

ОПЫТ ИЗУЧЕНИЯ МИКРОФЛОРЫ И БЕЛКОВ ЭЯКУЛЯТА ПРИ РАЗНОЙ ЭХОСКОПИЧЕСКОЙ КАРТИНЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.П. Годовалов¹, Т.Ю. Даниелян², Т.И. Карпунина¹, Н.В. Вавилов¹

¹ ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера МЗ РФ, г. Пермь, Россия

² ООО «Медицинская студия», г. Пермь, Россия

Резюме. В настоящее время практически не встречаются исследования, расшифровывающие механизмы возможного влияния условно-патогенных микроорганизмов на морфологические изменения предстательной железы. Многие авторы сомневаются в том, что бактерии являются причиной хронического простатита. В клинической практике при заболеваниях предстательной железы предпочтение отдается ультразвуковому исследованию как надежному и не требующему значительных временных затрат диагностическому тесту. В то же время многие авторы отмечают, что для диагностики воспалительных заболеваний репродуктивных органов изучение соответствующих секретов является актуальным и перспективным научным направлением. Цель исследования — изучить качественный и количественный состав микрофлоры, ряда белков эякулята на фоне разной эхоскопической картины предстательной железы. *Материалы и методы.* В исследование включили 18 мужчин, состоящих в бесплодном браке более 3 лет с установленным ранее диагнозом «хронический простатит» (N41.1; группа наблюдения), и 28 практически здоровых добровольцев (группа сравнения). Всем участникам исследования проведено трансректальное УЗИ. В эякуляте определяли концентрации иммуноглобулинов основных классов, общего белка и альбумина, а также уровень окислительной модификации белков. Микробиологическое исследование эякулята выполнено по общепринятым методикам. Для статистической оценки полученных данных использовали непарный вариант t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. *Результаты.* Микрофлора эякулята мужчин группы наблюдения представлена преимущественно грамположительными кокками. В 39% случаев установлен рост грамотрицательной микрофлоры, 71% которой был представлен *Escherichia coli*. В большинстве образцов микроорганизмы находились в составе ассоциаций, что более характерно для диффузных изменений ткани простаты. В случаях с фиброзом регистрировали заметное сужение видового спектра: из грамотрицательных бактерий изолировали только *E. coli*, а грамположительные микроорганизмы отсутствовали вовсе. Показано, что развитие фиброза в ткани предстательной железы сопровождается увеличением концентрации общего белка и альбумина в эякуляте. При переходе процесса в стадию кальцинации уровни данных показателей снижаются. Установлено, что во всех случаях, за исключением выраженного фиброза, увеличивается концентрация IgG и снижается — IgA. Развитие фиброза сопровождается снижением уровня IgG. В настоящем исследовании при определении уровня окислительной модификации белков было установлено снижение концентрации таких молекул у пациентов группы наблюдения. *Обсуждение.* В целом хронический воспалительный процесс в ткани предстательной железы мужчин репродуктивного возраста более чем в 60% случаев характеризуется фиброзированием и/или формированием кальцинатов. В такой ситуации создаются условия для персистенции условно-патогенной микрофлоры в фиброзно-измененной

Адрес для переписки:

Годовалов Анатолий Петрович
614990, Россия, г. Пермь, ул. Екатерининская, 85,
ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский
университет им. акад. Е.А. Вагнера МЗ РФ.
Тел.: 8 (342) 236-44-85, 8 (912) 981-51-00.
E-mail: AGodvalov@gmail.com

Contacts:

Anatoliy P. Godvalov
614990, Russian Federation, Perm, Ekaterininskaya str., 85,
Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner.
Phone: +7 (342) 236-44-85, +7 (912) 981-51-00.
E-mail: AGodvalov@gmail.com

Библиографическое описание:

Годовалов А.П., Даниелян Т.Ю., Карпунина Т.И., Вавилов Н.В. Опыт изучения микрофлоры и белков эякулята при разной эхоскопической картине предстательной железы // Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9, № 2. С. 347–353. doi: 10.15789/2220-7619-2019-2-347-353

Citation:

Godvalov A.P., Danielyan T.Yu., Karpunina T.I., Vavilov N.V. Investigation of ejaculate microflora and protein composition in various prostate ultrasound patterns // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2019, vol. 9, no. 2, pp. 347–353. doi: 10.15789/2220-7619-2019-2-347-353

ткани вне досягаемости факторов иммунной системы. Кроме этого, наблюдаются явления вторичного иммунодефицита на местном уровне, проявляющиеся в снижении численности лейкоцитов и их радикал-продуцирующей функции. Именно поэтому считаем обнаружение условно-патогенных микроорганизмов существенным фактом патогенеза простатита, особенно при фиброзировании и образовании кальцинатов. Таким образом, качественное и количественное изучение микрофлоры, присутствия и степени модификации основных белковых компонентов эякулята, в той или иной степени реагирующих на инфекционное воспаление, в первую очередь малосимптомное, расширяет представления о патогенезе хронического простатита и позволяет уточнить продолжительность воспалительного процесса, а также в значительной степени расшифровать эхографические изменения, регистрируемые на разных этапах развития заболевания.

Ключевые слова: микрофлора, белки, эякулят, предстательная железа, эхографическое исследование, воспаление.

INVESTIGATION OF EJACULATE MICROFLORA AND PROTEIN COMPOSITION IN VARIOUS PROSTATE ULTRASOUND PATTERNS

Godovalov A.P.^a, Danielyan T.Yu.^b, Karpunina T.I.^a, Vavilov N.V.^a

^a Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner, Perm, Russian Federation

^b "Medical Studio" LLC, Perm, Russian Federation

Abstract. Currently, studies uncovering the mechanisms of potential effect of opportunistic pathogens on the morphological changes in the prostate gland are scarce. Generally, it is still doubtful whether bacteria may cause chronic prostatitis. Ultrasound examination as a reliable and time-saving diagnostic test is preferred in clinical practice while evaluating prostate diseases. At the same time, it is mainly noted relevant and promising for proper diagnostics to examine secretions collected in inflammatory diseases of the reproductive organs. The aim of the study was to investigate microflora composition qualitatively and quantitatively, as well as ejaculate proteins in patients with various prostate ultrasound patterns. *Materials and methods.* 18 males from couples infertile for more than 3 years with a previously diagnosed chronic prostatitis (N41.1, observation group) and 28 healthy volunteers (comparison group) were enrolled to the study to be examined by transrectal ultrasound. Concentration of ejaculate main class immunoglobulins, total protein and albumin as well as level of protein oxidative modification were measured. Ejaculate microbiological analysis was performed according to common methods. Statistical analysis of the study data was performed by using an unpaired Student's t-test. Significance level was set at $p < 0.05$. *Results.* It was found that ejaculate microbiology analysis in observation group mainly revealed Gram-positive cocci, in 39% cases — Gram-negative bacteria, wherein *Escherichia coli* was isolated in 71% specimens. Moreover, microbial associations were found in most cases typically observed in prostate diffuse changes. However, a narrowed microbiota range was found in prostatic fibrosis: among Gram-negative bacteria *E. coli* was solely isolated, whereas Gram-positive bacteria were not identified. It was demonstrated that developing prostatic fibrosis was accompanied with increased level of ejaculate total protein and albumin, which were decreased upon transition to prostatic calcification. Moreover, except advanced prostatic fibrosis, all other ejaculate samples contained increased IgG but decreased IgA level, respectively. In contrast, developing prostatic fibrosis was featured with decreased IgG level. Finally, the level of protein oxidative modification was decreased in observation group. *Discussion.* In general, in more than 60% of cases prostate chronic inflammation in males of reproductive age was characterized by prostatic fibrosis and/or calcifications that creates conditions for persistence of opportunistic microflora in fibrosis-transformed tissue unreachable to immune system factors. In addition, a local secondary immunodeficiency is noted, which is manifested by decreased amount of leukocytes and related ROS production. Therefore, detection of opportunistic microflora is essential fact in prostatitis pathogenesis, especially in developing prostatic fibrosis and calcifications. Thus, examining ejaculate microflora qualitatively and quantitatively, level of main protein oxidative modification apparently reflecting degree primarily of asymptomatic infectious inflammation, extends understanding about pathogenesis of chronic prostatitis. Such diagnostic assays added to prostate ultrasound may allow to evaluate duration of prostate inflammatory process and dramatically aid in unveiling ultrasound changes at various stages of development chronic prostatitis.

Key words: microflora, proteins, ejaculate, prostate, echographic examination, inflammation.

Известно, что значительная часть мужского населения репродуктивного возраста страдает хроническим простатитом. Отечественные и зарубежные авторы указывают на наличие признаков воспаления предстательной железы в разные периоды жизни у 35–50% мужчин [17]. Зачастую хронический простатит протекает без выраженных симптомов и остается незамеченным как

пациентами, так и врачами. Большинство подобных случаев сопряжено с длительной персистенцией микроорганизмов и сопровождается нарушением репродуктивной функции. До недавнего времени считалось, что лидирующим этиологическим фактором бактериального хронического простатита являются грамотрицательные палочки: *Escherichia coli* (до 80%), *Proteus*

mirabilis, *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp. и др. [12]. В последние годы накапливаются сведения о значительной роли грамположительных кокков (*Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp.) в этиологии хронического простатита, хотя среди урологов нет единого мнения относительно их участия в патогенезе структурно-функциональных изменений предстательной железы [22]. Описано присутствие анаэробов, коринебактерий в семенной жидкости при хроническом простатите [18]. Однако не все исследователи и клиницисты признают, что бактерии, большинство из которых относят к условно-патогенным, являются причиной такой патологии [16]. Ставится под сомнение причинно-следственная связь между морфофункциональными изменениями в простате и бактериоспермией. Более того, практически не встречаются исследования, расшифровывающие механизмы возможного влияния неспецифических инфекций, возбудители которых различаются по граммпринадлежности.

Своевременное выявление хронического простатита является весьма актуальной задачей, решение которой увеличивает шансы не только на успешное лечение воспалительного процесса, но и на устранение репродуктивных проблем. В клинической практике при заболеваниях предстательной железы предпочтение отдается ультразвуковому исследованию (УЗИ) как надежному и не требующему значительных временных затрат диагностическому тесту [16]. В то же время многие авторы отмечают, что для диагностики воспалительных заболеваний репродуктивных органов, изучение соответствующих секретов является актуальным и перспективным научным направлением [1, 7]. Однако его диагностический потенциал используется сегодня лишь в малой степени из-за недостатка данных о физиологической роли, которую играют различные компоненты. Как следствие, отсутствуют регламентирующие критерии для оценки изменения их уровней в контексте инфекций, в том числе неспецифических [9, 10, 11].

Цель исследования — изучить качественный и количественный состав микрофлоры, ряда белков эякулята на фоне разной эхоскопической картины предстательной железы.

Материалы и методы

В исследование включили 18 мужчин, состоящих в бесплодном браке более 3 лет с установленным ранее диагнозом хронический простатит (N41.1; группа наблюдения), и 28 практически здоровых добровольцев (группа сравнения). Критерием невключения служили перенесенные специфические инфекции.

При изучении анамнеза установлено, что двое из пациентов имели признаки фиброобразования, у четверых — выявлены кальцинаты, у 6 — установлено формирование кальцинатов на фоне развития фиброза, у остальных — диффузные изменения в ткани простаты с зонами повышенной эхогенности различной интенсивности и размеров с нечетко очерченными контурами.

Эякулят для исследований получали в соответствии с рекомендациями ВОЗ [26].

Определение концентрации иммуноглобулинов основных классов, общего белка и альбумина проводили с помощью соответствующих наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) согласно инструкциям производителя с постановкой необходимых контролей.

Микробиологическое исследование эякулята выполнено по общепринятым методикам [4].

Окисленно-модифицированные белки определяли с помощью метода Reznick et al. [21] в модификации [2].

Математическую обработку полученных результатов проводили методами описательной и непараметрической статистики с использованием программы «Statistica 6.0». Для статистической оценки полученных данных использовали непарный вариант t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На первом этапе исследования оценивали инфицированность эякулята и видовой спектр изолируемых при этом микроорганизмов. Установлено, что микрофлора эякулята мужчин группы наблюдения была представлена преимущественно грамположительными кокками. Коагулазоотрицательные стафилококки обнаружены у 55,5%, представители рода *Streptococcus* — у 39% мужчин. В 39% случаев установлен рост грамотрицательной микрофлоры, из которой в 71% проб выделены *Escherichia coli*, а в 29% — представители рода *Neisseria*. В большинстве образцов микроорганизмы находили в составе ассоциаций, что более характерно для диффузных изменений ткани простаты. В случаях с фиброзом регистрировали заметное сужение спектра выделяемой микрофлоры: из грамотрицательных бактерий изолировали только *E. coli*, а грамположительные микроорганизмы отсутствовали вовсе. В эякуляте мужчин группы сравнения рост бактериальной микрофлоры не обнаружен.

Учитывая присутствие практически во всех пробах от пациентов условно-патогенных микроорганизмов, интерес представляло изучение белкового состава эякулята с акцентом на возможное влияние неспецифической ин-

Таблица 1. Содержание белков в эякуляте

Table 1. Ejaculate protein composition

Результаты УЗИ Ultrasound results	Общий белок, г/л Total protein, g/l	Альбумин, г/л Albumin, g/l
Диффузные изменения Diffuse changes	56,5±6,3	19,3±2,5
С признаками фиброза With signs of fibrosis	87,1±12,1*	24,6±1,7*
С кальцинатами With calcinates	58,5±7,3	23,3±4,5*
С кальцинатами на фоне фиброза With calcinates associated with fibrosis	57,3±3,8	19,6±2,1
Группа сравнения Comparison group	50,7±1,8	15,2±0,9

Примечание. * $p < 0,05$ при сопоставлении с показателями группы сравнения.

Note. * $p < 0.05$ compared to parameters from comparison group.

фекции. Прежде всего, оценивали содержание альбумина, наличие и количественное соотношение иммуноглобулинов различных классов, а также степень окислительной модификации белков. Важным, на наш взгляд, было установить, существует ли связь между выявленными микробиологическими и биохимическими параметрами и результатами УЗИ. Показано, что развитие фиброза в ткани предстательной железы сопровождалось увеличением концентрации общего белка и альбумина в эякуляте. При переходе процесса в стадию кальцинации

Таблица 2. Содержание иммуноглобулинов в эякуляте

Table 2. Ejaculate immunoglobulin composition

Результаты УЗИ Ultrasound results	IgG, мг/мл IgG, mg/ml	IgM, мг/мл IgM, mg/ml	IgA, мг/мл IgA, mg/ml
Диффузные изменения Diffuse changes	13,1±0,9*	0,2±0,06	0,9±0,2*
С признаками фиброза With signs of fibrosis	7,3±3,1	0,2±0,09	1,5±0,5*
С кальцинатами With calcinates	14,8±2,3*	0,6±0,3	2,3±0,8*
С кальцинатами на фоне фиброза With calcinates associated with fibrosis	12,3±1,5	0,2±0,04	2,4±0,7*
Группа сравнения Comparison group	8,7±0,9	0,6±0,2	5,1±0,5

Примечание. * $p < 0,05$ при сопоставлении с показателями группы сравнения.

Note. * $p < 0.05$ compared to parameters from comparison group.

данные показатели снижались (табл. 1). Среди белковых компонентов существенное значение принадлежит иммуноглобулинам, которые обладают широким спектром функциональной активности. Установлено, что при всех случаях, за исключением выраженного фиброза, увеличивалась концентрация IgG и снижалась — IgA. Развитие фиброза сопровождалось снижением уровня IgG (табл. 2).

Кроме количественного содержания белков имеют значение изменения в их химической организации и структуре, которые могут быть результатом активности как иммунных клеток, так и микроорганизмов. Наиболее существенные последствия для функциональной активности белковых молекул развиваются при окислительном стрессе. Однако в нашем исследовании при определении уровня окислительной модификации белков было установлено снижение концентрации таких молекул у мужчин группы наблюдения (табл. 3).

Обсуждение

Известно, что фиброз — это aberrantная форма нормального заживления ран, для которой характерно накопление миофибробластов, отложение коллагена и увеличение жесткости ткани [14, 15]. Фиброз в органах связан с повреждением, вызванным различными факторами, включая старение [15], инфекцию [14], опухоли [25] и вторичные заболевания, что и приводит к патологическим изменениям. В простате он чаще развивается как вторичный процесс при наличии воспалительного очага. В настоящем исследовании показано, что при фиброзировании спектр выделяемой микрофлоры существенно сужается. Так, грамположительные микроорганизмы не выделены, а в образцах эякулята присутствовали только *E. coli*, что может быть обусловлено уникальной ферментативной активностью микроорганизма, позволяющей разрушать соединительнотканые элементы, в то время как для кокков характерен более локализованный процесс. В таких условиях наблюдается гиперплазия простатического эпителия, что подтверждено в экспериментальных исследованиях [13]. Кроме этого при простатическом фиброзе, развивающемся на фоне хронического бактериального воспаления, значительно увеличивается синтез коллагена *de novo* [27, 28]. Отмечена возможность депонирования коллагена в такой ситуации [20]. Воспаление, независимо от этиологии, создает в очаге тканевое микроокружение, богатое цитокинами и факторами роста, которые стимулируют клеточное деление, ангиогенез и обновление ткани [20]. Развитие фиброза в результате чрезмерного депонирования

Таблица 3. Содержание окисленных белков в эякуляте

Table 3. Level of ejaculate oxidized proteins

Результаты УЗИ Ultrasound results	Альдегидные производные Aldehyde derivatives	Кетонные производные Ketone derivatives	p между разными производными p-value between different derivatives
Диффузные изменения Diffuse changes	1,99±0,18*	0,87±0,13*	< 0,05
С признаками фиброза With signs of fibrosis	2,03±0,10*	0,85±0,01*	< 0,05
С кальцинатами With calcinates	2,24±0,18*	0,95±0,07*	< 0,05
С кальцинатами на фоне фиброза With calcinates associated with fibrosis	2,11±0,32*	0,86±0,14*	< 0,05
Группа сравнения Comparison group	5,21±0,36	2,65±0,19	< 0,05

Примечание. *p < 0,05 при сопоставлении с показателями группы сравнения.

Note. *p < 0.05 compared to parameters from comparison group.

ния коллагена традиционно рассматривается как прогрессирующее, необратимое состояние и терминальная стадия воспалительного заболевания; однако экспериментальными и клиническими исследованиями была доказана потенциальная возможность регресса фиброзного процесса при устранении причины заболевания и ферментативного воздействия на этот процесс с помощью коллагеназ, способствующих деградации коллагена.

Фиброз ткани железы является результатом не только хронического воспаления в ней, но и гипоксии, оксидативного стресса и хронической ишемии [23]. Именно гипоксия и связанная с ней избыточная активация свободнорадикального окисления выступают непосредственной причиной повреждения клеток. В ранее проведенных нами исследованиях показано, что при воспалительном процессе в ткани предстательной железы нарушается функциональная активность и морфологические характеристики сперматозоидов [3]. Более того, снижение поступления кислорода в область гипоксии способствует дальнейшему уменьшению функциональной активности антиоксидантной системы при активизации продукции радикальных кислородных форм [11, 24]. Следствием гипоксии является развитие деструктивных изменений, связанных с повреждением гистогематического барьера, что, в свою очередь, обуславливает выход белковых молекул из поврежденных клеток непосредственно в эякулят [28]. В настоящем исследовании у пациентов с эхоскопическими изменениями в ткани простаты, по-видимому, отсутствовали явления патологического окислительного стресса, поскольку окислительная модификация белков выражена слабо, что можно объяснить высокими компенсаторными возможностями антиоксидантных систем организма. С другой стороны, при наличии воспале-

ния, особенно хронического, лейкоциты могут проявлять слабую радикал-продуцирующую активность, либо присутствовать в малом количестве. Кроме этого известно, что различные токсины микроорганизмов угнетают функциональную активность лейкоцитов, в том числе радикал-продуцирующую. Нами установлено, что у таких пациентов в эякуляте преобладают альдегидные производные окисленных белков, которые являются маркерами фрагментации белков и свидетельствуют лишь об инициации свободнорадикального окисления. В такой ситуации процесс окислительного стресса не переходит в развитую стадию и носит обратимый характер [6, 8].

При наличии инфицированных конкрементов предстательной железы формируется зона фиброзоизмененной ткани по периферии конкремента, с резким обеднением или полным отсутствием кровотока в ней [5]. Более того, конкременты, образующиеся в простатических ацинусах при длительном воспалении, могут являться очагом персистенции микроорганизмов благодаря наличию экстрацеллюлярных полисахаридных оболочек и образованию так называемой микробной биопленки [19]. Известно, что развитие кальцинатов сопровождается нарушением целостности соединительнотканых элементов и может обеспечивать доступность микроорганизмов для факторов иммунной системы, что сопровождается увеличением синтеза IgG.

Если учесть, что хронический воспалительный процесс, в силу своей малосимптомности, существовал у пациентов длительное время, объяснимо накопление клеток памяти. Именно поэтому, в случае отсутствия фиброза или при кальцинировании, когда есть повреждение соединительнотканых элементов, микроорганизмы оказываются в доступности для имму-

нокомпетентных клеток, и лимфоциты памяти активно синтезируют преимущественно IgG, а концентрация IgA и IgM мала. С другой стороны, при развитии фиброза отсутствует достаточный стимул для развития адекватного иммунного ответа и синтеза иммуноглобулинов. Такая ситуация обусловлена «сокрытием» микробных мишеней под соединительнотканными структурами, формируемыми при фиброзе.

В целом хроническое воспаление в ткани простаты у мужчин репродуктивного возраста более чем в 60% случаев характеризуется фиброзированием ткани органа и/или формированием кальцинатов. В такой ситуации создаются условия для персистенции условно-патогенной микрофлоры в фиброзно-измененной ткани вне досягаемости факторов иммунной системы. Кроме этого наблюдаются явления вторичного иммунодефицита на местном уровне, проявляющиеся в снижении численности лейкоцитов и их радикал-

продуцирующей функции. Именно поэтому считаем обнаружение условно-патогенных микроорганизмов существенным фактом патогенеза простатита, особенно при фиброзировании и образовании кальцинатов.

Заключение

Таким образом, качественное и количественное изучение микрофлоры, присутствия и степени модификации основных белковых компонентов эякулята, в той или иной степени реагирующих на инфекционное воспаление, в первую очередь малосимптомное, расширяет представление о патогенезе хронического простатита. Как дополнение ультразвукового исследования, его результаты позволяют уточнить продолжительность воспалительного процесса и в значительной степени расшифровать эхографические изменения, регистрируемые на разных этапах развития заболевания.

Список литературы/References

1. Бобков Ю.А., Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Галкина О.В., Козлов В.В., Тотолян А.А. Информативность показателей местного иммунитета при хроническом простатите // Медицинская иммунология. 2000. Т. 2, № 4. С. 401–408. [Bobkov Yu.A., Al-Shukri S., Gorbachev A.G., Galkina O.V., Kozlov V.V., Totolian A.A. Immunological parameters in chronic prostatitis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2000, vol. 2, no. 4, pp. 401–408. (In Russ.)]
2. Вавилов Н.В., Шилов Ю.И. Модификация метода оценки окислительной модификации белков // Медицинская иммунология. 2017. Т. 19, Спец. вып. С. 254. [Vavilov N.V., Shilov Yu.I. Modification of the method for assessing the oxidative modification of proteins. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2017, vol. 19, special iss., p. 254. (In Russ.)]
3. Годовалов А.П., Карпунина Т.И. Микробиота эякулята мужчин с бесплодием в условиях крупного промышленного города // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки. 2015. № 17 (5–2). С. 338–343. [Godovalov A.P., Karpunina T.I. Microbiota of infertile men ejaculate in large industrial city. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk. Sotsial'nye, gumanitarnye, mediko-biologicheskie nauki = Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. Social, Humanitarian, Biomedical Sciences*, 2015, no. 17 (5–2), pp. 338–343. (In Russ.)]
4. Годовалов А.П., Карпунина Т.И. Опыт изучения образцов эякулята инфертильных мужчин с бессимптомной бактериоспермией // Здоровье и образование в XXI веке. 2015. Т. 17, № 11. С. 19–24. [Godovalov A.P., Karpunina T.I. Research experience of ejaculate samples from infertile men with asymptomatic bacteriospermia. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke = Health and Education in the XXI century*, 2015, vol. 17, no. 11, pp. 19–24. (In Russ.)]
5. Горпинченко И.И., Мигов В.Г. Ударно-волновая терапия больных хроническим калькулезным простатитом // Здоровье мужчины. 2012. № 4. С. 75–78. [Gorpinchenko I.I., Migov V.G. Shock wave therapy of patients with chronic calculous prostatitis. *Zdorov'e muzhchiny = Men's Health*, 2012, no. 4, pp. 75–78. (In Russ.)]
6. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А., Поротов Г.Е. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения // Биомедицинская химия. 1995. Т. 41. № 1. С. 24–26. [Dubinina E.E., Burmistrov S.O., Hodov D.A., Porotov G.E. Oxidative modification of human serum proteins. Methods for its determination. *Biomeditsinskaya khimiya = Biomedical Chemistry*, 1995, vol. 41 (1), pp. 24–26. (In Russ.)]
7. Евдокимов В.В., Раков С.С., Липатова Н.А. Комплексное лабораторное исследование эякулята при заболеваниях мужской репродуктивной системы // Клиническая лабораторная диагностика. 1995. № 6. С. 114–116. [Evdokimov V.V., Rakov S.S., Lipatova N.A. Comprehensive laboratory study of ejaculate in diseases of the male reproductive system. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, 1995, no. 6, pp. 114–116. (In Russ.)]
8. Копытова Т.В., Пантелеева Г.А., Дмитриева О.Н., Коткова Е.В. Оценка окислительной модификации белков у больных хроническими распространенными дерматозами // Клиническая лабораторная диагностика. 2014. № 2. С. 41–44. [Kopytova T.V., Panteleeva G.A., Dmitrieva O.N., Kotkova E.V. The evaluation of oxidative modification of proteins in patients with chronic disseminated dermatosis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, 2014, no. 2, pp. 41–44. (In Russ.)]
9. Тер-Аванесов Г.В. Андрологические аспекты бесплодного брака // Качество жизни. Медицина. 2004. № 3. С. 60. [Ter-Avanesov G.V. Andrological aspects of barren marriage. *Kachestvo zhizni. Meditsina = Quality of life. Medicine*, 2004, no. 3, p. 60. (In Russ.)]
10. Тотолян А.А. Современные подходы к диагностике иммунопатологических состояний // Медицинская иммунология. 1999. Т. 1, № 1–2. С. 75–108. [Totolian A.A. Modern approaches to the diagnosis of immunopathological states. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 1999, vol. 1, no. 1–2, pp. 75–108 (In Russ.)]

11. Тюзиков И.А. Окислительный стресс как ключевой механизм старения: патофизиологические механизмы и SMART-диагностика // Вопросы диетологии. 2017. Т. 7, № 1. С. 47–54. [Tyuzikov I.A. Oxidative stress as a key mechanism of aging: pathophysiological mechanisms and SMART diagnostics. *Voprosy dietologii = Nutrition*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 47–54. (In Russ.)]
12. Choi Y.S., Kim K.S., Choi S.W., Kim S., Bae W.J., Cho H.J., Hong S.H., Kim S.W., Hwang T.K., Lee J.Y. Microbiological etiology of bacterial prostatitis in general hospital and primary care clinic in Korea. *Prostate Int.*, 2013, vol. 1, no. 3, pp. 133–138. doi: 10.12954/PI.13023
13. Elkahwaji J.E., Zhong W., Hopkins W.J., Bushman W. Chronic bacterial infection and inflammation incite reactive hyperplasia in a mouse model of chronic prostatitis. *Prostate*, 2007, vol. 67, no. 1, pp. 14–21. doi: 10.1002/pros.20445
14. Fabre V., Wu H., PondTor S., Coutinho H., Acosta L., Jiz M., Olveda R., Cheng L., White E.S., Jarilla B. Tissue inhibitor of matrix-metalloprotease1 predicts risk of hepatic fibrosis in human schistosoma japonicum infection. *J. Infect. Dis.*, 2011, vol. 203, pp. 707–714. doi: 10.1093/infdis/jiq099
15. Karsdal M.A., Genovese F., Madsen E.A., Manon-Jensen T., Schuppan D. Collagen and tissue turnover as a function of age: Implications for fibrosis. *J. Hepatol.*, 2016, vol. 64, pp. 103–109. doi: 10.1016/j.jhep.2015.08.014
16. Khan F.U., Ihsan A.U., Khan H.U., Jana R., Wazir J., Khongorzul P., Waqar M., Zhou X. Comprehensive overview of prostatitis. *Biomed. Pharmacother.*, 2017, vol. 94, pp. 1064–1076. doi: 10.1016/j.biopha.2017.08.016
17. Krieger J.N., Lee S.W., Jeon J., Cheah P.Y., Liong M.L., Riley D.E. Epidemiology of prostatitis. *Int. J. Antimicrob. Agents.*, 2008, vol. 31 (suppl. 1), pp. S85–S90. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2007.08.028
18. Nagy E., Szöke I., Török L., Pajor L. The role of anaerobic bacteria in prostatitis. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2000, vol. 485, pp. 289–299. doi: 10.1007/0-306-46840-9_38
19. Nickel J.C. Chronic prostatitis: current concepts and antimicrobial chemotherapy. *Infect. Urol.*, 2000, vol. 13, no. 5, pp. 22–28.
20. Palapattu G.S., Sutcliffe S., Bastian P.J. Prostate carcinogenesis and inflammation: emerging insights. *Carcinogenesis*, 2005, vol. 26, no. 7, pp. 1170–1181. doi: 10.1093/carcin/bgh317
21. Reznick A.Z., Packer L. Oxidative damage to proteins: spectrophotometric method for carbonyl assay. *Methods Enzym.*, 1994, vol. 233, pp. 357–363. doi: 10.1016/S0076-6879(94)33041-7
22. Stamatiou K. The undefined role of Gram positive bacteria in chronic prostatitis development. *Infez. Med.*, 2013, vol. 21 (1), pp. 85–87.
23. Thurmond P., Yang J.-H., Li Y., Lerner L.B., Azadzi K.M. Structural modifications of the prostate in hypoxia, oxidative stress, and chronic ischemia. *Korean J. Urol.*, 2015, vol. 56, no. 3, pp. 187–196. doi: 10.4111/kju.2015.56.3.187
24. Tinkel J., Hassanain H., Khouri S.J. Cardiovascular antioxidant therapy: a review of supplements, pharmacotherapies, and mechanisms. *Cardiol. Rev.*, 2012, vol. 20, no. 2, pp. 77–83. doi: 10.1097/CRD.0b013e31823dbbad
25. Trujillo K.A., Heaphy C.M., Mai M., Vargas K.M., Jones A.C., Vo P., Butler K.S., Joste N.E., Bisoffi M., Griffith J.K. Markers of fibrosis and epithelial to mesenchymal transition demonstrate field cancerization in histologically normal tissue adjacent to breast tumors. *Int. J. Cancer.*, 2011, vol. 129, pp. 1310–1321. doi: 10.1002/ijc.25788
26. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. WHO, 2010. 271 p.
27. Wong L., Hutson P.R., Bushman W. Prostatic inflammation induces fibrosis in a mouse model of chronic bacterial infection. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 6: e100770. doi: 10.1371/journal.pone.0100770
28. Wong L., Hutson P.R., Bushman W. Resolution of chronic bacterial induced prostatic inflammation reverses established fibrosis. *Prostate*, 2015, vol. 75, no. 1, pp. 23–32. doi: 10.1002/pros.22886

Авторы:

Годовалов А.П., к.м.н., ведущий научный сотрудник ЦНИЛ, доцент кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера МЗ РФ, г. Пермь, Россия;

Даниелян Т.Ю., д.м.н., главный врач ООО «Медицинская студия», г. Пермь, Россия;

Карпунина Т.И., д.б.н., профессор, профессор кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера МЗ РФ, г. Пермь, Россия;

Вавилов Н.В., ординатор кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера МЗ РФ, г. Пермь, Россия.

Authors:

Godovalov A.P., PhD (Medicine), Leading Researcher of the Central Scientific Laboratory; Associate Professor, Department of Microbiology and Virology, Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner, Perm, Russian Federation;

Danielyan T.Yu., PhD, MD (Medicine), Chief Medical Officer, LLC "Medical Studio", Perm, Russian Federation;

Karpunina T.I., PhD, MD (Biology), Professor, Professor of the Department of Microbiology and Virology, Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner, Perm, Russian Federation;

Vavilov N.V., Resident Physician, Department of Microbiology and Virology, Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner, Perm, Russian Federation.