

**АНТИЦИТОКИНОВАЯ АКТИВНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ,
ВЫДЕЛЕННЫХ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ БАКТЕРИАЛЬНОМ
ПРОСТАТИТЕ**

Попова Л. П.¹,
Кузьмин М. Д.¹,
Карташова О. Л.¹

¹ ИКВС УрО РАН – обособленное структурное подразделение ФГБУН Оренбургского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, Оренбург, Российская Федерация.

**ANTICITOKINE ACTIVITY OF MICROORGANISMS ISOLATED AT
CHRONICAL BACTERIAL PROSTATITE**

Popova L. P. ^a,
Kuzmin M. D. ^a,
Kartashova O. L. ^a

^a ICIS Ural Branch of the Russian Academy of Sciences is a separate structural unit of the FSBI Orenburg Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russian Federation.

Резюме

Целью настоящего исследования является оценка антицитокиновой активности условно-патогенных микроорганизмов, выделенных из секрета предстательной железы у пациентов с хроническим бактериальным простатитом (ХБП).

Материалы и методы. Опыты *in vitro* были проведены на 50 штаммах условно-патогенных микроорганизмов разных видов, выделенных из секрета предстательной железы у мужчин, обратившихся с жалобами на хронический бактериальный простатит и подтвержденным диагнозом. Выделенные микроорганизмы включали различные виды стафилококков (*Staphylococcus aureus*, *S. haemolyticus*, *S. Epidermidis*), *Enterococcus faecalis* и *Escherichia coli*.

Для оценки антицитокиновой активности (АЦА) бактерий в отношении цитокинов IL-4, IL-6, IL-8, IL-17A и фактора некроза опухоли альфа (TNF α) был использован иммуноферментный метод с использованием наборов ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург).

Результаты. Полученные данные продемонстрировали, что антицитокиновый признак широко распространен среди разных видов условно-патогенных микроорганизмов, выделенных из секрета предстательной железы у больных хроническим бактериальным простатитом. В частности, было установлено, что изоляты *S. aureus* проявляют статистически значимые отличия уровня АЦА в отношении IL-6 и IL-17A, а культуры *S. haemolyticus* – в отношении IL-4 по сравнению с другими изученными микроорганизмами. При этом выраженность антицитокиновой активности в отношении IL-8 и TNF α у бактерий разных видов достоверно не различалась.

Выводы. Антицитокиновую активность можно рассматривать как важный маркер выживания бактерий в условиях длительного взаимодействия с факторами местного иммунитета хозяина при хроническом бактериальном простатите.

Дальнейшие исследования в этом направлении могут дать новые практически полезные сведения, в том числе, касающиеся разработки новых подходов к диагностике хронического бактериального простатита.

Ключевые слова: антицитокиновая активность, хронический бактериальный простатит, секрет простаты, стафилококки, энтерококки, кишечные палочки.

Abstract

The purpose of the present study is to evaluate the anticytokine activity of opportunistic micro-organisms isolated from the secretion of the prostate gland in patients with chronic bacterial prostatitis (CKD).

Materials and methods. *In vitro* tests were conducted on 50 strains of pathogenic microorganisms of different species isolated from the secret of the prostate gland in men who complained of chronic bacterial prostatitis and confirmed diagnosis. Isolated micro-organisms included different staphylococcus species (*Staphylococcus aureus*, *S. haemolyticus*, *S. Epidermidis*), *Enterococcus faecalis* и *Escherichia coli*.

To assess the anti-cytokine activity (ATA) of bacteria in relation to cytokines of IL-4, IL-6, IL-8, IL-17A and necrosis factor of tumor alpha (TNF α), an immunoenzyme method was used using sets of Cytokine SLR (St. Petersburg).

Results. The obtained data demonstrated that the anticytokine sign is widespread among various types of conditionally pathogenic micro-organisms isolated from the secret of the prostate gland in patients with chronic bacterial prostatitis. In particular, it was established that the isolates of *S. aureus* show statistically significant differences in the level of ASA in relation to IL-6 and IL-17A, and the culture of *S. haemolyticus* - in relation to IL-4 compared to other studied micro-organisms. At the same time, the expression of anti-cytokine activity in relation to IL-8 and TNF α in bacteria of different species did not quite differ.

Conclusions. Anticytokine activity can be considered as an important marker of bacterial survival under conditions of prolonged interaction with factors of local host immunity in chronic bacterial prostatitis.

Further studies in this direction can give new practically useful insights, including those relating to the development of new approaches to the diagnosis of chronic bacterial prostatitis.

Keywords: anticytokine activity, chronic bacterial prostatitis, prostate secret, staphylococcus, enterococcus, intestinal bacilli.

1 Введение

В настоящее время простатит рассматривается как заболевание предстательной железы, обусловленное множеством факторов, возбудителей и ассоциированное тремя основными показателями: болевой синдром в области гениталий, промежности, нарушенное мочеиспускание и качество жизни больных [1, 2].

Известно, что при простатите отмечаются нарушения в гуморальном и местном звеньях иммунитета. Установлено, что у пациентов с хроническим бактериальным простатитом наблюдаются патологические изменения иммунологических показателей, свидетельствующие о депрессии иммунной системы (снижение уровней IFN α и IFN γ , sIgA, функциональной активности нейтрофилов, повышение концентраций IgG, IgM) [3].

Другие авторы отмечают, что цитокины выявляют в повышенных концентрациях даже у относительно здоровых лиц, но их уровень, безусловно, еще больше повышается при наличии в предстательной железе любого очага воспаления [4].

Бухарин О.В. с соавторами (2020) предположили, что выявленные ими изменения антипептидной активности микробиоты в отношении ряда цитокинов, также могут вносить свой вклад в нарушение иммунного гомеостаза биотопа, приводя к формированию очага хронической инфекции [5].

Установлено значение грамположительных микроорганизмов и атипичных бактерий при хроническом бактериальном простатите [6]. Проведенный данными авторами обзор литературы показал, что наиболее часто при ХБП выделялись *Enterococcus faecalis* (46,9%), *Staphylococcus spp.* (22,3%), *Escherichia coli* (15,1%) и атипичные бактерии (6,0%).

Вместе с тем, недостаточно исследовано влияние этих микроорганизмов на локальный цитокиновый профиль хозяина.

Цель исследования – оценить антицитокиновую активность условно-патогенных микроорганизмов, выделенных из секрета простаты больных хроническим бактериальным простатитом.

2 Материалы и методы

В работе исследованы клинические штаммы, выделенные из секрета простаты больных хроническим бактериальным простатитом: *Enterococcus faecalis* (n=10), *Staphylococcus aureus* (n=10), *S. haemolyticus* (n=10), *S. epidermidis* (n=10), *Escherichia coli* (n=10).

Видовую принадлежность микроорганизмов оценивали с помощью масс-спектрометра MALDI-TOF серии Microflex (Bruker Daltonics, Германия), идентификацию микроорганизмов с расчетом коэффициента достоверности проводили с использованием программного обеспечения Maldi BioTyper 3.0.

АЦА микроорганизмов в отношении IL-4, IL-6, IL-8, TNF α и IL-17A определяли методом иммуноферментного анализа по известной методике [7] с использованием наборов ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург). В центрифужные пробирки вносили по 150 мкл взвеси микроорганизмов и

растворы соответствующих цитокинов в соотношении 1:1, пробы инкубировали в течение 2 часов при 37 °С. После инкубации реакцию останавливали на холоде, пробы центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 мин (+4°C) и отбирали супернатанты, результаты учитывали на фотометре StatFax 2100 (США) при длине волны 450 нм.

В качестве контроля использовали растворы цитокинов, внесенные в физиологический раствор. Конечная концентрация цитокинов в контрольных пробах составляла для IL-4 – 30,7 пг/мл, IL-6 – 83,3 пг/мл, IL-8– 83,3 пг/мл, TNFα– 52,3 пг/мл и IL-17A– 461,5 пг/мл. Для оценки АЦА вычисляли долю инактивации цитокинов в опыте относительно контроля и выражали в пг/мл.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Microsoft Excel 2007 и BIOSTATISTICA. Значимость различий средних величин показателей оценивали с помощью методов вариационной статистики (t-критерий Стьюдента). Статистически значимыми отличия считали при $p < 0,05$.

3 Результаты

У изученных микроорганизмов установлена антицитокиновая активность в отношении IL-4, IL-6, IL-8, TNFα и IL-17A.

Условно-патогенные микроорганизмы разных видов характеризовались самым высоким уровнем выраженности АЦА в отношении IL-17A ($123,9 \pm 9,02$ пг/мл). Экспрессия признака была максимальной у штаммов *S. aureus* ($157 \pm 9,8$ пг/мл) и в 1,4 - 1,7 раза превышала аналогичный показатель у изолятов *S. haemolyticus* ($111,2 \pm 8,5$ пг/мл, $p < 0,01$), *S. epidermidis* ($102,9 \pm 8,9$ пг/мл, $p < 0,001$), *E. coli* ($97,8 \pm 8,9$ пг/мл, $p < 0,001$) и *E. faecalis* ($91,8 \pm 8,1$ пг/мл, $p < 0,001$).

Максимальный уровень АЦА в отношении IL-8 выявлен у штаммов *S. epidermidis* ($40,7 \pm 2,6$ пг/мл) и уменьшался в ряду *E. coli* ($39,6 \pm 2,4$ пг/мл), *E. faecalis* ($38,9 \pm 2,9$ пг/мл), *S. haemolyticus* ($34,3 \pm 1,8$ пг/мл), *S. aureus* ($34,2 \pm 2,6$ пг/мл).

Выраженность антицитокиновой активности в отношении TNFα у разных видов микроорганизмов отличалась незначительно, составив у *S. epidermidis* $27,4 \pm 1,8$ пг/мл, у *S. haemolyticus* $27,9 \pm 1,7$ пг/мл, у *E. faecalis* $27,6 \pm 2,1$ пг/мл, у *E. coli* $26,7 \pm 2,1$ пг/мл, у *S. aureus* $24,6 \pm 1,8$ пг/мл.

Экспрессия признака в отношении IL-6 была самой высокой у изолятов *S. aureus* ($6,5 \pm 0,7$ пг/мл), а самой низкой у *S. haemolyticus* ($3,3 \pm 0,2$ пг/мл, $p < 0,001$). У других изученных видов микроорганизмов АЦА была достоверно выше, чем у гемолитических стафилококков и составляла в среднем у *S. epidermidis* $5,9 \pm 0,3$ пг/мл, $p < 0,001$, у *E. coli* - $5,1 \pm 0,7$ пг/мл, $p < 0,05$, у *E. faecalis* - $4,6 \pm 0,2$ пг/мл, $p < 0,001$.

Кроме того, выявлены статистически значимые отличия в уровне АЦА в отношении IL-6 у *S. aureus* ($p < 0,01$) и *S. epidermidis* ($p < 0,01$) по сравнению с *E. faecalis*.

Проведенные исследования показали, что АЦА в отношении IL-4 оказалась достоверно более высокой у *S. haemolyticus* ($7,2 \pm 0,51$ пг/мл, $p < 0,01$), *S. epidermidis* ($6,7 \pm 0,6$ пг/мл, $p < 0,05$) и *E. coli* ($6,7 \pm 0,3$ пг/мл $p < 0,01$) по

сравнению с *E. faecalis* ($5,1 \pm 0,5$ пг/мл), средний уровень выраженности признака у *S. aureus* составлял $6,2 \pm 0,6$ пг/мл.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о широком распространении антицитокинового признака среди разных видов условно-патогенных бактерий, выделенных из секрета простаты у больных ХБП.

4 Обсуждение

В настоящее время широко изучается цитокиновый профиль хозяина при хроническом бактериальном простатите [8].

Роль дисбаланса цитокинов в патогенезе хронического простатита к настоящему времени убедительно продемонстрирована как в экспериментальных моделях заболевания [9, 10], так и в многочисленных клинических исследованиях [11, 12].

Установлено важное значение оценки цитокинового профиля у больных ХБП для диагностики заболевания [13]. Показана диагностическая значимость IL-4 в развитии мужского бесплодия у больных с хроническим простатитом [15]. Полученные данные представляют интерес в связи с тем, что ранее у стафилококков разных видов, выделенных из секрета предстательной железы у мужчин с симптомами урогенитальной инфекции, установлено наличие АЦА, причем самая высокая выраженность признака отмечена у *Staphylococcus xylosus* в отношении IL-4 [14].

Исследовано влияние микробиоты, выделенной из спермоплазмы, на локальный цитокиновый профиль у мужчин с ХБП и установлено иммуномодулирующее действие симбиотических бактерий, выделенных как от здоровых лиц, так и больных хроническим бактериальным простатитом. Получены достоверные данные о высоком уровне антицитокиновой активности в отношении TNF α , IFN γ и IL-17 у штаммов коринебактерий, IL-10 у стафилококков, TNF α и IL-10 у вейлонелл, выделенных от больных [5].

5 Выводы

Антицитокиновую активность можно рассматривать как маркер выживания бактерий в условиях длительного взаимодействия с факторами местного иммунитета хозяина при хроническом бактериальном простатите.

Дальнейшие исследования в этом направлении могут дать новые практически полезные сведения, в том числе, касающиеся диагностики хронического бактериального простатита.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Попова Лидия Петровна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории персистенции и симбиоза микроорганизмов ИКВС УрО РАН – обособленного структурного подразделения ФГБУН ОФИЦ УрО РАН;

адрес: ул. Пионерская, 11, Оренбург, Российская Федерация, 460000, ИКВС УрО РАН, Попова Лидия Петровна;

телефон: 8(932)543-33-96;

e-mail: ploomy@list.ru

Popova Lidia Petrovna, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of the Laboratory of Microbial Persistence and Symbiosis ICIS Ural Branch of the Russian Academy of Sciences - separate structural unit of the FSBI Orenburg Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences;

address: Lidia Petrovna Popova, ICIS, 11 Pionerskaya str., Orenburg, Russian Federation, 460000;

telephone: 8(932)543-33-96;

e-mail: ploomy@list.ru

Блок 2. Информация об авторах

Кузьмин М.Д., д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории по изучению механизмов формирования микробных биоценозов человека ИКВС УрО РАН – обособленного структурного подразделения ФГБУН ОФИЦ УрО РАН;

Kuzmin M.D., Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of the Laboratory for the study of the mechanisms of formation of human microbial biocenosis ICIS Ural Branch of the Russian Academy of Sciences - separate structural unit of the FSBI Orenburg Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences;

Карташова О.Л., д.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории персистенции и симбиоза микроорганизмов ИКВС УрО РАН – обособленного структурного подразделения ФГБУН ОФИЦ УрО РАН;

Kartashova O.L., Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Leading Researcher of the Laboratory of Microbial Persistence and Symbiosis ICIS Ural Branch of the Russian Academy of Sciences - separate structural unit of the FSBI Orenburg Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences.

Блок 3. Метаданные статьи

АНТИЦИТОКИНОВАЯ АКТИВНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ,
ВЫДЕЛЕННЫХ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ БАКТЕРИАЛЬНОМ ПРОСТАТИТЕ
ANTICITOKINE ACTIVITY OF MICROORGANISMS ISOLATED AT
CHRONICAL BACTERIAL PROSTATITE

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

АЦА МИКРООРГАНИЗМОВ ПРИ ХБП
ACA OF MICROORGANISMS IN CBP

Ключевые слова: антицитокиновая активность, хронический бактериальный простатит, микроорганизмы.

Keywords: anticytokine activity, chronic bacterial prostatitis, microorganisms.

Иммунологические чтения в Челябинске 2025.

Количество страниц текста – 5,

Количество таблиц – 0,

Количество рисунков – 0.

28.03.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1.	Бухарин О.В., Кузьмин М.Д., Перунова Н.Б. Никифоров И.А., Чайникова И.Н., Иванова Е.В. Диагностический цитокиновый маркер бесплодия мужчин – интерлейкин 4 // Клиническая лабораторная диагностика, 2022. Т.67, №3. С. 151-157.	Bukharin O.V., Kuzmin M.D., Perunova N.B., Nikiforov I.A., Chainikova I.N., Ivanova E.V. Diagnostic cytokine marker of male infertility – interleukin 4. Russian Clinical Laboratory Diagnostics, 2022, Vol. 67, no. 3, pp. 151-157. (in Russ.)	doi: 10.51620/0869-2084-2022-67-3-151-157
2.	Бухарин О.В., Кузьмин М.Д., Перунова Н.Б., Иванова Е.В., Бекбергенова А.В., Бондаренко Т.А. Характеристика микробиоты и цитокинового профиля спермоплазмы у больных хроническим бактериальным простатитом // Урология, 2020. №5. С. 67-72.	Bukharin O.V., Kuzmin MD, Perunova N.B., Ivanova E.V., Bekbergenova A.V., Bondarenko T.A. Characterization of the microbiota and cytokine profile of spermoplasma in patients with chronic bacterial prostatitis. Urology, 2020, no.5, pp. 67-72. (in Russ.)	doi: 10.18565/urology.2020.5. 67-72
3.	Бухарин О.В., Перунова Н.Б., Чайникова И.Н. Иванова Е.В., Смолягин А.И. Антицитокиновая активность микроорганизмов //	Bukharin A.V., Perunova N.B., Chaynikova I.N. Ivanova E.V., Smolyagin A.I. Anti-cytokine activity of microorganisms of	https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23087763&ysclid=m8h2d34za3273386780

	Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2011. №4. С. 56-61.	languages. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology, 2011, no.4, pp. 56-61. (in Russ.)	
4.	Камалов А.А., Ефремов Е.А., Дорофеев С.Д. Охоботов Д.А., Мельник Я.И., Бедретдинова Д.А. Клинико-иммунопатологические аспекты хронического бактериального простатита на фоне проведения иммуномодулирующей терапии // Урология и нефрология, 2007. №3. С.10-12.	Kamalov A.A., Efremov E.A., Dorofeev S.D. Okhobotov D.A., Melnik Ya.I., Bedretdinova D.A. Clinical and immunopathological aspects of chronical bacterial prostatitis against the background of immunomodulating therapy. Urology and nephrology, 2007, no.3, pp.10-12. (in Russ.)	https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35205101
5.	Карташова О.Л., Пашкова Т.М., Пашина О.А., Морозова Н.В. Антицитокиновая активность и способность к продукции цитокиноподобных веществ стафилококков, выделенных из секрета предстательной железы у мужчин с симптомами уrogenитальной инфекции // Российский иммунологический журнал, 2021. Т.24, №2. С. 257-260.	Kartashova O.L., Pashkova T.M., Pashinina O.A., Morozova N.V. Anti-cytokine activity and ability to produce cytokine-like substances of staphylococci isolated from the secret of the anterior gland in men with symptoms of urogenital infection. Russian Immunological Journal, 2021, Vol. 24, no. 2, pp. 257-260. (in Russ.)	doi: 10.46235/1028-7221-995-aaa
6.	Коган М.И., Набока Ю.Л., Исмаилов Р.С., Белоусов И.И., Гудима И.А.	Kogan M.I., Naboka Y.L., Ismailov R.S., Belousov I.I., Gudima I.A.	doi: 10.18565/urology.2018.6.

	Бактериальный простатит: эпидемиология и этиология // Урология, 2018. №6. С.144–148.	Bacterial prostatitis: epidemiology and etiology. Urologiia, 2018, No. 6, pp. 144-148. (in Russ.)	144-148
7.	Коган М.И., Набока Р.С., Исмаилов Р.С. Микробиота секрета простаты: сравнительный анализ хронического простатита II и IIIA категории // Урология, 2020. №2. С.16–22.	Kogan M.I., Naboka R.S., Ismailov R.S. Microbiota secret of prostate: comparative analysis of chronical prostatitis of categories II and IIIA. Urologiia, 2020, No.2, pp.16-22. (in Russ.)	doi: 10.18565/urology.2020.2.16-22
8.	Тюзиков И.А., Греков Е.А., Смирнов А.В. Локальная цитокилотерапия в комплексном лечении хронического простатита // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18. – №27. – С.26–38.	Tyuzikov I.A., Grekov E.A., Smirnov A.V. Local cytokinotherapy in the complex treatment of chronic prostatitis. Effective pharmacotherapy, 2022, Vol.18, no. 27, pp. 26–38. (in Russ.)	doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-27-26-38
9.	Borisov V.V. Chronic prostatitis. Clinical lecture No. 1: Etiology and pathogenesis. Therapy, 2024, no. 2, pp. 110-120.	-	doi: 10.18565/therapy.2024.2.110-120
10.	Chen L., Xia W.P., Zhou Z.H. Morphological and proinflammatory expression of the experimental autoimmune prostatitis in the rat model. Zhonghua Nan Ke Xue, 2007, Vol.13, no. 5, pp. 444-448.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17569264/

11.	Fülöp T., Larbi A., Witkowski J.M. Human inflammaging. Gerontology, 2019, Vol. 65, no. 5, pp. 495–504.	-	doi: 10.1159/000497375
12.	He H., Luo H., Xu H., Qian B., Zou X., Zhang G., Zeng F., Zou J. Preclinical models and evaluation criteria of prostatitis. Front Immunol., 2023, Vol. 14, pp. 1183895.	-	doi: 10.3389/fimmu.2023.1183895
13.	Mendoza-Rodríguez R., Hernández-Chico I., Gutiérrez-Soto B., Navarro-Marí J.M., Gutiérrez-Fernández J. Microbial etiology of bacterial chronic prostatitis: systematic review. Rev. Esp. Quimioter, 2023, Vol. 36, no. 2, pp. 144-151.	-	doi: 10.37201/req/099.2022
14.	Qing-xin He, Xue-de Li Chronic prostatitis and cytokines. Zhonghua Nan Ke Xue, 2011, Vol. 17, no. 10, pp. 939-942.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22049802/
15.	Yao C., Narumiya S. Prostaglandin-cytokine crosstalk in chronic inflammation. Br. J. Pharmacol., 2019, Vol. 176, no.3, pp. 337–354.	-	doi: 10.1111/bph.14530

--	--	--	--