

Сравнительный анализ культурального и молекулярно-генетического методов в исследовании микробиоты эякулята при мужской инфертильности

Д.Г. Почерников, Н.Т. Постовойтенко, А.И. Стрельников

ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России;
Россия, 153012 Иваново, Шереметевский просп., 8

Контакты: Денис Геннадьевич Почерников urologktn@mail.ru

Цель исследования — сравнить результаты исследований эякулята с помощью стандартного культурального метода и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР РВ).

Материалы и методы. С 2016 по 2018 г. проведено проспективное исследование с участием 143 мужчин, обратившихся в урологическую клинику Ивановской государственной медицинской академии по поводу бесплодия и с целью прегравидарной подготовки. Выполнено исследование эякулята культуральным методом и методом ПЦР РВ. В 1-ю группу вошли 54 пациента с лейкоспермией и бактериоспермией; во 2-ю — 58 пациентов, у которых лейкоспермия отсутствовала, но выявлена бактериоспермия; контрольную группу составил 31 мужчина без лейкоспермии и бактериоспермии по результатам ПЦР РВ.

Результаты. Наиболее часто при проведении ПЦР РВ эякулята в 1-й и 2-й группах встречались *Corynebacterium spp.* (соответственно 51,9 и 60,3 %) и *Enterobacteriaceae spp./Enterococcus spp.* (51,9 и 62,1 %), но статистически значимых различий между группами не установлено. Спектр выявленных микроорганизмов по данным культурального исследования и ПЦР РВ совпадал почти во всех случаях, но у 22 (15,4 %) пациентов при проведении ПЦР РВ были выявлены *Enterobacteriaceae/Enterococcus spp.*, которые не были обнаружены при культуральном исследовании. Этим мужчинам назначали препарат бовгиалурионидаза азоксимер («Лонгидаза®») (2 раза в неделю в течение 1 мес) для противовоспалительной терапии и уменьшения выраженности лейкоспермии. При контрольных посевах эякулята после окончания терапии были выявлены те же микроорганизмы, что ранее обнаруживались по результатам ПЦР РВ.

Заключение. Наше исследование демонстрирует преимущество метода ПЦР РВ в сравнении со стандартным культуральным исследованием эякулята. ПЦР РВ может быть рекомендована как скрининговый метод. Для повышения точности выявления микроорганизмов целесообразно назначение препарата «Лонгидаза®», который способствует дренированию предстательной железы.

Ключевые слова: диагностика, инфекции репродуктивной системы, мужское бесплодие, полимеразная цепная реакция в реальном времени, культуральное исследование, эякулят, «Андрофлор®», «Лонгидаза®»

Для цитирования: Почерников Д.Г., Постовойтенко Н.Т., Стрельников А.И. Сравнительный анализ культурального и молекулярно-генетического методов в исследовании микробиоты эякулята при мужской инфертильности. *Андрология и генитальная хирургия* 2019;20(2):40–7.

DOI: 10.17650/2070-9781-2019-20-2-40-47

Comparative analysis of cell culture and molecular genetic testing of semen microbiota in male infertility

D.G. Pochernikov, N.T. Postovoytenko, A.I. Strelnikov

Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; 8 Sheremetevskiy Ave., Ivanovo 153012, Russia

The study objective is to compare the results of semen analysis using the standard cell culture method and real time polymerase chain reaction (RT-PCR).

Materials and methods. Between 2016 and 2018, a prospective study including 143 males who applied to the Urology Clinic of the Ivanovo State Medical Academy due to infertility and for periconceptional preparation was performed. Semen was examined using cell culture method and RT-PCR. The group 1 included 54 patients with leukospermia and bacteriospermia; the group 2 included 58 patients without leukospermia but with bacteriospermia; the control group consisted of 31 males without leukospermia and bacteriospermia based on RT-PCR.

Results. Per RT-PCR, the most frequent microorganisms in the groups 1 and 2 were *Corynebacterium spp.* (51.9 and 60.3 %) and *Enterobacteriaceae spp./Enterococcus spp.* (51.9 and 62.1 %), but there weren't any significant differences between the groups. The range of detected microorganisms per cell culture method and RT-PCR was the same in most cases, but in 22 (15.4 %) patients RT-PCR detected *Enterobacteriaceae/Enterococcus spp.*, which weren't observed in cell culture. These males were prescribed bovhyaluronidase azoximer

(Longidase®) 2 times a week for 1 month for anti-inflammatory therapy and to decrease leukospermia. Post-therapy control semen cultures detected microorganisms that were previously detected by RT-PCR.

Conclusion. Our study demonstrates the advantages of RT-PCR compared to the standard cell culture semen analysis. RT-PCR can be recommended as a screening method. To increase the accuracy of microorganism detection, Longidase® is recommended because it promotes prostatic acini drainage.

Key words: diagnosis, infections of the reproductive system, male infertility, real time polymerase chain reaction, cell culture analysis, ejaculate, Androflor®, Longidase®

For citation: Pochernikov D.G., Postovoytenko N.T., Strelnikov A.I. Comparative analysis of cell culture and molecular genetic testing of semen microbiota in male infertility. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2019;20(2):40–7.

Введение

Инфекции мочеполового тракта занимают лидирующие позиции среди причин мужского бесплодия [1–7]. Воспалительный процесс в предстательной железе не всегда проявляется клинической симптоматикой, увеличением содержания лейкоцитов в секрете предстательной железы или эякуляте, наличием выраженной бактериоспермии, выявленной стандартным культуральным методом [8–11].

Наименее изученной с точки зрения этиологии и распространенности остается асимптомная бактериоспермия, соответствующая по классификации Национальных институтов здравоохранения США (National Institutes of Health Prostatitis Syndrome Classification, 1999) хроническому простатиту IV категории [2, 4, 7, 12, 13]. Наш опыт свидетельствует о том, что у мужчин, страдающих бесплодием или проходящих прегравидарную подготовку, асимптомная бактериоспермия выявляется достаточно часто [14–17].

Культуральное исследование эякулята остается рекомендованным методом лабораторной диагностики инфекционно-воспалительных заболеваний уrogenитального тракта и является обязательным при диагностике мужского бесплодия [1–7, 12, 13]. Однако оно имеет ряд недостатков, таких как длительные сроки культивирования микроорганизмов, зависимость результата от квалификации врача-лаборанта. Европейская ассоциация урологов (European Association of Urology) в своих клинических рекомендациях (2018) не рекомендует его рутинное применение как единственного метода диагностики у больных с хроническим простатитом из-за высокой частоты ложноположительных результатов [5]. В поддержании воспалительного процесса в предстательной железе не исключена этиологическая роль анаэробных микроорганизмов, для культивирования которых требуются высококачественные селективные питательные среды, а также дорогостоящее оборудование [4, 10, 11, 18, 19]. Кроме того, ряд микроорганизмов, участвующих в поддержании воспаления в предстательной железе, являются трудно- или некультивируемыми, что затрудняет своевременную диагностику и, соответственно, задерживает начало лекарственной терапии [4, 11, 13–19].

Принято считать, что бактериальный простатит вызывают преимущественно грамотрицательные микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* [1–7, 12, 13, 20]. По данным литературы, у мужчин с хроническим простатитом IV категории в эякуляте чаще встречаются грамположительные микроорганизмы [11, 17, 21]. Некоторые из них — *Enterococcus* spp. и *Staphylococcus* spp. — хорошо растут на питательных средах и часто «экранируют» диагностически значимую микробиоту, поэтому данные микроорганизмы не всегда следует рассматривать как главный этиологический агент, вызывающий простатит [16]. Большинство урологов считают, что профилактика и лечение хронического простатита находятся на низком уровне, так как в большинстве случаев методы диагностики простатита остаются несовершенными, а этиологический агент — неизвестным [8–10, 12–19].

Таким образом, ввиду отсутствия ясности в вопросе этиологии большинства простатитов назрела необходимость внедрения в практику новых высокотехнологичных, высокочувствительных и специфичных методов исследования, позволяющих своевременно и достоверно выявить этиологические агенты [4, 12, 13, 15, 17–19, 21–23]. В последние годы спектр возможных клинически значимых микроорганизмов был значительно расширен благодаря активному внедрению в практику молекулярно-биологических методов исследования и масс-спектрометрии [4, 12, 13, 17–19, 21–23]. Сегодня во всем мире именно полимеразная цепная реакция (ПЦР) считается «золотым стандартом» идентификации атипичных возбудителей, в том числе *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma genitalium* у больных с простатитом, что отражено в рекомендациях Европейской ассоциации урологов (2018) [5, 6].

В рамках современной парадигмы диагностики имеет значение не только сам факт выявления патогенов, но и их количество относительно общей обсемененности (титр) [4–7, 12, 13, 15, 18, 19].

Не так давно появился информативный метод диагностики инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, — ПЦР в режиме реального времени (ПЦР РВ). В отличие от «классической» ПЦР,



устанавливающей факт наличия или отсутствия возбудителя в исследуемом материале, ПЦР РВ дает количественную оценку микробиоты, определяет соотношение между разными видами микроорганизмов и выделяет преобладающие микроорганизмы при дисбиозе, которые могут вызвать инфекционно-воспалительные заболевания урогенитального тракта у мужчин [15, 17, 19].

При одновременном назначении исследования эякулята культуральным методом и с помощью ПЦР РВ практикующие урологи иногда сталкиваются с диссонансом, когда выявляют несовпадение результатов исследований, и, соответственно, затрудняются с их клинической трактовкой. Проблема выявления ложной концентрации микроорганизмов связана с анатомической особенностью строения предстательной железы: конгестивный процесс характеризуется накоплением секрета в ацинусах, внутри которых происходит активное деление и размножение бактерий. Обструкция протоков затрудняет выход секрета в канал уретры, что ведет к получению неверных результатов исследования биоматериала. Ряд бактерий образуют биопленки с уменьшением доли свободных форм [22, 23], что также искажает данные об их реальной численности.

Цель исследования – сравнить результаты исследований эякулята с помощью стандартного культурального метода и ПЦР РВ.

Материалы и методы

С января 2016 г. по ноябрь 2018 г. проведено проспективное исследование с участием 143 мужчин, обратившихся в урологическую клинику Ивановской государственной медицинской академии по поводу бесплодия и с целью прегравидарной подготовки. У всех мужчин имелся клинический диагноз хронического простатита.

Критерии включения в исследование: наличие infertility, мужской пол, отсутствие жалоб, характерных для хронического простатита, использование барьерной контрацепции в период обследования. Были исключены пациенты, которые использовали в течение последних 4 нед антибактериальные препараты.

Для оценки видового состава микробиоты урогенитального тракта выполнено исследование эякулята культуральным методом и методом ПЦР РВ по ТУ 9398-090-46482062-2015 с помощью набора реагентов «Андрофлор®» (регистрационное удостоверение на медицинское изделие № РЗН 2016/4490 от 25.07.2016).

Пациенты собирали эякулят путем мастурбации, предварительно помочились и проводили тщательный туалет наружных половых органов. Полученный биоматериал помещали в специальные контейнеры и в течение 1 ч доставляли в бактериологическую лабораторию для посева на питательную среду. Для

исследования методом ПЦР РВ пациенты собирали эякулят в стерильные контейнеры. При невозможности исследовать материал сразу после получения допускалось его хранение в холодильнике при температуре +4...+8 °С не более 24 ч в соответствии с инструкцией производителя.

Культуральное исследование осуществлялось на базе бактериологической лаборатории Областного противотуберкулезного диспансера им. М.Б. Стоюнина (г. Иваново) методом секторных посевов по Голду–Родману на чашках Петри с кровяным агаром, а также на средах Эндо и Сабуро. Материал помещали в селенитовую или магниевую среду в соотношении 1 : 9 для накопления энтеропатогенных бактерий. Посевы помещали в термостат на 18–24 ч при температуре +35...+37 °С. По окончании инкубации проводили количественный учет и идентификацию микроорганизмов, определяли концентрацию аэробных, факультативно-анаэробных и анаэробных бактерий. Определяли чувствительность микроорганизмов к основным антибактериальным препаратам разных групп с помощью диско-диффузионного метода по Kirby–Bauer по стандартной методике согласно регламентирующим документам [24].

При проведении ПЦР РВ использовали детектирующий амплификатор ДТ-96 (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Для бактерий диагностически значимым титром считали >1000 колониеобразующих единиц в 1 мл (КОЕ/мл), согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2018) [5].

Выполняли микроскопическое исследование секрета предстательной железы и/или спермограмму, определяли количество лейкоцитов.

Пациенты были распределены по 3 группам: в 1-ю группу вошли 54 мужчины, у которых было выявлено более 10 лейкоцитов в поле зрения по результатам микроскопического исследования секрета предстательной железы и/или ≥ 1 млн лейкоцитов по данным спермограммы; во 2-ю группу – 58 мужчин, у которых лейкоспермия отсутствовала, но по данным ПЦР РВ выявлена различная микрофлора; в 3-ю (контрольную) группу – 31 мужчина без лейкоспермии и бактериоспермии по результатам ПЦР РВ. Средний возраст пациентов 1-й группы составил $37,5 \pm 9,3$ года, 2-й группы – $35,3 \pm 9,2$ года, 3-й – $36,8 \pm 9,3$ года.

Статистический анализ данных проведен с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2013 и Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.). Статистическую значимость различий определяли с помощью критерия Фишера, различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты ПЦР РВ трактовали в соответствии с алгоритмом [19]; оценивали адекватность представленного на исследование биоматериала (одновременно

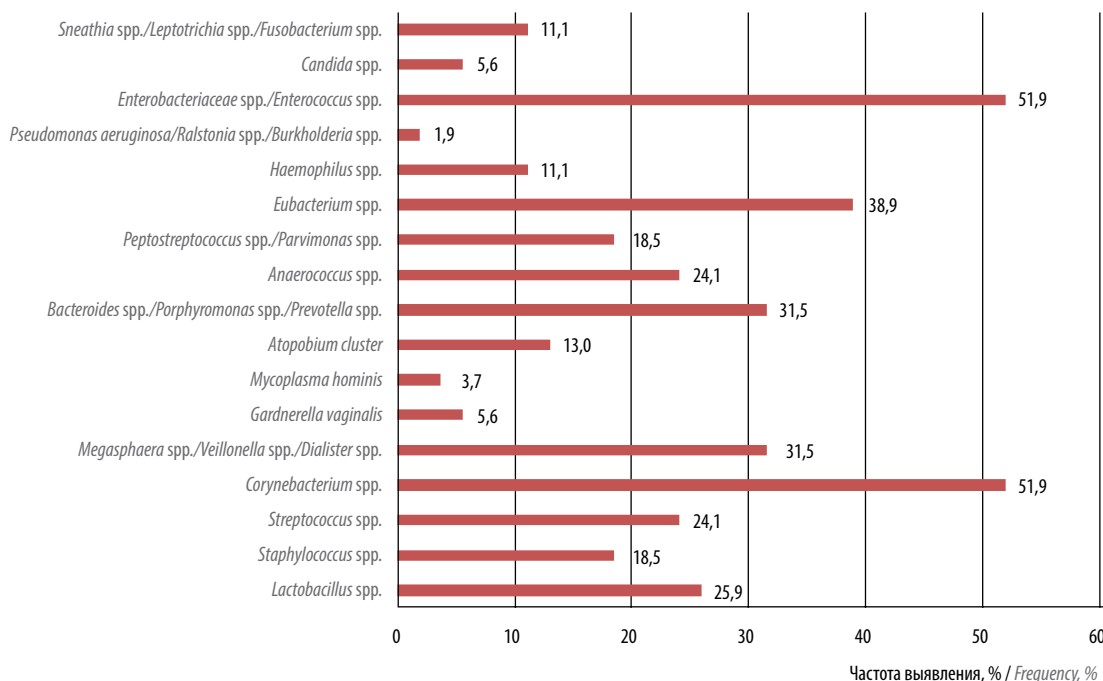


Рис. 1. Частота выявления микроорганизмов в эякуляте у мужчин с лейкоспермией по результатам теста «Андрофлор®»

Fig. 1. Frequency of detection of microorganisms in the ejaculate in men with leukospermia per the Androflor® test

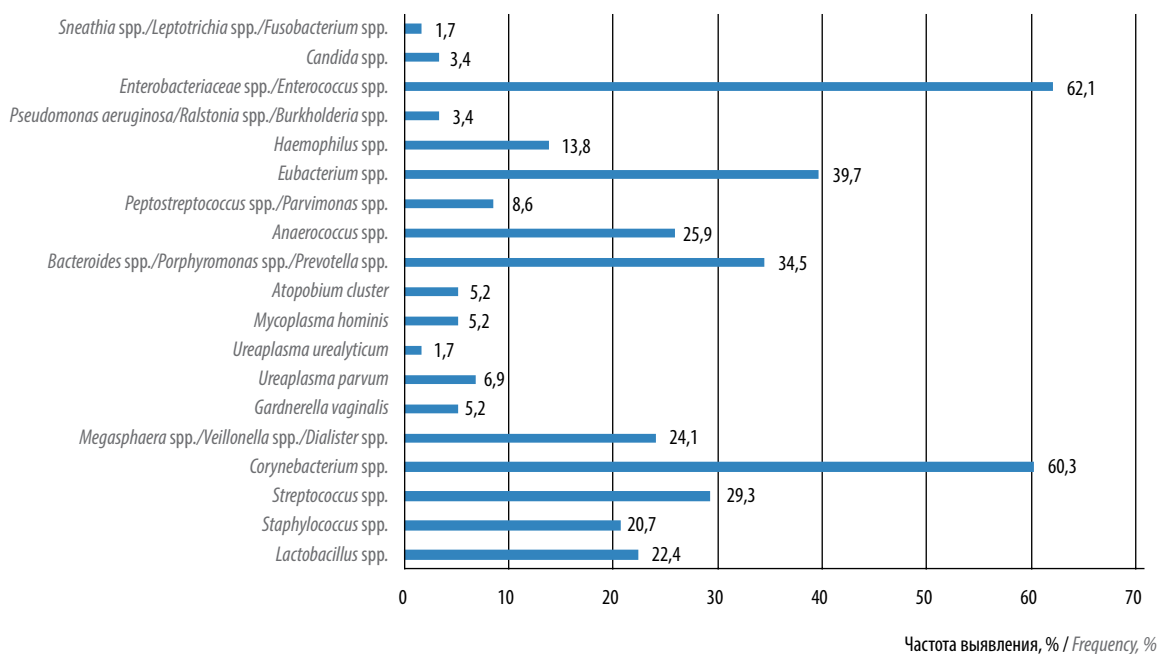


Рис. 2. Частота выявления микроорганизмов в эякуляте у мужчин без лейкоспермии по результатам теста «Андрофлор®»

Fig. 2. Frequency of detection of microorganisms in the ejaculate in men without leukospermia per the Androflor® test

анализировали 3 контрольных показателя: количество геномной ДНК, общую бактериальную массу и долю транзитной микрофлоры), относительное количество разных микроорганизмов (непатогенных и условно-патогенных); количество дрожжевых грибов рода *Candida*; наличие основных патогенных микроорганизмов (*Chlamydia*

trachomatis, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*).

По результатам ПЦР РВ эякулята, в 1-й и 2-й группах наиболее часто встречались *Corynebacterium* spp. (соответственно 51,9 и 60,3 %) и *Enterobacteriaceae* spp./*Enterococcus* spp. (51,9 и 62,1 %) (рис. 1, 2). Статистически значимых различий в частоте выявления

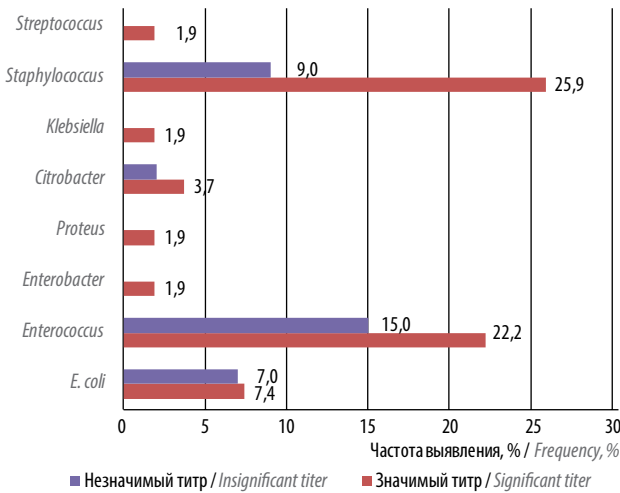


Рис. 3. Частота выявления микроорганизмов в значимых титрах в эякуляте у мужчин с лейкоспермией по результатам бактериологических посевов (доля от общего количества штаммов)

Fig. 3. Frequency of detection of significant titers of microorganisms in the ejaculate in men with leukospermia per cell culture analysis (fraction of the total number of strain)

микроорганизмов в эякуляте по данным ПЦР РВ между этими группами не обнаружено. В контрольной группе при проведении ПЦР РВ *Corynebacterium* spp. была выявлена всего в 5 (16,1 %) случаях, т.е. встречалась значительно реже, чем в 1-й ($p = 0,01$) и 2-й ($p < 0,01$) группах.

У 9 (16,7 %) мужчин 1-й группы и у 10 (17 %) 2-й группы рост колоний микроорганизмов при посеве не наблюдался. В контрольной группе посевы были стерильными у 12 (38,7 %) пациентов, что значительно чаще, чем в 1-й ($p = 0,07$) и 2-й ($p = 0,07$) группах. Большое количество нестерильных образцов в контрольной группе (19 (61,3 %)), наиболее вероятно, объясняется контаминацией эякулята при прохождении последнего через уретру, при том что грамотрицательные энтеробактерии в этой группе не были выявлены ни в одном случае. По частоте идентификации микроорганизмов в эякуляте группы мужчин с лейкоспермией и без таковой статистически не различались (рис. 3, 4). В контрольной группе при культуральном исследовании обнаружена только грамположительная микрофлора, представленная *Enterococcus* spp. (значимый титр – в 18 % случаев, незначимый титр – в 14 %) и *Staphylococcus* spp. (значимый титр – в 36 % случаев, незначимый титр – в 32 %).

По данным стандартного культурального исследования, грамотрицательные микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* статистически значимо чаще встречались в 1-й ($p = 0,01$) и во 2-й ($p < 0,01$) группах, чем в контрольной (рис. 5). На рис. 5 также видно, что *Staphylococcus* spp. выявлялся значительно чаще в контрольной группе, чем в 1-й ($p = 0,09$) и 2-й ($p = 0,04$).

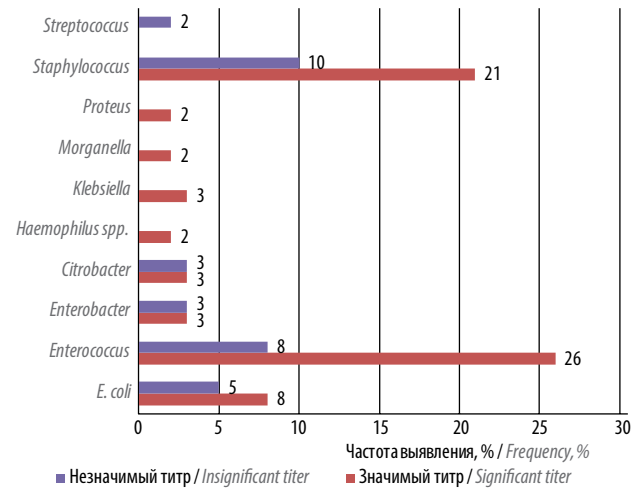


Рис. 4. Частота выявления микроорганизмов в значимых титрах в эякуляте у мужчин без лейкоспермии по результатам бактериологических посевов (доля от общего количества штаммов)

Fig. 4. Frequency of detection of significant titers of microorganisms in the ejaculate in men without leukospermia per cell culture analysis (fraction of the total number of strain)

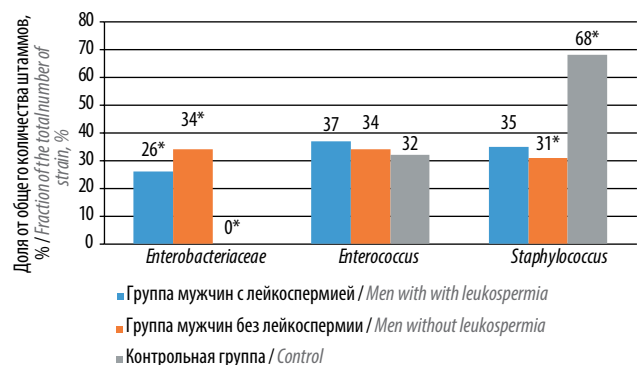


Рис. 5. Наиболее часто выявляемые микроорганизмы по результатам бактериологического посева. * $p < 0,05$

Fig. 5. The most frequently detected microorganisms according to the results of cell culture analysis. * $p < 0,05$

У 22 (15,4 %) пациентов при проведении ПЦР РВ были обнаружены *Enterobacteriaceae/Enterococcus* spp., которые не были идентифицированы при культуральном исследовании. Учитывая возраст пациентов, данные трансректального ультразвукового исследования предстательной железы, мы заподозрили у них фиброз предстательной железы и назначили им курс из 10 инъекций препарата бовгиалуронидаза азоксимер («Лонгидаза®») (внутримышечно 2 раза в неделю в течение 1 мес) с целью лечения и профилактики хронического простатита, что достигается благодаря противофиброзному и прямому противовоспалительному действию. После проведенной терапии при контрольном исследовании эякулята были выявлены энтеробактерии, которые при первичных посевах не обнаружены, что, на наш взгляд, связано с дренированием акцинусов

Клинические примеры исследования микробиоты эякулята у мужчин с бесплодием
Clinical examples of semen microbiota analysis in males with infertility

Пациент Patient	До терапии «Лонгидазой» Prior to Longidase® therapy				После курса «Лонгидазы» After Longidase® therapy	
	по результатам полимеразной цепной реакции в реальном времени per real time polymerase chain reaction		по данным культурального исследования per cell culture analysis		Микроорганизмы (по данным культурального исследования) Microorganisms (per cell culture analysis)	Титр Titre
	Микроорганизмы Microorganisms	Титр Titre	Микроорганизмы Microorganisms	Титр Titre		
Н.	<i>Lactobacillus</i> spp. <i>Corynebacterium</i> spp. <i>Megasphaera</i> spp./ <i>Veillonella</i> spp./ <i>Dialister</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp./ <i>Porphyromonas</i> spp./ <i>Prevotella</i> spp. <i>Enterobacteriaceae</i> spp./<i>Enterococcus</i> spp. Заключение: дисбиоз с преобладанием <i>Enterobacteriaceae</i> spp./ <i>Enterococcus</i> spp. Conclusion: dysbiosis with predominance of <i>Enterobacteriaceae</i> / <i>Enterococcus</i> spp.	10 ^{3,4} 10 ^{3,8} 10 ^{3,8} 10 ^{4,7} 10 ^{3,3}	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ³	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ⁶ 10 ⁶
К.	<i>Enterobacteriaceae</i>/<i>Enterococcus</i> spp. Заключение: дисбиоз с преобладанием <i>Enterobacteriaceae</i> spp./ <i>Enterococcus</i> spp. Conclusion: dysbiosis with predominance of <i>Enterobacteriaceae</i> / <i>Enterococcus</i> spp.	10 ^{3,5}	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ⁶	<i>E. coli</i>	10 ⁷

предстательной железы и выявлением таких же, как и по данным первичной ПЦР РВ, видов микроорганизмов в посевах эякулята (в таблице приведены клинические примеры).

Обсуждение

Особенность андрологического обследования мужчин состоит в том, что большинство консервативно настроенных врачей не доверяют какому-то одному методу диагностики и хотят подтверждения полученных данных с привлечением дополнительных методов, поскольку удивлены, что в эякуляте при отсутствии у пациента симптомов выявляются микроорганизмы. Данные, полученные в настоящем исследовании, свидетельствуют о том, что метод ПЦР РВ имеет преимущество перед культуральным методом в выявлении бактериоспермии. Спектр микроорганизмов, идентифицированных и культуральным методом, и методом ПЦР РВ, в группах мужчин с лейкоспермией и без таковой одинаков, что, вероятно, обусловлено строго индивидуальной иммунной реакцией макроорганизма на присутствие биопленок. Несмотря на то что культуральным методом в эякуляте грамотрицательные бактерии были идентифицированы чаще, частота выявления значимого титра *Enterobacteriaceae*/*Enterococcus* spp. была сопоставима с таковой при исследовании методом ПЦР РВ. Мы считаем, что это связано с возможной контаминацией эякулята во время забора;

также возможно, что *Enterococcus* spp. выявляется чаще других бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, так как этот микроорганизм способен подавлять рост других бактерий (конкурирующий рост). ПЦР РВ лишена этого недостатка стандартного культурального исследования, и в результате нее в течение суток мы получаем максимально точное представление о микробиоте урогенитального тракта. Несомненное преимущество ПЦР РВ состоит в том, что мы имеем возможность идентифицировать те клинически значимые микроорганизмы, которые не высеваются на стандартных питательных средах. Отсутствует и необходимость использовать инвазивные и весьма болезненные методы забора материала для исследования, такие как соскоб из уретры или массаж предстательной железы. Особое внимание стоит обратить на принципиальное различие подходов к клинической интерпретации результатов обсуждаемых методов: при культуральном исследовании определяется абсолютное количество культивируемых микроорганизмов, а при проведении ПЦР РВ микробный пейзаж анализируется в целом, оценивается относительное количество его компонентов и их соотношение с установлением доминирующих групп, определяется состояние нормы или дисбиоза. Благодаря возможности выявления более широкого спектра микроорганизмов, включая трудно культивируемые облигатно-анаэробные, и точной оценке их количественного соотношения методом ПЦР РВ возможно назначить

принципиально иную терапию, нежели та, которая была бы назначена только исходя из результатов культурального исследования эякулята. Необходимо дальнейшее изучение различий в клинической интерпретации результатов ПЦР РВ и культурального исследования. В связи с этим интерес представляет не только анализ общей частоты выявления микроорганизмов различными методами, но и детальное сравнение видового состава микрофлоры, определенного параллельно путем проведения ПЦР РВ и посева.

Механизм действия активного компонента препарата «лонгидаза®» (гиалуронидазы) заключается в деполимеризации межклеточного матрикса, разрушении гликозаминогликанов; а противоотечный эффект активного компонента, вероятно, способствует дренажу ацинусов предстательной железы. Не исключено, что данный фермент воздействует на полисахаридный компонент биопленки по аналогии со схожими молекулами, что позволяет высвобождать свободные формы бактерий [22, 23]. Это позволило нам выявить одинаковый микробный пейзаж как при ПЦР РВ, так и при культуральном исследовании эякулята. Практику-

ющему врачу-урологу при асимптомных формах хронического простатита следует применять подобные провокационные пробы для улучшения качества диагностики. Соответственно, необходимы дальнейшие исследования, которые раскроют описанный выше механизм действия препарата.

Заключение

Наше исследование демонстрирует преимущество метода ПЦР РВ в сравнении со стандартным культуральным исследованием эякулята. ПЦР РВ целесообразно использовать в качестве скринингового метода для выявления инфекционных агентов у мужчин, страдающих бесплодием и проходящих прегравидарную подготовку. Однако считаем нецелесообразным противопоставлять эти методы, так как они являются взаимодополняющими, а не взаимоисключающими при диагностике урогенитальных заболеваний и расширяют диагностические возможности уролога, способствуют постановке правильного диагноза и обеспечивают возможность оптимизации и персонализации лекарственной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Andrology: male reproductive health and dysfunction. Ed. by E. Nieschlag, H.M. Behre, Nieschlag S. 3rd edn. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 2010. 629 p.
2. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению. Под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. 2-е изд., испр. и доп. М.: Геотар-Медиа, 2010. 774 с. [Sterile marriage. Modern approaches to diagnosis and treatment. Ed. by G.T. Sukhikh, T.A. Nazarenko. 2nd edn, revis. and suppl. Moscow: Geotar-Media, 2010. 774 p. (In Russ.)].
3. Рациональная фармакотерапия в урологии: руководство для практикующих врачей. Под ред. Н.А. Лопаткина, Т.С. Перепановой. 2-е изд., испр. и доп. М.: Литтерра, 2006. 796 с. [Rationale for drug therapy of kidney & urinary tract disorders: guidelines for practitioners. 2nd edn, revis. and suppl. Moscow: Litterra, 2006. 796 p. (In Russ.)].
4. Studies on mens health and fertility. Ed. by A. Agarwal, R.J. Aitken, J.G. Alvarez. Humana Press, 2012. P. 671. DOI: 10.1007/978-1-61779-776-7.
5. Jungwirth J.A., Diemer T., Copa Z. et al. Male infertility. European Association of Urology Guidelines 2018. Available at: <http://uroweb.org/guideline/male-infertility>.
6. Урология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкар. М.: Медфорум, 2018. 544 с. [Urology. Russian clinical guidelines. Ed. by Yu.G. Alyaev, P.V. Glybochko, D.Yu. Pushkar. Moscow: Medforum, 2018. 544 p. (In Russ.)].
7. Клинические рекомендации по андрологической урологии. Под ред. П.А. Шеплева. М.: Медфорум, 2016. 120 с. [Clinical guidelines for andrology urology. Ed. by P.A. Scheplev. Moscow: Medforum, 2016. 120 p. (In Russ.)].
8. Nickel J.C. Chronic prostatitis: an infectious disease? *Infect Urol* 2000;13(2):31–8.
9. Лоран О.Б., Пушкар Д.Ю., Сегал А.С., Юдовский С.О. Наше понимание проблемы хронического простатита. *Фарматека* 2002;(10):69–75. [Loran O.B., Pushkar D.Yu., Segal A.S., Yudovsky S.O. Our understanding of the problem of chronic prostatitis. *Farmateka = Pharmateca* 2002;(10):69–75. (In Russ.)].
10. Xie H., Huang H.C., Yang Y.R. et al. [Expressions of bacterial 16S rRNA, IL-1beta, TNF-alpha and NGF in prostate tissues (In Chinese)]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2010;16(1):40–3.
11. Ricci S., De Giorgi S., Lazzeri E. et al. Impact of asymptomatic genital tract infections on in vitro fertilization (IVF) outcome. *PLoS One* 2018;13(11): e0207684. DOI: 10.1371/journal.pone.0207684.
12. Чалый М.Е., Ахвледиани Н.Д., Харчилава Р.Р. Мужское бесплодие. *Урология* 2018;(прил. 1):4–19. [Chalyi M.E., Akhvlediani N.D., Kharchilava R.R. Male infertility. *Urologiya = Urology* 2018;(suppl 1):4–19. (In Russ.)].
13. Божедомов В.А. Хронический простатит: новая парадигма лечения. *Урология* 2016;3(прил. 3):78–90. [Bozhedomov V.A. Chronic prostatitis: a new paradigm of treatment. *Urologiya = Urology* 2016;3(Suppl 3):78–90. (In Russ.)].
14. Почерников Д.Г., Яковлева Л.В., Стрельников А.И. и др. Опыт применения лиофилизированного лизата бактерий *E. coli* OM-89 (Уро-Ваксом®) у мужчин при асимптомной бактериоспермии. *Урология* 2015;(4):84–9. [Pochernikov D.G.1, Jakovleva L.V.1, Strelnikov A.I. Experience with *E. coli* lyophilized bacterial lysate OM-89 (Uro-Vaksom®) in men with asymptomatic bacteriospermia. *Urologiya = Urology* 2015;(4):84–9. (In Russ.)].
15. Почерников Д.Г., Галкина И.С., Постовойтенко Н.Т., Герасимов А.М. Сравнительный анализ биотопа эякулята и цервикального канала методом ПЦР-РВ с тестами «Андрофлор» и «Фемофлор» в супружеских парах. *Вестник Российского государственного медицинского университета* 2017;(2):37–41. [Pochernikov D.G., Galkina I.S., Postovoytenko N.P., Gerasimov A.M. A comparative analysis of seminal and vaginal microbiota of married couples by real-time PCR with Androflor and Femoflor reagent kits. *Vestnik Rossiyskogo*

- gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of Russian State Medical University 2017;(2):34–8. (In Russ.).
16. Почерников Д.Г., Постовойтенко Н.Т., Стрельников А.И. Сравнительная оценка эффективности лечения хронического бессимптомного простатита (категория IV), обусловленного *Enterococcus* spp. Эффективная фармакотерапия 2017;34(4):6–12. [Pochernikov D.G., Postovoytenko N.T., Strelnikov A.I. Comparative evaluation of the effectiveness of treatment of asymptomatic inflammatory prostatitis (category IV) due to *Enterococcus* spp. *Effektivnaya farmakoterapiya* = Effective Pharmacotherapy 2017;(34):6–12. (In Russ.).]
17. Почерников Д.Г., Постовойтенко Н.Т., Стрельников А.И., Почерникова М.Н. Сравнительная оценка микробиоценозов отделяемого цервикального канала и эякулята в супружеских парах. Андрология и генитальная хирургия 2018;19(2):12–20. [Pochernikov D.G., Postovoytenko N.T., Strelnikov A.I., Pochernnikova M.N. Comparative evaluation of microbiocenoses of the cervical canal discharge and the ejaculate in married couples. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* = Andrology and Genital Surgery 2018;19(2):12–20. (In Russ.).] DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-2-12-20.
18. Nickel J.C., Stephens A., Landis J.R. Search for microorganisms in men with urologic chronic pelvic pain syndrome: a culture-independent analysis in the MAPP research network. *J Urol* 2015;194(1):127–35. DOI: 10.1016/j.juro.2015.01.037.
19. Липова Е.В., Чекмарев А.С., Болдырева М.Н. Новый метод диагностики инфекционно-воспалительных заболеваний нижних отделов мочеполового тракта у мужчин (тест «Андрофлор®», «Андрофлор®Скрин»). М., 2017. 48 с. [Lipova E.V., Chekmarev A.S., Boldyreva M.N. New method for diagnostics of infectious-inflammatory diseases of the lower urinary tract in men (test “Agroflor®”, “Agroflor®Screen”). Moscow, 2017. 48 p. (In Russ.).]
20. Локшин К.А. Актуальные вопросы антибиотикотерапии простатитов. Урология 2014;(1):55–61. [Lokshin K.L. Topical issues of antibiotic therapy of prostatitis. *Urologiya* = Urology 2014;(1):55–61. (In Russ.).]
21. Фаниев М.В., Шевченко Н.П., Кадыров З.А. Современные стратегии ведения инфертильных мужчин с хроническим бактериальным простатитом на этапе прегравидарной подготовки в протоколе вспомогательных репродуктивных технологий. Андрология и генитальная хирургия 2017;18(3):44–53. [Faniev M.V., Shevchenko N.P., Kadyrov Z.A. Modern strategies of infertile male's treatment with chronic bacterial prostatitis on the stage of preconception predation in protocols of auxiliary reproductive technologies. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* = Andrology and Genital Surgery 2017;18(3):44–53. (In Russ.).]
22. Степанова Т.В., Романова Ю.М., Алексеева Н.В. и др. Разработка средств борьбы с биопленками: изучение воздействия полисахаридных лиаз на матрикс биопленок, образуемых *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia cenocepacia*. Медицинский алфавит 2010;(2):47–51. [Stepanova T.V., Romanova Y.M., Alekseeva N.V. et al. Development of elimination agents for biofilms: a study of the impact of polysaccharide lyases in the matrix of biofilms formed by *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cenocepacia*. *Meditsinsky alfavit* = Medical alphabet 2010;(2):47–51. (In Russ.).]
23. Tenke P, Köves B., Nagy K. et al. Update on biofilm infections in the urinary tract. *World J Urol* 2012;30(1):51–7. DOI: 10.1007/s00345-011-0689-9.
24. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Клинические рекомендации. М., 2015. 162 с. [Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial agents. *Clinical guidelines*. Moscow, 2015. 162 p. (In Russ.).]

Вклад авторов

Д.Г. Почерников: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Н.Т. Постовойтенко: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

А.И. Стрельников: анализ полученных данных, написание текста статьи.

Authors' contributions

D.G. Pochernikov: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

N.T. Postovoytenko: analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

A.I. Strelnikov: analysis of the obtained data, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

Д.Г. Почерников/D.G. Pochernikov: <https://orcid.org/0000-0002-8944-75-24>

Н.Т. Постовойтенко/N.T. Postovoytenko: <https://orcid.org/0000-0001-7573-6942>

А.И. Стрельников/A.I. Strelnikov: <https://orcid.org/0000-0001-7237-3437>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.