазмин, калликреин, эластазу и другие протеолитические ферменты [12, 13].

Исследования последних лет свидетельствуют о важной роли калликреин-кининовой систе-

мы в патофизиологии гипералгезии, воспалительных заболеваний. ККС подавляет реакции интерферона типа I [14]. Фактически, гиперактивность кининов можно считать провоспалительной из-за их способности вызывать все кардинальные признаки воспаления, непосредственно активируя рецепторы брадикинина B1 и B2 [15]. Кинины стимулируют выделение других мощных воспалительных медиаторов [16]. Механизмы формирования воспалительной реакции в простате, а также, защитные факторы, ограничивающие процесс повреждения до конца не изучены. Это диктует необходимость проведения комплексного исследования, включающего анализ маркеров воспаления в крови и секрете предстательной железы для разработки новых эффективных и доступных диагностических алгоритмов обследования пациентов с хроническими простатитами.

**Целью исследования является** анализ роли протеолитических систем организма при воспалительных процессах в простате, выявление маркеров воспаления в крови, секрета предстательной железы при различных формах хронического абактериального простатита / синдрома хронической тазовой боли.

Углублённое изучение этиопатогенеза хронического абактериального простатита позволит повысить эффективность диагностики и лечения воспалительной и невоспалительной форм ХАП/СХТБ.

## Материалы и методы

Для выявления особенностей нарушения протеолитических процессов в предстательной железе при разных формах синдрома хронической тазовой боли у мужчин в исследование были включены 52 пациента с воспалительной (ХАП/СХТБ IIIA) и 46 - с невоспалительной (ХАП/СХТБ IIIB) формами СХТБ в возрасте от 18 до 50 лет, с длительностью заболевания от 5 до 14 лет. Из исследования были исключены больные с острыми урогенитальными воспалительными процессами, инфекциями, передающимися половым путем; другими заболеваниями органов таза, сопровождающиеся болевым синдромом; наличием в анамнезе неврологических расстройств; заболеваниями нижних отделов позвоночника и тазобедренных суставов; декомпенсированными состояниями других органов и систем. Контрольную группу составили 48 практически здоровых мужчин.

Работы с биологическими материалами, полученными у пациентов, были проведены в соответствии с Национальным стандартом РФ «Над-

лежащая клиническая практика» (Good Clinical Practice; GCP) [17].

Определяли активность калликреина (КФ 3.4.21.8) и содержание прекалликреина после отделения от других сериновых протеиназ с помощью ионообменной хроматографии на ДЭАЭ-сефадексе А-50 по скорости гидролиза N-бензоил-L-аргинин этилового эфира (БАЭЭ) [18], общую аргинин-эстеразную активность по отношению к БАЭЭ, характеризующую активность трипсиноподобных протеиназ [19], ингибиторную активность  $\alpha_1$ -протеиназного ингибитора ( $\alpha_1$ -ПИ) и  $\alpha_2$ -макроглобулина ( $\alpha_2$ -МГ) унифицированным энзиматическим методом [20], активность лейкоцитарной эластазы и эластазоподобную активность по скорости гидролиза N-третбутоксикарбонил-аланин-p-нитрофенилового эфира [21, 22], в сыворотке крови, секрете простаты (после его разведения в соотношении 1:9 физиологическим раствором).

Обработку полученных данных проводили общепринятыми методами медицинской статистики с использованием U-критерия Манна-Уитни с применением пакета прикладных программ Statistica\*. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me [LQ–UQ]. Статистически достоверными считали отличия, соответствующие оценке ошибки вероятности  $p < 0,05$  [23].

### Результаты и их обсуждение

Результаты исследования показали, что при воспалительной форме ХАП/СХТБ в сыворотке крови отмечается увеличение активности калликреина ( $p_a < 0,001$ ) по сравнению с таковой в контрольной группе (табл. 1). Суммарная активность трипсиноподобных протеиназ сыворотке крови больных с воспалительной формой СХТБ ниже таковой в контрольной группе ( $p_a < 0,05$ ). Об интенсивности воспалительного процесса в простате при СХТБ IIIA свидетельствует увеличение ингибиторной активности  $\alpha_1$ -протеиназного ингибитора ( $p_a < 0,001$ ) – «белка острой фазы воспаления» и активности лейкоцитарной эластазы ( $p_a < 0,001$ ) в сыворотке крови. Содержание прекалликреина и ингибиторная активность  $\alpha_2$ -макроглобулина не отличаются от соответствующих показателей в контрольной группе.

При невоспалительной форме синдрома хронической тазовой боли в сыворотке крови отмечено увеличение активности калликреина ( $p_a < 0,001$ ) на фоне снижения содержания его профермента – прекалликреина на ( $p_a < 0,05$ ), что свидетельствует об истощении адаптивного потенциала калликреин-кининовой системы.

Общая аргинин-эстеразная активность и ингибиторная активность  $\alpha_1$ -протеиназного ингибитора в сыворотке крови больных с невоспалительной формой СХТБ не отличаются от таковых в контрольной группе. Однако, увеличение эластолитической активности крови ( $p_a < 0,001$ ) при невоспалительной форме ХАП/СХТБ IIIВ свидетельствует об увеличении дегрануляционной активности лейкоцитов, что отражает особенности развития воспалительного процесса при «невоспалительной» форме заболевания.

Обращает на себя внимание и снижение ингибиторной активности  $\alpha_2$ -макроглобулина ( $p_a < 0,05$ ), что, по-видимому, связано со способностью  $\alpha_2$ -макроглобулина выводить активированные протеолитические ферменты из кровотока.

Таким образом, при невоспалительной форме ХАП/СХТБ активация протеолиза в сыворотке крови выражена сильнее, чем при воспалительной. Так, активность калликреина, общая аргинин-эстеразная и эластолитическая активность в сыворотке крови при ХАП/СХТБ IIIВ выше, чем при ХАП/СХТБ IIIA. Об интенсификации протеолитических процессов в сыворотке крови при невоспалительной форме ХАП/СХТБ свидетельствует и ослабление контроля над активностью протеаз со стороны пула ингибиторов: ингибиторная активность  $\alpha_2$ -макроглобулина ( $p_b < 0,001$ ) и  $\alpha_1$ -протеиназного ингибитора ( $p_b < 0,001$ ) при невоспалительной форме ХАП/СХТБ ниже, чем при воспалительной.

Результаты исследования показали, что при синдроме хронической тазовой боли независимо от формы заболевания в сыворотке крови отмечена активация калликреин-кининовой системы, что приводит к накоплению брадикинина – «медиатора» боли и воспаления. Следствием массивного кининогенеза является развитие комплекса патофизиологических нарушений, обусловленных гиперпродукцией брадикинина: боль, расстройства гемодинамики, нарушения микроциркуляции, увеличение сосудистой проницаемости [13].

У больных с воспалительной формой ХАП/СХТБ III в секрете простаты отмечена резкая активация протеолиза, о чём свидетельствует увеличение калликреиноподобной ( $p_a < 0,001$ ), общей аргинин-эстеразной ( $p_a < 0,001$ ), эластазоподобной активности ( $p_a < 0,001$ ) и активности лейкоцитарной эластазы ( $p_a < 0,001$ ) по сравнению с соответствующими показателями в контрольной группе (Таблица 2). Содержание прекалликреина ( $p_a < 0,05$ ) в секрете простаты при воспалительной форме синдрома хронической тазовой боли ниже, чем в контрольной группе. Активность по-



**Таблица 1.** Состояние протеолитических систем в сыворотке крови при воспалительной и невоспалительной формах синдрома хронической тазовой боли (ХАП/СХТБ), Me[LQ; UQ]  
**Table 1.** The state of proteolytic systems in blood serum in inflammatory and non-inflammatory forms of chronic pelvic pain syndrome (CAP/CPPS), Me [LQ; UQ]

Исследуемые показатели <i>Investigated indicators</i>	Контроль (n=34) <i>Control (n=34)</i>	ХАП/СХТБ IIIA (n=36) <i>CAP/CPPS IIIA (n=36)</i>	ХАП/СХТБ IIIB (n=32) <i>CAP/CPPS IIIB (n=32)</i>
	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]
Активность калликреина, нмоль/мин/мл <i>Activity of kallikrein, MEU/ml</i>	15,29 [9,00; 21,11]	22,57 <sup>a</sup> [17,47; 39,50]	48,64 <sup>ab</sup> [48,60; 62,20]
Содержание прекалликреина, нмоль/мин/мл <i>Level of prekallikrein, MEU/ml</i>	361,82 [330,00; 381,64]	324,32 [312,42; 359,52]	273,50 <sup>ab</sup> [267,00; 319,30]
Общая аргинин-эстеразная активность, Мед/мл <i>Total arginine-esterase activity, MEU/ml</i>	231,00 [203,00; 261,90]	198,80 <sup>a</sup> [166,90; 212,50]	298,50 <sup>b</sup> [195,60; 273,90]
Ингибиторная активность $\alpha_2$ -макроглобулина, ИЕ/мл <i>Inhibitory activity of <math>\alpha_2</math>-macroglobulin, IU/ml</i>	4,25 [3,61; 5,07]	3,65 [3,18; 4,03]	2,62 <sup>ab</sup> [2,51; 3,19]
Ингибиторная активность $\alpha_1$ -протеиназного ингибитора, ИЕ/мл <i>Inhibitory activity of <math>\alpha_1</math>-proteinase inhibitor, IU/ml</i>	25,34 [22,97; 27,56]	30,17 <sup>a</sup> [26,66; 34,30]	18,27 <sup>b</sup> [18,00; 27,70]
Активность эластазы, нМ/мин/мл <i>Activity of elastase, nM/min/ml</i>	0,569 [0,520 ; 0,610]	0,560 [0,518; 0,600]	0,612 <sup>ab</sup> [0,611; 0,668]
Общая эластазоподобная активность, нМ/мин/мл <i>Total elastase-like activity, nM/min /ml</i>	177,92 [151,74; 199,81]	295,61 <sup>a</sup> [240,5; 412,83]	382,32 <sup>ab</sup> [348,00; 396,40]

**Примечания:**

<sup>a</sup> - достоверность различий изучаемых показателей с таковыми в контрольной группе ( $p < 0,05$ );

<sup>b</sup> - достоверность различий изучаемых показателей у больных с ХАП/СХТБ IIIA и ХАП/СХТБ IIIB ( $p < 0,05$ ).

**Comments:**

<sup>a</sup> - the significance of the differences between the studied indicators from those of control group ( $p < 0,05$ );

<sup>b</sup> - the significance of the differences between the studied indicators in patients with CAP/CPPS IIIA and CAP/CPPS IIIB ( $p < 0,05$ ).

ливалентных ингибиторов сериновых протеиназ -  $\alpha_1$ -протеиназного ингибитора ( $p_a < 0,001$ ) и  $\alpha_2$ -макроглобулина ( $p_a < 0,001$ ) в секрете простаты выше, чем в группе здоровых мужчин.

При невоспалительной форме синдрома хронической тазовой боли активация протеолиза в секрете простаты выражена слабее. Так, калликреино - ( $p_a < 0,001$ ) и эластазоподобная активность ( $p_a < 0,001$ ) секрета выше, а активность лейкоцитарной эластазы, трипсиноподобная активность и ингибиторная активность  $\alpha_1$ -протеиназного ингибитора и  $\alpha_2$ -макроглобулина не отличаются от соответствующих показателей в контрольной группе. Содержание прекалликреина в сыворотке крови больных при ХАП/СХТБ IIIB ниже, чем в контрольной группе.

Сравнивая состояние протеолитических процессов в предстательной железе при воспалительной и невоспалительной формах заболева-

ния необходимо отметить, что при ХАП/СХТБ IIIA калликреиноподобная активность ( $p_b < 0,001$ ) и общая активность сериновых протеиназ ( $p_b < 0,001$ ) в секрете простаты выше, чем при невоспалительной форме заболевания. Содержание прекалликреина в секрете простаты не отличается при разных формах ХАП/СХТБ. Однако, при воспалительной форме ХАП/СХТБ в секрете предстательной железы активность лейкоцитарной эластазы выше, а содержание комплекса эластаза -  $\alpha_1$ -протеиназный ингибитор (эластазоподобная активность) ( $p_b < 0,001$ ) ниже соответствующих показателей при ХАП/СХТБ IIIB, что, по-видимому, обусловлено большим ингибиторным потенциалом секрета простаты при воспалительной форме заболевания. Так, ингибиторная активность  $\alpha_1$ -протеиназного ингибитора ( $p_b < 0,001$ ) и  $\alpha_2$ -макроглобулина ( $p_b < 0,001$ ) при воспалительной форме ХАП/СХТБ, выше, чем при невоспалитель-

**Таблица 2.** Состояние протеолитических систем в секрете предстательной железы при воспалительной и невоспалительной формах синдрома хронической тазовой боли (ХАП/СХТБ), Me [LQ; UQ]**Table 2.** The state of proteolytic systems in the prostate secret in inflammatory and non-inflammatory forms of chronic pelvic pain syndrome (CAP/CPPS), Me [LQ; UQ]

Исследуемые показатели <i>Investigated indicators</i>	Контроль (n=34) <i>Control (n=34)</i>	ХАП/СХТБ IIIA (n=36) <i>CAP/CPPS IIIA (n=36)</i>	ХАП/СХТБ IIIB (n=32) <i>CAP/CPPS IIIB (n=32)</i>
	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]
Калликреинподобная активность, нмоль/мин/мл <i>Kallikrein-like activity, MEU/ml</i>	5,62 [4,88; 6,22]	54,04 <sup>a</sup> [46,47; 58,74]	14,26 <sup>ab</sup> [12,04; 15,92]
Содержание прекалликреина, нмоль/мин/мл <i>Level of prekallikrein, MEU/ml</i>	273,52 [264,00; 281,12]	215,37 <sup>a</sup> [212,42; 216,48]	202,16 <sup>a</sup> [197,14; 208,64]
Общая аргинин-эстеразная активность, Мед/мл <i>Total arginine-esterase activity, MEU/ml</i>	18,96 [16,02; 24,12]	65,27 <sup>a</sup> [59,24; 67,20]	27,12 <sup>b</sup> [20,44; 27,98]
Ингибиторная активность $\alpha_2$ -макроглобули- на, ИЕ/мл <i>Inhibitory activity of <math>\alpha_2</math>-macroglobulin, IU/ml</i>	0,16 [3,61; 5,07]	0,64 <sup>a</sup> [3,18; 4,03]	0,17 <sup>b</sup> [2,51; 3,19]
Ингибиторная активность $\alpha_1$ -протеиназного ингибитора, ИЕ/мл <i>Inhibitory activity of <math>\alpha_1</math>-proteinase inhibitor, IU/ml</i>	2,29 [1,52; 3,08]	5,26 <sup>a</sup> [4,98; 5,30]	2,34 <sup>b</sup> [2,00; 2,86]
Активность эластазы, нМ/мин/мл <i>Activity of elastase, nM/min/ml</i>	0,420 [0,398; 0,432]	0,626 <sup>a</sup> [0,572; 0,640]	0,412 <sup>b</sup> [0,400; 0,436]
Общая эластазоподобная активность, нМ/мин/мл <i>Total elastase-like activity, nM/min/ml</i>	61,33 [52,40; 62,12]	148,11 <sup>a</sup> [98,52; 156,12]	219,82 <sup>ab</sup> [195,00; 226,32]

**Примечания:**<sup>a</sup> - достоверность различий изучаемых показателей с таковыми в контрольной группе ( $p < 0,05$ );<sup>b</sup> - достоверность различий изучаемых показателей у больных с ХАП/СХТБ IIIA и ХАП/СХТБ IIIB ( $p < 0,05$ ).**Comments:**<sup>a</sup> - the significance of the differences between the studied indicators from those of control group ( $p < 0,05$ );<sup>b</sup> - the significance of the differences between the studied indicators in patients with CAP/CPPS IIIA and CAP/CPPS IIIB ( $p < 0,05$ ).

ной форме. Приведенные данные указывают на достаточную условность разделения хронического абактериального простатита на две подгруппы: с наличием и отсутствием признаков воспаления в предстательной железе.

Таким образом, несмотря на увеличение ингибиторного потенциала секрета простаты, активация калликреин-кининовой системы в предстательной железе при воспалительной форме СХТБ выражена сильнее, чем при невоспалительной форме заболевания.

Необходимо отметить, что обнаруженная в секрете простаты при обеих формах заболевания высокая ингибиторная активность  $\alpha_2$ -макроглобулина, свидетельствует о повреждении гематопростатического барьера и развитии мембранопатии.  $\alpha_2$ -Макроглобулин играет важ-

ную роль в регуляции процессов воспаления, так как ограничивает субстратную специфичность большинства протеолитических ферментов, превращая протеазы в пептидазы, которые гидролизуют низкомолекулярные пептиды, являющиеся медиаторами воспалительных процессов. Кроме того,  $\alpha_2$ -макроглобулин является основным транспортером регуляторных цитокинов к клеткам, участвует в процессинге и презентации антигенов, в передаче сигнала к клетке и в запуске каскада внутриклеточных реакций, влияет на антителогенез [24].

Особого внимания заслуживает увеличение активности лейкоцитарной эластазы и в сыноворотке крови, и в секрете предстательной железы. С одной стороны, активация эластазы вносит существенный вклад в нарушение протеолити-

ческих процессов организма, проницаемости гематопростатического барьера, так как эластин не является единственным белковым субстратом эластазы, она способна разрушать также коллагены III, VI и VIII генетических типов, интегрины, протеогликаны, гистоны, основной белок миелина, факторы гемокоагуляции, фибринолиза, калликреин-кининовой системы и комплемента [25, 26]. С другой стороны, являясь биохимическим маркером воспалительного процесса, лейкоцитарная эластаза, отражает интенсивности развития воспалительной реакции, степень деградационной активности полиморфно-ядерных лейкоцитов. Учитывая, что одним из критериев дифференциальной диагностики воспалительной и невоспалительной форм СХТБ является наличие лейкоцитов в секрете простаты или моче после массажа простаты при ХАП/СХТБ IIIA (классический тест Meares and Stamey), парадоксальным выглядит у больных с невоспалительной формой заболевания более высокий, чем при воспалительной форме, уровень эластазоподобной активности секрета простаты. Важным представляется значение лейкоцитарной эластазы как регулятора воспаления, причем в разных ситуациях она может выступать и как провоспалительный, и как противовоспалительный агент. Есть основания полагать, что эластазы ряде случаев может стать «золотым стандартом» при выявлении острого и/или хронического воспаления различной этиологии.

Повреждающее действие лейкоцитарной эластазы в отношении белков реализуется, несмотря на быстрое связывание освобождающегося фермента ингибиторами плазмы крови:  $\alpha_1$ -ингибитором протеиназ и отчасти  $\alpha_2$ -макроглобулином. Нами показано, что у больных с воспалительной формой ХАП/СХТБ резко увеличивается ингибиторный потенциал секрета простаты.  $\alpha_1$ -протеиназный ингибитор – белок острой фазы воспаления, является основным эндогенным регулятором эластазолитической активности секрета простаты и секретируется во время воспаления, снижая тем самым протеолитическую активность лейкоцитарной эластазы в месте воспаления, предотвращая тем самым избыточное повреждение тканей в органах-мишенях при воспалении [27–29]. Таким образом,  $\alpha_1$ -протеиназный ингибитор играет важную регуляторную роль в противовоспалительном ответе при ХАП/СХТБ.

Воспаление ткани предстательной железы сопровождается нарушением местной микроциркуляции и, как следствие, снижением ее секреторной, инкреторной и барьерной функций [30]. Данные изменения могут оказывать негативное влияние на инкреторную функцию яичек, про-

исходит снижение синтеза тестостерона с одновременным увеличением менее активного гормона – андростендиона, при этом гормональный дисбаланс оказывает неблагоприятное влияние на микроциркуляцию в самой предстательной железе, поддерживая тем самым воспаление в ней [31]. Многие авторы считают, развитие хронического простатита ассоциировано с нарушениями гемодинамики и микроциркуляции предстательной железы, высказано предположение о хронической ишемии простаты, являющейся одной из возможных причин болевого симптома у пациентов с ХАП/СХТБ [32, 33]. Одной из причин, этих нарушений является дисбаланс протеиназ и ингибиторов калликреин-кининовой системы.

### Заключение

В группе пациентов с воспалительной формой ХАП/СХТБ, помимо субъективно-объективных признаков воспаления – боли и лейкоцитоза секрета простаты, данные о состоянии протеолитических процессов в секрете простаты, подтверждают наличие активного воспалительного процесса в предстательной железе, одним из клинических проявлений которого является хронический болевой синдром. В то же время, для пациентов с невоспалительной формой ХАП/СХТБ выявлена иная закономерность. Отсутствие клинко-лабораторных признаков активного воспаления дают основание предполагать, что воспаление в предстательной железе первоначально исполняет роль «триггера» в развитии болевого синдрома, однако в дальнейшем, несмотря на стихание воспалительного процесса, болевой синдром сохранялся уже за счет иных механизмов, в том числе – активации протеолитических систем крови. Таким образом невоспалительная форма ХАП/СХТБ, несмотря на то, что клинически протекает как преимущественно локальная патология предстательной железы, должна рассматриваться как заболевание с системными патогенетическими механизмами.

Нарушение метаболических процессов развития воспаления при хроническом абактериальном простатите происходит на фоне дисбаланса системы протеиназы-ингибиторы, неконтролируемое усиление протеолитических процессов в простате в условиях ослабления естественной резистентности организма является наиболее значимым фактором развития ХАП/СХТБ.

Результаты исследования показали, что анализ активности протеолитических процессов в крови и секрете простаты может служить дополнительным диагностическим критерием при хроническом абактериальном простатите/синдроме хронической тазовой боли.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Nickel JC. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic painsyndrome. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2008;31(1):112–S116. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2007.07.028
2. Martinez-Bianchi V, Halstater BH. Urologic Chronic pelvic pain syndrome. *Clinics in Office Practice*. 2010;37(3):527–546. DOI:10.1016/j.pop.2010.05.002
3. Polackwich AS, Shoskes DA. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a review of evaluation and therapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016;19(2):132–138. DOI: 10.1038/pcan.2016.8
4. Баринов А.Н., Сергиенко Д.А. Феномен тазовой боли глазами невролога. *Нервные болезни*. 2015;2:20–27.
5. Локшин К.Л. Простатит: что нового и полезного в фундаментальных и клинических исследованиях? *Вестник урологии*. 2017;5(4):69–78. DOI: 10.21886/2308-6424-2017-5-4-69-78
6. Ku J, Kim S, Paick J. Quality of life and psychological factors in chronic prostatitis. Chronic pelvic pain syndrome. *Urology*. 2009;66(4):693–701. DOI:10.1016/j.urology.2005.04.050
7. Zhao Z, Xuan X, Zhang J, He J, Zeng G. A prospective study on association of prostatic calcifications with sexual dysfunction in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS). *J. Sex. Med.* 2014;11(10): 2528–2536. DOI: 10.1111/jsm.12534
8. Nickel JC, Nyberg LM, Hennenfent M. Research guidelines for chronic prostatitis: consensus report from the first National Institutes of Health International Prostatitis Collaborative Network. *Urology*. 1999; 54(2): 229–233. DOI: 10.1016/S0090-4295(99)00205-8
9. Krieger JN, Nyberg LJ, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA*. 1999;282(3): 236–237. DOI:10-1001/pubs.JAMA-ISSN-0098-7484-282-3-jac90006
10. Черногубова Е.А. Маркеры воспаления в крови и секрете простаты пациентов с синдромом хронической тазовой боли. *Известия учебных заведений. Северо-Кавказский регион, серия «Естественные науки»*. 2011;6:123–126.
11. Белоусов И.И., Черногубова Е.А., Коган М.И. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе невоспалительной формы хронического абактериального простатита. *Урология*. 2013; 3: 39–42.
12. Яровая Г. А., Нешкова А.Е. Калликреин-кининовая система. Прошлое и настоящее. (к 90-летию открытия системы). *Биоорганическая химия*. 2015;41(3):275–291. DOI: 10.7868/S0132342315030112
13. Sainz IM, Pixley RA, Colman RW. Fifty years of research on the plasma kallikrein-kinin system: from protein structure and function to cell biology and in-vivo pathophysiology. *Thromb. Haemost.* 2007;98(1):77–83. DOI: 10.1160/TH07-04-0250
14. Seliga A, Lee MH, Fernandes NC, Zuluaga-Ramirez V, Didukh M, Persidsky Y, Potula R, Gallucci S, Sriram U. Kallikrein–Kinin System Suppresses Type I Interferon Responses: A Novel Pathway of Interferon Regulation. *Front. Immunol.* 2018;9:156. DOI:10.3389/fimmu.2018.00156
15. Sharma JN., Narayanan P. Basic Pharmacology of Bradykinin Receptor Agonists. *Austin J. Pharmacol. Ther.* 2015; 3(2):1–7.
16. Sharma JN. The kallikrein–kinin system: from mediator of inflammation to modulator of cardioprotection. *InflammoPharmacology*. 2005;12(5-6):591–596. DOI:10.1163/156856005774382 760

## REFERENCES

1. Nickel JC. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic painsyndrome. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2008;31(1):112–S116. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2007.07.028
2. Martinez-Bianchi V, Halstater BH. Urologic Chronic pelvic pain syndrome. *Clinics in Office Practice*. 2010;37(3):527–546. DOI:10.1016/j.pop.2010.05.002
3. Polackwich AS, Shoskes DA. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a review of evaluation and therapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016;19(2):132–138. DOI: 10.1038/pcan.2016.8
4. Barinov AN, Sergienko DA. The phenomenon of pelvic pain in the eyes of a neurologist. *Nervnye bolezni*. 2015;2:20–27. (In Russ.)
5. Lokshin KL. Prostatitis: what's new in basic science and clinical studies? *Vestnik urologii*. 2017;5(4):69–78. (In Russ.) DOI: 10.21886/2308-6424-2017-5-4-69-78
6. Ku. J, Kim S, Paick J. Quality of life and psychological factors in chronic prostatitis. Chronic pelvic pain syndrome. *Urology*. 2009;66(4):693–701. DOI:10.1016/j.urology.2005.04.050
7. Zhao Z, Xuan X, Zhang J, He J, Zeng G. A prospective study on association of prostatic calcifications with sexual dysfunction in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS). *J. Sex. Med.* 2014;11(10): 2528–2536. DOI: 10.1111/jsm.12534
8. Nickel JC, Nyberg LM, Hennenfent M. Research guidelines for chronic prostatitis: consensus report from the first National Institutes of Health International Prostatitis Collaborative Network. *Urology*. 1999; 54(2): 229–233. DOI: 10.1016/S0090-4295(99)00205-8
9. Krieger JN, Nyberg LJ, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA*. 1999;282(3):236–237. DOI:10-1001/pubs.JAMA-ISSN-0098-7484-282-3-jac90006
10. Chernogubova EA Markers of inflammation in the blood and secretion of the prostate of patients with chronic pelvic pain syndrome. *Izvestiya uchebnykh zavedenii. Severo-Kavkazskii region, seriya «Estestvennye nauki»*. 2011;6:123–126. (In Russ.)
11. Belousov II, Chernogubova EA, Kogan MI. The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of non-inflammatory form of chronic abacterial prostatitis. *Urologiya*. 2013; 3: 39–42. (In Russ.)
12. Yarovaya GA, Neshkova AE. Kallikrein-kinin system. Past and present. (to the 90th anniversary of the opening of the system) (In Russ.). *Bioorganicheskaya khimiya*. 2015;41(3):275–291. DOI: 10.7868/S0132342315030112
13. Sainz IM, Pixley RA, Colman RW. Fifty years of research on the plasma kallikrein-kinin system: from protein structure and function to cell biology and in-vivo pathophysiology. *Thromb. Haemost.* 2007;98(1):77–83. DOI: 10.1160/TH07-04-0250
14. Seliga A, Lee MH, Fernandes NC, Zuluaga-Ramirez V, Didukh M, Persidsky Y, Potula R, Gallucci S, Sriram U. Kallikrein–Kinin System Suppresses Type I Interferon Responses: A Novel Pathway of Interferon Regulation. *Front. Immunol.* 2018;9:156. DOI:10.3389/fimmu.2018.00156
15. Sharma JN, Narayanan P. Basic Pharmacology of Bradykinin Receptor Agonists. *Austin J. Pharmacol. Ther.* 2015; 3(2):1–7.
16. Sharma JN. The kallikrein–kinin system: from mediator of inflammation to modulator of cardioprotection.



17. ГОСТ Р 52379-2005 Национальный стандарт РФ «Надлежащая клиническая практика» (Good Clinical Practice; GCP), (утвержден приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 г. N 232-ст). Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/1200041147> Ссылка активна на 25.06.2018.
18. Пасхина Т.С., Кринская А.В. Упрощенный метод определения калликреиногена и калликреина в сыворотке (плазме) крови человека в норме и при некоторых патологических состояниях. *Вопросы медицинской химии*. 1974;20(6):660-663
19. Пасхина Т.С., Яровая Г.А. Калликреин сыворотки крови человека. Активность фермента и хроматографический метод определения. *Биохимия*. 1970;35(5):1055-1058.
20. Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С. Унифицированный метод определения активности  $\alpha_1$ -антитрипсина и  $\alpha_2$ -макроглобулина в сыворотке (плазме) крови человека. *Вопросы медицинской химии*. 1979;25(4):494-502.
21. Доценко В.Л., Нешкова Е.А., Яровая Г.А. Выявление лейкоцитарной эластазы человека из комплекса с плазменным  $\alpha_1$ -протеиназным ингибитором по ее энзиматической активности с синтетическим субстратом. *Вопросы медицинской химии*. 1994;40(3):20-25.
22. Парфенкова Г.А., Оглоблина О.Г., Домба Г.Ю. Клиническое значение определения активности эластазо- и химитрипсиноподобных протеиназ в плазме крови больных неспецифическим аортоартериитом и атеросклерозом. *Кардиология*. 1989;9:94-96.
23. Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA*. М.: МедиаСфера; 2002.
24. Зорин Н.А., Зорина В.Н., Зорина Р.М. Универсальный модулятор цитокинов  $\alpha_2$ -макроглобулин. *Иммунология*. 2004; 25(5):302-304.
25. Chua F, Laurent GJ. Neutrophil elastase mediator of extracellular matrix destruction and accumulation. *The Proceedings of the American Thoracic Society*. 2006;3:424-427. DOI: 10.1513/pats.200603-078AW
26. Mydel P, Shipley JM, Adair-Kirk TL, Kelley DG, Broekelmann TJ, Mecham RP, Senior RM. Neutrophil elastase cleaves Laminin-332 (Laminin-5) generating peptides that are chemotactic for neutrophils. *J. Biol. Chem.* 2008;283(15):9513-9522. DOI: 10.1074/jbc.M706239200
27. Gettins PG. Serpin structure, mechanism, and function. *Chem. Rev.* 2002;102(12):4751-4804. DOI: 10.1021/cr010170+
28. Pott GB, Chan ED, Dinarello CA, Shapiro L.  $\alpha_1$ -Antitrypsin is an endogenous inhibitor of proinflammatory cytokine production in whole blood. *Journal of Leukocyte Biology*. 2009;85:886-895. DOI: 10.1189/jlb.0208145
29. Polańska B, Augustyniak D, Makulska I, Niemczuk M, Janowski A, Zwolińska D. Elastase,  $\alpha_1$ -proteinase inhibitor, and interleukin-8 in children and young adults with end-stage kidney disease undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2014;62(3):239-245. DOI: 10.1007/s00005-013-0265-7
30. Щетинин В.В., Зотов Е.А. *Простатит*. М.: Медицина; 2003.
31. Ткачук В.Н. *Хронический простатит*. М.: Медицина для всех; 2006.
32. Коган М.И., Белоусов И.И., Болоцков А.С. Артериальный кровоток в простате при синдроме хронической тифии. *InflammoPharmacology*. 2005;12(5-6):591-596. DOI:10.1163/156856005774382760
17. GOST R 52379-2005 The national standard of the Russian Federation "Good Clinical Practice" (GCP), (approved by the order of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology of September 27, 2005 N 232-st. Available at: <http://docs.cntd.ru/document/1200041147> Accessed July 06, 2018 (In Russ.)
18. Pashkina TS, Krinskaya AV. A simplified method for determining kallikreinogen and kallikrein in the serum (plasma) of human blood in normal and under certain pathological conditions. *Voprosy meditsinskoi khimii*. 1974;20(6):660-663 (In Russ.)
19. Pashkina TS, Yarovaya GA. Kallikrein of human blood serum. Enzyme activity and chromatographic method of determination. *Biokhimiya*. 1970;35(5):1055-1058. (In Russ.)
20. Nartikova VF, Pashkina TS. A method for estimation of  $\alpha_1$ -antitrypsin and of  $\alpha_2$ -macroglobulin in human blood serum (plasma) in normal state and under some pathological conditions. *Voprosy meditsinskoi khimii*. 1979;25(4):494-499 (In Russ.)
21. Dotsenko VL, Neshkova EA, Yarovaya GA. Detection of human leukocyte elastase from a plasma  $\alpha_1$ -proteinase inhibitor complex by its enzymatic activity with synthetic substrate. *Voprosy meditsinskoi khimii*. 1994;40 (3):20-25 (In Russ.)
22. Parfenkova GA, Ogloblina OG, Domba GYu. The clinical significance of determining the activity of elastase and chemtriptin-like proteinases in plasma of patients with nonspecific aortoarteritis and atherosclerosis. *Kardiologiya*. 1989;9:94-96. (In Russ.)
23. Rebrova OYu. *Statistical analysis of medical data. Application of STATISTICA application software package*. М.: MediaSfera; 2002. (In Russ.)
24. Zorin NA, Zorina VN, Zorina RM. Universal modulator of cytokines  $\alpha_2$ -macroglobulin. *Immunologiya*. 2004;25(5): 302-304. (In Russ.)
25. Chua F, Laurent GJ. J. Neutrophil elastase mediator of extracellular matrix destruction and accumulation. *The Proceedings of the American Thoracic Society*. 2006;3:424-427. DOI: 10.1513/pats.200603-078AW
26. Mydel P, Shipley JM, Adair-Kirk TL, Kelley DG, Broekelmann TJ, Mecham RP, Senior RM. Neutrophil elastase cleaves Laminin-332 (Laminin-5) generating peptides that are chemotactic for neutrophils. *J. Biol. Chem.* 2008;283(15):9513-9522. DOI: 10.1074/jbc.M706239200
27. Gettins PG. Serpin structure, mechanism, and function. *Chem. Rev.* 2002;102(12):4751-4804. DOI: 10.1021/cr010170+
28. Pott GB, Chan ED, Dinarello CA, Shapiro L.  $\alpha_1$ -Antitrypsin is an endogenous inhibitor of proinflammatory cytokine production in whole blood. *Journal of Leukocyte Biology*. 2009;85:886-895. DOI: 10.1189/jlb.0208145
29. Polańska B, Augustyniak D, Makulska I, Niemczuk M, Janowski A, Zwolińska D. Elastase,  $\alpha_1$ -proteinase inhibitor, and interleukin-8 in children and young adults with end-stage kidney disease undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2014;62(3):239-245. DOI: 10.1007/s00005-013-0265-7
30. Shchetinin VV, Zotov EA. *Prostatitis*. М.: Meditsina; 2003 (In Russ.)
31. Tkachuk VN. *Chronic prostatitis*. М.: Meditsina dlya vsekh; (In Russ.)

- тазовой боли/ хроническом простатите. *Урология*. 2011;3:22-28.
33. Цуканов А. Ю., Ляшев Р. В. Нарушение венозного кровотока как причина хронического абактериального простатита (синдрома хронической тазовой боли). *Урология*. 2014;4:33-38.
32. Kogan MI, Belousov II, Bolotskov AS. Arterial blood flow in the prostate in chronic pelvic pain syndrome/ chronic prostatitis. *Urologiya*. 2011;3:22-28. (In Russ.)
33. Tsukanov AYu, Lyashev RV. Disturbance of venous blood flow as a cause of chronic abacterial prostatitis (chronic pelvic pain syndrome). *Urologiya*. 2014;4:33-38. (In Russ.)

#### Сведения об авторе

**Черногубова Елена Александровна** – к.б.н, ведущий научный сотрудник, ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук»  
ORCID iD 0000-0001-5128-4910  
e-mail: eachernogubova@mail.ru

#### Information about the author

**Elena A. Chernogubova** – PhD (B), Leading Researcher, Federal Research Center of the Southern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences  
ORCID iD 0000-0001-5128-4910  
e-mail: eachernogubova@mail.ru