Российский иммунологический журнал
2025, Т. 28, № 3, стр. 421-424

Краткие сообщения
Short communications

Russian Journal of Immunology / Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal
2025, Vol. 28, № 3, pp. 421-424

АНТИЦИТОКИНОВАЯ АКТИВНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ БАКТЕРИАЛЬНОМ ПРОСТАТИТЕ

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

Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук – обособленное структурное подразделение ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук, г. Оренбург, Россия

Резюме. Целью настоящего исследования является оценка антицитокиновой активности условно-патогенных микроорганизмов, выделенных из секрета предстательной железы у пациентов с хроническим бактериальным простатитом (ХБП). Опыты *in vitro* были проведены на 50 штаммах условно-патогенных микроорганизмов разных видов, выделенных из секрета предстательной железы у мужчин, обратившихся с жалобами на ХБП 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 (TNFα) был использован иммуноферментный метод с использованием наборов ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург). Полученные данные продемонстрировали, что антицитокиновый признак широко распространен среди разных видов условно-патогенных микроорганизмов, выделенных из секрета предстательной железы у больных ХБП. 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 АЦА в отношении IL-8 и TNFα у бактерий разных видов достоверно не различалась. АЦА можно рассматривать как важный маркер выживания бактерий в условиях длительного взаимодействия с факторами местного иммунитета хозяина при ХБП. 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

ANTICYTOKINE ACTIVITY OF MICROORGANISMS ISOLATED IN CHRONIC BACTERIAL PROSTATITE

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

Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Orenburg Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russian Federation

Abstract. The purpose of the present study was to evaluate the anticytokine activity of opportunistic microorganisms isolated from the prostate gland secretions in patients with chronic bacterial prostatitis (CBP). *In*

Адрес для переписки:
Попова Лидия Петровна
Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук
460000, Россия, г. Оренбург, ул. Пионерская, 11.
Тел.: 8 (932) 543-33-96.
E-mail: ploomy@list.ru

Address for correspondence:
Lidia P. Popova
Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis
11 Pionerskaya St
Orenburg
460000 Russian Federation
Phone: +7 (932) 543-33-96.
E-mail: ploomy@list.ru

Образец цитирования:
Л.П. Попова, М.Д. Кузьмин, О.Л. Карташова «Антицитокиновая активность микроорганизмов, выделенных при хроническом бактериальном простатите» // Российский иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 3. С. 421-424. doi: 10.46235/1028-7221-17150-AAO

© Попова Л.П. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:
L.P. Popova, M.D. Kuzmin, O.L. Kartashova "Anticytokine activity of microorganisms isolated in chronic bacterial prostatite", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 3, pp. 421-424. doi: 10.46235/1028-7221-17150-AAO

© Popova L.P. et al., 2025
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-17150-AAO

vitro testing was performed with 50 strains of pathogenic bacterial species isolated from the prostate secretions of males who had complaints and confirmed diagnosis of CBP. Isolated bacteria included different *Staphylococcus* species (*Staphylococcus aureus, S. haemolyticus, S. epidermidis), Enterococcus faecalis* и *Escherichia coli*. To assess the anti-cytokine activity (ACA) of bacteria in relation to cytokines of IL-4, IL-6, IL-8, IL-17A and tumor necrosis factor alpha (TNF α), ELISA technique was used using the Cytokine SLR kits (St. Petersburg). The obtained data demonstrated that the anticytokine activity is widespread among various types of conditionally pathogenic bacteria isolated from the prostate gland secretions in patients with CBP. In particular, we have found that the isolates of *S. aureus* show statistically significant differences in the ACA level towards IL-6 and IL-17A. The cultures of *S. haemolyticus* were active in relation to IL-4 compared to other studied microorganisms. Meanwhile, the expression of ACA against IL-8 and TNF α did not differ for different bacterial species. Anticytokine activity may be considered an important marker of bacterial survival under conditions of prolonged interaction with factors of local host immunity in CBP. 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

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].

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 [2].

Известно, что при простатите отмечаются нарушения в гуморальном и местном звеньях иммунитета. Установлено, что у пациентов с хроническим бактериальным простатитом (ХБП) наблюдаются патологические изменения иммунологических показателей, свидетельствующие о депрессии иммунной системы (снижение уровней IFNα и IFNγ, 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, 5].

Установлено значение грамположительных микроорганизмов и атипичных бактерий при ХБП [6, 7]. 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 АЦА условно-патогенных микроорганизмов, выделенных из секрета простаты больных ХБП.

Материалы и методы

В работе исследованы клинические штаммы, выделенные из секрета простаты больных ХБП: *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, TNFα и IL-17A определяли методом иммуноферментного анализа по известной методике [3] 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 °С) 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 $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У изученных микроорганизмов установлена АЦА 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±9,02 пг/мл). Экспрессия признака была максимальной у штаммов *S. aureus* (157±9,8 пг/мл) и в 1,4 – 1,7 раза превышала аналогичный показатель у изолятов *S. haemolyticus* (111,2±8,5 пг/мл, $p < 0,01$), *S. epidermidis* (102,9±8,9 пг/мл, $p < 0,001$), *E. coli* (97,8±8,9 пг/мл, $p < 0,001$) и *E. faecalis* (91,8±8,1 пг/мл, $p < 0,001$).

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

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

Экспрессия признака в отношении IL-6 была самой высокой у изолятов *S. aureus (*6,5±0,7 пг/мл), а самой низкой у *S. haemolyticus* (3,3±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±0,3 пг/мл, $p < 0,001$, у *E. coli* – 5,1±0,7 пг/мл, $p < 0,05$, у *E. faecalis* – 4,6±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±0,51 пг/мл, $p < 0,01$), *S. epidermidis* (6,7±0,6 пг/мл, $p < 0,05$) и *E. coli (*6,7±0,3 пг/мл $p < 0,01$) по сравнению с *E. faecalis* (5,1±0,5 пг/мл), средний уровень выраженности признака у *S. aureus* составлял 6,2±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.

В настоящее время широко изучается цитокиновый профиль хозяина при ХБП [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 [14]. 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 [13].

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 ХБП. Получены достоверные данные о высоком уровне АЦА в отношении TNFα, IFNγ и IL-17 у штаммов коринебактерий, IL-10 у стафилококков, TNFα и IL-10 у вейлонелл, выделенных от больных [2].

Выводы

АЦА можно рассматривать как маркер выживания бактерий в условиях длительного взаимодействия с факторами местного иммунитета хозяина при ХБП.

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

Список литературы / References

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. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics, 2022, Vol. 67, no. 3, pp. 151-157.* (In Russ.)]

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 M.D., 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. *Urologiya = Urology, 2020, no. 5, pp. 67-72.* (In Russ.)]

3. Бухарин О.В., Перунова Н.Б., Чайникова И.Н., Иванова Е.В., Смолягин А.И. Антицитокиновая активность микроорганизмов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2011. № 4. С. 56-61. [Bukharin A.V., Perunova N.B., Chaynikova I.N., Ivanova E.V., Smolyagin A.I. Anti-cytokine activity of microorganisms of languages. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = 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. *Urologiya i nefrologiya = Urology and Nephrology, 2007, no. 3, pp. 10-12*. (In Russ.)]

5. Карташова О.Л., Пашкова Т.М., Пашинина О.А., Морозова Н.В. Антицитокиновая активность и способность к продукции цитокиноподобных веществ стафилококков, выделенных из секрета предстательной железы у мужчин с симптомами урогенитальной 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. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology, 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. Бактериальный простатит: эпидемиология и этиология // Урология, 2018. № 6. С. 144-148. [Kogan M.I., Naboka Y.L., Ismailov R.S., Belousov I.I., Gudima I.A. Bacterial prostatitis: epidemiology and etiology. *Urologiya = Urology, 2018, no. 6, pp. 144-148*. (In Russ.)]

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. *Urologiya = Urology, 2020, no. 2, pp. 16-22*. (In Russ.)]

8. Тюзиков И.А., Греков Е.А., Смирнов А.В. Локальная цитокинотерапия 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. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy, 2022, Vol. 18, no. 27, pp. 26-38*. (In Russ.)]

9. Borisov V.V. Chronic prostatitis. Clinical lecture No. 1: Etiology and pathogenesis. *Therapy, 2024, no. 2, pp. 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.*

11. Fülöp T., Larbi A., Witkowski J.M. Human inflammaging. *Gerontology, 2019, Vol. 65, no. 5, pp. 495-504.*

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, 1183895.* (In Chinese) doi: 10.3389/fimmu.2023.1183895.

13. He Q.X., Li X.D. Chronic prostatitis and cytokines. *Zhonghua Nan Ke Xue, 2011, Vol. 17, no. 10, pp. 939-942.* (In Chinese)

14. 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.* (In Spanish)

15. Yao C., Narumiya S. Prostaglandin-cytokine crosstalk in chronic inflammation. *Br. J. Pharmacol., 2019, Vol. 176, no.3, pp. 337-354.*

Авторы:

Попова Л.П. *— к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории персистенции и симбиоза микроорганизмов Института клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук — обособленного структурного подразделения ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук, г. Оренбург, Россия*

Кузьмин М.Д. *— д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории по изучению механизмов формирования микробных биоценозов человека Института клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук — обособленного структурного подразделения ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук, г. Оренбург, Россия*

Карташова О.Л. *— д.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории персистенции и симбиоза микроорганизмов Института клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук — обособленного структурного подразделения ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук, г. Оренбург, Россия*

Authors:

Popova L.P., *PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Microbial Persistence and Symbiosis, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Orenburg Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russian Federation*

Kuzmin M.D., *PhD, MD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory for the Study of the Mechanisms of Formation of Human Microbial Biocenosis, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Orenburg Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russian Federation*

Kartashova O.L., *PhD, MD (Biology), Associate Professor, Leading Researcher, Laboratory of Microbial Persistence and Symbiosis, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Orenburg Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russian Federation*

Поступила 28.03.2025
Отправлена на доработку 03.04.2025
Принята к печати 25.05.2025

Received 28.03.2025
Revision received 03.04.2025
Accepted 25.05.2025