



Оценка обсеменённости и тяжести морфологических изменений простаты при инфицировании её различными титрами уропатогенов: экспериментальное исследование

© Михаил И. Коган, Руслан С. Исмаилов, Сергей С. Тодоров, Юлия Л. Набока, Ирина А. Гудима

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д.29

Аннотация

Введение. Установлено в экспериментальной модели, что некоторые представители кластеров коагулазонегативных стафилококков (*Staphylococcus haemolyticus*) и анаэробов (*Peptococcus niger*) вызывают развитие острого воспалительного процесса в простате при инокуляции в титре 10^3 КОЕ/мл. Вместе с тем опубликованы данные, свидетельствующие о патогенном потенциале данных микроорганизмов в инфицирующей дозе 10^2 КОЕ/мл, но подтверждённом в модели острого обструктивного пиелонефрита. Также определены особенности формирования воспалительной реакции на различных сроках, которые требуют детальной верификации и сопоставительной характеристики с таковыми при инфицировании каузативным уропатогеном (*Escherichia coli*).

Цель исследования. Осуществить по результатам эксперимента следующее: 1) оценку взаимосвязи между динамикой показателей обсеменённости и степенью патоморфологических изменений тканей простаты при инфицировании различными уропатогенами в титре 10^3 КОЕ/мл; 2) оценку степени обсеменённости и выраженности гистологических изменений тканей простаты на 7-е сутки наблюдения при трансуретральном инфицировании различными уропатогенами в субпатогенном титре 10^2 КОЕ/мл; 3) принципиальный сопоставительный анализ показателей обсеменённости и выраженности воспалительных изменений на 7-е сутки наблюдения после инокуляции различных уропатогенов в титрах 10^2 и 10^3 КОЕ/мл.

Материалы и методы. Исследование на лабораторных животных проведено с использованием протоколов FELASA и ARRIVE. Экспериментальные особи — 20 кроликов «New Zealand». Уропатогены — *E. coli*, *S. haemolyticus* и *P. niger*. Инфицирующие концентрации — $10^{2,3}$ КОЕ/мл. Методика инокуляции уропатогена — топическая трансуретральная. Рандомизация — все лабораторные животные были распределены на 4 группы в зависимости от уропатогена (3 — экспериментальные, 1 — контрольная). Сроки наблюдения — 1-е, 3-и, 7-е и 14-е сутки для титра 10^3 КОЕ/мл, и 7-е сутки — для титра 10^2 КОЕ/мл, по прошествии которых выполняли эвтаназию и аутопсию с извлечением урогенитального органокомплекса. Далее из различных участков простаты формировали биоптаты. Проводили культуральное и гистологическое исследования тканей простаты стандартными методами и микроскопическую фиксацию изменений. Анализ результатов проводили с помощью программ Statistica 10.2 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA) и GraphPad Prism 9 (GraphPad Software Inc., Graphpad Holdings LLC, San Diego, CA, USA) методами описательной и непараметрической статистики.

Результаты. Обсеменённость ткани простаты определена во всех случаях инфицирования с наличием различий ($p < 0,05$) в некоторых показателях между группами *E. coli* и *P. niger* на различных сроках наблюдения, но только в случае инокуляции тестируемого титра 10^3 КОЕ/мл. Гистологическая оценка тканей после инокуляции 10^3 КОЕ/мл верифицировала наличие острых деструктивных изменений в простате с первых суток наблюдения, совокупно более выраженных в группах *S. haemolyticus* и *E. coli*. Тем не менее, схожие особенности развития воспалительного процесса в виде гиперэозинофильной инфильтрации на ранних сроках и выраженной конгестии простатических желёз определены в группах *S. haemolyticus* и *P. niger*. Сопоставление трендов динамического изменения показателей контаминации (подъём / спад) и тяжести патологических изменений (усиление / разрешение) в тканях простаты на установленных сроках наблюдения показало наличие относительной синхронизации тенденций (с 1-х по 7-е сутки) в группах *S. haemolyticus* и *P. niger*, и полной — в группе *E. coli*. При сравнении медианных показателей микробной нагрузки простаты на 7-е сутки наблюдения не выявлено межгрупповых ($p > 0,05$) различий как в случаях инфицирования титром 10^3 КОЕ/мл, так и при сопоставлении с данными обсеменённости для тестового титра 10^2 КОЕ/мл на аналогичном сроке наблюдения. Вместе с тем при инфицировании *E. coli* и *S. haemolyticus* в субпатогенной концентрации 10^2 КОЕ/мл зафиксированы воспалительные изменения, имеющие слабовыраженный диффузный характер,

по отношению к таковым после инокуляции данных патогенов в титре 10^3 КОЕ/мл. В свою очередь, *P. niger* индуцировал развитие низкоинтенсивной фокусной альтерации в единичных участках тканей простаты.

Заключение. Детальный анализ результатов культурального и гистологического исследований показал, что *E. coli*, *S. haemolyticus* и *P. niger* обладают значимым патогенным потенциалом в инфицирующей концентрации 10^3 КОЕ/мл. В свою очередь, при уменьшении титра до 10^2 КОЕ/мл, *E. coli* и *S. haemolyticus* сохраняют свой патогенный потенциал, но выраженность воспалительной реакции существенно снижается. Также установлено, что изменение бактериальной обсеменённости влияет на выраженность воспалительного процесса во всех группах в течение семи суток наблюдения при данной тестируемой концентрации.

Ключевые слова: простатит; бактерии; инфекция; обсеменённость; гистопатология; *Escherichia coli*; *Staphylococcus haemolyticus*; *Peptococcus niger*; экспериментальное моделирование

Аббревиатуры: баллы (б.); группа (Г), коагулазонегативные стафилококки (КоНС); колониеобразующие единицы на миллилитр (КОЕ/мл); лабораторные животные (ЛЖ); простата (Пр); сутки (сут.); хронический бактериальный простатит (ХБП)

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90068. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое одобрение.** Исследование одобрено Локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России на основании ознакомления с предоставленными материалами дизайна и плана реализации эксперимента (Протокол № 16/17 от 05 октября 2017 года). **Соблюдение правил биоэтики.** Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей (CETS 123), Федерацией европейских ассоциаций по науке о лабораторных животных (FELASA), Международным советом по науке о лабораторных животных (ICLAS), Руководством по отчетности об исследованиях на животных (ARRIVE). **Вклад авторов.** М.И. Коган – научное руководство, концепция и дизайн исследования, анализ данных, научное редактирование, критический обзор; Р.С. Исмаилов – дизайн исследования, проведение эксперимента, сбор и анализ данных, обзор литературы, написание текста рукописи; С.С. Тодоров – работа с биологическим материалом, сбор, анализ и интерпретация данных, научное редактирование; Ю.Л. Набока – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, научное редактирование; И.А. Гудима – работа с биологическим материалом, сбор и анализ данных. ✉ **Корреспондирующий автор:** Руслан Самедович Исмаилов; e-mail: dr.ruslan.ismailov@gmail.com **Поступила в редакцию:** 03.04.2022. **Принята к публикации:** 12.07.2022. **Опубликована:** 26.09.2022. **Для цитирования:** Коган М.И., Исмаилов Р.С., Тодоров С.С., Набока Ю.Л., Гудима И.А. Оценка обсеменённости и тяжести морфологических изменений простаты при инфицировании её различными титрами уропатогенов: экспериментальное исследование. *Вестник урологии*. 2022;10(3):13-27. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-13-27.

The microbial load and the severity of morphological changes in the prostate during infection with various titers of uropathogens: a comparison of data from an animal model study

© Mikhail I. Kogan, Ruslan S. Ismailov, Sergey S. Todorov, Yulia L. Naboka, Irina A. Gudima

Rostov State Medical University
29 Nakhichevskiy Ln., Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation

Abstract

Introduction. It has been established in an animal model that coagulase-negative staphylococci (*Staphylococcus haemolyticus*) and anaerobes (*Peptococcus niger*) cause the development of an acute inflammatory process in the prostate when inoculated with 10^3 CFU/ml. At the same time, data have been published indicating the pathogenic potential of these microorganisms on a titer of 10^2 CFU/ml. But it was confirmed for the model of acute obstructive pyelonephritis. In addition, the characteristics of the formation of the inflammatory response at different times were determined, which require detailed verification and comparative characteristics with those during infection with a causative uropathogen (*Escherichia coli*).

Objective. Based on the results of the experiment, to carry out: 1) an evaluation of the relationship between the dynamics of microbial load and the degree of pathomorphological changes in prostate tissues during infection with various uropathogens in a titer of 10^3 CFU/ml; 2) an evaluation of the degree of microbial load and severity of histological changes in prostate tissues on follow-up day 7 with transurethral infection with various uropathogens in a subpathogenic titer of 10^2 CFU/ml; 3) a fundamental comparative analysis of the indicators of contamination and the severity of inflammatory changes on follow-up day 7 after the inoculation of various uropathogens in titers of 10^2 and 10^3 CFU/ml.

Materials and methods. The animal model was performed using the FELASA and ARRIVE guidelines. Lab animals: 20 New Zealand rabbits. Uropathogens: *E. coli*, *S. haemolyticus*, and *P. niger*. Infectious titers: $10^{2,3}$ cfu/ml. Uropathogen

inoculation technique: topical transurethral. Randomization: all laboratory animals were divided into 4 groups depending on the uropathogen (3 experimental, 1 control). Follow-up periods: day 1, 3, 7 and 14 for a titer of 10^3 CFU/ml, and day 7 for a titer of 10^2 CFU/ml. At the end of the follow-up, euthanasia and autopsy were performed with the extraction of the urogenital organ complex. Hereafter, biopsies were taken from various parts of the prostate. Cultural and histological studies of prostate tissues were carried out using standard methods. The results were analyzed using Statistica 10.2 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA) and GraphPad Prism 9 (GraphPad Software Inc., Graphpad Holdings LLC, San Diego, CA, USA) programs through descriptive and nonparametric statistics.

Results. Bacterial contamination of prostate tissue was determined in all cases of infection with differences ($p < 0.05$) in some indicators between the *E. coli* and *P. niger* groups at different observation periods, but only in the case of inoculation of the test titer of 10^3 CFU/ml. Histological evaluation of prostate tissues after inoculation with 10^3 CFU/ml verified the presence of acute destructive changes in the prostate from the follow-up day 1, which were more pronounced in the *S. haemolyticus* and *E. coli* groups. However, similar characteristics of the development of the inflammatory process in the form of hyper-eosinophilic infiltration in the early stages and pronounced congestion of the prostatic glands were identified in the *S. haemolyticus* and *P. niger* groups. Comparison of trends in dynamic changes of microbial load (rise / decline) and severity of pathological changes (increase / resolution) in prostate tissues in established follow-up periods showed the presence of relative synchronization of trends (from days 1 to 7) in the *S. haemolyticus* and *P. niger* groups, and complete synchronization in the *E. coli* group. When comparing the median microbial load of the prostate on the follow-up day 7, no intergroup ($p > 0.05$) differences were found both in cases of infection with a titer of 10^3 CFU/ml, and when compared with the data on contamination for a test titer of 10^2 CFU/ml, at the same time observations. At once, when *E. coli* and *S. haemolyticus* were infected at a subpathogenic titer of 10^2 CFU/ml, inflammatory changes were recorded that had a mild diffuse character, in relation to those after inoculation of these pathogens in a titer of 10^3 CFU/ml. In turn, *P. niger* induced the development of low-intensity focal alteration in isolated areas of prostate tissues.

Conclusions. Detailed analysis of culture and histological data showed that *E. coli*, *S. haemolyticus* and *P. niger* have significant pathogenic potential at titer of 10^3 CFU/ml. In turn, when the titer decreases to 10^2 CFU/ml, *E. coli* and *S. haemolyticus* retain their pathogenic potential, but the severity of the inflammatory reaction is significantly reduced. It was also found that a change in bacterial contamination affects the severity of the inflammatory process in all groups during seven follow-up days at a given test titer.

Keywords: prostatitis; bacteria; infection; microbial load; histopathology; Escherichia coli; Staphylococcus haemolyticus; Peptococcus niger; animal model

Abbreviations: coagulase-negative staphylococci (CoNS); colony-forming units per milliliter (CFU/ml); chronic bacterial prostatitis (CBP); day (d), group (G); laboratory animals (LA); prostate (Pr)

Financing. The reported study was funded by RFBR, project number 19-315-90068. **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interests. **Ethical statement.** The study was approved by the Ethics Committee of the Rostov State Medical University (Protocol No. 16/17 signed October 05, 2017). **Compliance with the rules of bioethics.** The study was carried out in accordance with the Ethical standards for the care of animals adopted by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals for Research and Other Scientific Purposes (CETS 123), the Federation of European Associations for the Laboratory Animal Science (FELASA) and the International Council for the Laboratory Animal Science (ICLAS), the Animal Research Reporting Guidelines (ARRIVE). **Authors' contribution.** M.I. Kogan – supervision, research conception, research design development, data analysis, scientific editing, critical review; R.S. Ismailov – research design development, experimental modelling, data acquisition, data analysis, literature review, drafting the manuscript; S.S. Todorov – processing of biological samples, data acquisition, data analysis and interpretation, scientific editing; Yu.L. Naboka – research conception, research design development, data acquisition, data analysis and interpretation, scientific editing; I.A. Stroganov – processing of biological samples, data acquisition, data analysis and interpretation. ✉ **Corresponding author:** Ruslan Samedovich Ismailov; e-mail: dr.ruslan.ismailov@gmail.com **Received:** 04/03/2022. **Accepted:** 07/12/2022. **Published:** 09/26/2022. **For citation:** Kogan M.I., Ismailov R.S., Todorov S.S., Naboka Yu.L., Gudima I.A. The microbial load and the severity of morphological changes in the prostate during infection with various titers of uropathogens: a comparison of data from an animal model study. *Vestn. Urol.* 2022;10(3):13-27. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-13-27.

Введение

Релевантными исследованиями показано, что при хроническом бактериальном простатите (ХБП) в достаточно значительном количестве случаев, помимо *Escherichia coli*, в изолятах выделяются бактерии, которые относят как к каузативным, так и к дебатированным микроорганизмам [1]. A. Trichieri et al. (2021) при ретроспективной оценке результатов культурального

исследования секрета простаты, эякулята, средней и постмассажной порций мочи у пациентов с ХБП ($n = 924$) из семи стран в 31,0% случаев выявили *E. coli*, а в 13,0% наблюдений — *Staphylococcus species* [2]. В более ранней публикации K. Stamatiou et al. (2017) при анализе данных бактериологического исследования образцов секрета простаты и средней порции мочи определили, что у пациентов с первичным

(n = 253) ХБП *E. coli* была идентифицирована в 90 изолятах (69 моновариантов / 21 полимикробных образцов) и микст коагулазонегативных стафилококков (КоНС) *Staphylococcus haemolyticus* + *Staphylococcus hominis* — в 71 изоляте (46 / 25 образцов, соответственно). При рецидивирующем (n = 137) ХБП *E. coli* была верифицирована в 52 изолятах (35 / 17 образцов, соответственно), а микст *S. haemolyticus* + *S. hominis*, соответственно, — в 37 изолятах (18 / 19 образцов, соответственно) [3]. Таким образом, КоНС в значительном количестве случаев выделяется у пациентов, страдающих ХБП. Однако в представленных работах и ряде более ранних публикаций отсутствует информация о верификации анаэробной флоры в связи с использованием стандартного метода культурального исследования, хотя клиническими работами подтверждено, что анаэробы оказывают значительное влияние на тяжесть течения и выраженность симптоматики при ХБП [4]. Несомненно, что такая ограниченность применения современных сред и систем для культивирования и детекции анаэробных бактерий связана с недостаточной информированностью исследователей в отношении патогенного потенциала данной группы бактерий.

Несмотря на значительную частоту выявления КоНС у пациентов с простатитоподобными симптомами, представители этого кластера остаются в статусе дебатруемых. Однако в предшествующей экспериментальной серии исследований нами было установлено, что некоторые дискуссионные микроорганизмы из кластера КоНС (*S. haemolyticus*) наряду с представителями анаэробов (*Peptococcus niger*) могут вызывать развитие острого воспаления в тканях простаты (Пр) лабораторных животных при инокуляции титром 10^3 КОЕ/мл, не расцениваемым в качестве патогенного в клинической практике при диагностике бактериального простатита [5, 6]. В свою очередь, в схожем экспериментальном моделировании острого обструктивного пиелонефрита на лабораторных животных исследователями было показано, что аэробы *E. coli*, *S. haemolyticus* и анаэробы *Eubacterium spp.* не только в общепризнанных титрах, но и в субпатогенной инфицирующей дозе 10^2 КОЕ/мл способны вызывать развитие значительной острой альтерации как в кортикальном и медуллярном слоях почечной

паренхимы, так и в стенке лоханки с первых суток (сут.) наблюдения [7]. Учитывая полученные в предшествующей серии данные и принимая во внимание результаты моделирования обструктивного пиелонефрита, исследовательский коллектив расширил дизайн эксперимента и определил дальнейшие задачи по оценке микробной нагрузки и воспалительных изменений в Пр при инфицировании субпатогенным титром и ранних сроках наблюдения соответствующим тестируемым спектром уропатогенов (*E. coli*, *S. haemolyticus* и *P. niger*). Кроме того, при анализе данных предыдущего цикла моделирования бактериального простатита были выявлены отличительные особенности формирования воспалительного процесса в Пр на установленных сроках наблюдения при инфицировании дебатруемыми штаммами в дозе 10^3 КОЕ/мл по отношению к таковому в случае инокуляции соответствующим титром *E. coli*, которые требуют детальной верификации для последующего сопоставления с показателями и изменениями, зафиксированными в результате инокуляции титра 10^2 КОЕ/мл.

Цель исследования. Осуществить по результатам эксперимента следующее: 1) оценку взаимосвязи между динамикой показателей обсеменённости и степенью патоморфологических изменений тканей простаты при инфицировании различными уропатогенами в титре 10^3 КОЕ/мл; 2) оценку степени обсеменённости и выраженности гистологических изменений тканей простаты на 7-е сут. наблюдения при трансуретральном инфицировании различными уропатогенами в субпатогенном титре 10^2 КОЕ/мл; 3) принципиальный сопоставительный анализ показателей обсеменённости и выраженности воспалительных изменений на 7-е сут. наблюдения после инокуляции различных уропатогенов в титрах 10^2 и 10^3 КОЕ/мл.

Материалы и методы

Этическое заявление. Эксперимент на лабораторных животных (ЛЖ) разработан и проведён в соответствии с отечественными руководствами и рекомендациями [8, 9, 10, 11]. Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России на основании плана реализации эксперимента (протокол № 16/17 от 05.10.2017 года).

Лабораторные животные. 20 половозрелых кроликов *New Zealand*, масса: 3200 – 4100 г., возраст: 34 – 40 месяцев.

Уропатогены. Штаммы *E. coli* (штамм №32), *S. haemolyticus* (штамм №28), *P. niger* (штамм №7) выделены из биоматериала (после пробы Meares-Stamey) пациентов с верифицированным простатитом II категории (NIH-NIDDK Classification System, 1999) посредством расширенного культурального исследования на 12-ти питательных средах по разработанной методике (патент RU 2452774 С1 № 2011103414/10 от 31.01.2011).

Рандомизация. На постадаптационном этапе (7 дней) с целью минимизации ошибок отбора (selection bias) лабораторные животные (ЛЖ) были случайным образом распределены на 4 группы (Г) с группировкой по инфицирующему уропатогену (табл. 1). С целью снижения количества ошибок, связанных с ходом эксперимента и снижения риска искажения результатов (performance bias), на постинфекционном этапе группу экспериментаторов «ослепляли» посредством присвоения уникального идентификационного кода каждой инфицированной особи.

Этапы экспериментального моделирования простатита, вивисекции и подготовки биоптатов наряду с методиками культурального и гистологического исследований тканей Пр детально описаны в предшествующих исследованиях [5, 12]. Инокулируемые титры уропатогенов: $10^{2,3}$ КОЕ/мл; контроль — Sol. NaCl 0,9%. Сроки наблюдения — 1-е, 3-и, 7-е и 14-е сут. для титра 10^3 КОЕ/мл, и 7-е сут. — для титра 10^2 КОЕ/мл.

С целью оценки и сопоставления тяжести патоморфологических изменений, зафиксированных в Пр, нами введена балльная система представления выраженности патогистологических изменений в номинальной шкале при визуальном осмотре 5-ти полей микропрепарата на увеличении $\times 200$: 0 баллов (б.) — отсутствие патологического изменения (признака) / невозможно достоверно оценить наличие изменения (признака); 1 б. — незначительно / минимально выраженная изменения (признак); 2 б. — умеренно-выраженные изменения (признак); 3 б. — максимально выраженные изменения (признак).

С целью минимизации ошибок детекции (detection bias) на этапах формирования биоптатов проводили их шифрование для «ослепления» персонала, проводящего культуральное и гистологическое исследования.

Методы статистического анализа. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 10.2 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA) и GraphPad Prism 9 by Dotmatics («GraphPad Software» Inc., Graphpad Holdings LLC, San Diego, CA, USA). Тесты Shapiro-Wilk и Колмогорова-Смирнова показали отсутствие нормального распределения показателей. В связи с этим описательная статистика количественных признаков представлена в виде центральной тенденции медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 и 75 процентиля) — в тексте представлено как Me [LQ; UQ]. Сравнение переменных в независимых выборках выполнено посредством непараметрических статистических методов one-way ANOVA Kruskal-Wallis H test с Dunn's post-hoc тестом. Принятый уровень

Таблица 1. Матрица группового распределения лабораторных животных
Table 1. Matrix of group distribution of laboratory animals

Группы Groups	Уропатоген Uropathogen	Инокулируемые титры, КОЕ/мл Inoculated titers, CFU/ml				
		10 ²	10 ³	10 ³	10 ³	10 ³
		Сутки вскрытия Day of autopsy				
		7	1	3	7	14
Группа 1 Group 1	<i>E. coli</i>	1*	1	1	1	1
Группа 2 Group 2	<i>S. haemolyticus</i>	1	1	1	1	1
Группа 3 Group 3	<i>P. niger</i>	1	1	1	1	1
Группа 4 Group 4	Sol. NaCl 0.9%	1	1	1	1	1

Примечание. КОЕ/мл — колониеобразующие единицы на миллилитр; к — контроль; * — особь
Note. CFU/ml — colony forming units per milliliter; c — control; * — individual

достоверности $p < 0,05$. Титровые показатели (10^n КОЕ/мл) в тексте обозначены в виде десятичного логарифма n (n lgКОЕ/мл), где n — степень обсеменённости.

Результаты

Анализ данных культурального исследования. Обсеменённость тестируемыми микроорганизмами биоптатов Пр зафиксирована во всех наблюдаемых случаях в группах (Г) 1, 2 и 3 (табл. 2). В Г4 (кон-

троль) верифицирована резидентная микрофлора, представленная таксонами *Propionibacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.* в виде моно- и бикомпонентных микробных ассоциаций в титрах от 1 до 3 lgКОЕ/мл.

Ни в одной из тестируемых групп не определено медианных значений микробной нагрузки биоптатов < 2 lgКОЕ/мл и > 7 lgКОЕ/мл. Анализ частотных медианных показателей обсеменённости показал,

Таблица 2. Показатели обсеменённости тканей простаты в исследуемых группах
Table 2. Indicators of microbial load of prostate tissues in groups

Группы Groups	Биоптаты Biopsy cores	Инокулируемые титры, lgКОЕ/мл Inoculated titers, lgCFU/ml					Σ Me [LQ; UQ] 1A — 1D*, lgКОЕ/мл lgCFU/ml
		2.00	3.00	3.00	3.00	3.00	
		Сутки вскрытия Day of autopsy					
		7	1*	3*	7*	14*	
Группа 1 Group 1 (<i>E. coli</i>)	1A	4.00	4.00	5.00	7.00	2.00	5.00* [4.00; 5.75]
	1B	4.00	4.00	5.00	6.00	4.00	
	1C	5.00	4.00	5.00	6.00	3.00	
	1D	6.00	5.00	6.00	5.00	5.00	
	Me [LQ; UQ] 1A — 1D	4.50 ↑ [4.00; 5.75]	4.00 ↑ [4.00; 4.75]	5.00 ↑ [5.00; 5.75]	6.00 ↑ [5.25; 6.75]	3.50 ↑ [2.25; 4.75]	
Группа 2 Group 2 (<i>S. haemolyticus</i>)	1A	5.00	4.00	5.00	4.00	5.00	5.00 [4.00; 5.00]
	1B	5.00	5.00	6.00	5.00	4.00	
	1C	5.00	5.00	6.00	4.00	5.00	
	1D	4.00	5.00	3.00	4.00	4.00	
	Me [LQ; UQ] 1A — 1D	5.00 ↑ [4.25; 5.00]	5.00 ↑ [4.25; 5.00]	5.50 ↑ [3.50; 6.00]	4.00 ↑ [4.00; 4.75]	4.50 ↑ [4.00; 5.00]	
Группа 3 Group 3 (<i>P. niger</i>)	1A	3.00	5.00	4.00	4.00	4.00	4.00* [3.00; 4.75]
	1B	4.00	5.00	4.00	3.00	3.00	
	1C	4.00	5.00	3.00	5.00	3.00	
	1D	4.00	4.00	2.00	3.00	2.00	
	Me [LQ; UQ] 1A — 1D	4.00 ↑ [3.25; 4.00]	5.00 ↑ [4.25; 5.00]	3.50 ↑ [2.25; 4.00]	3.50 ↑ [3.00; 4.75]	3.00 = [2.25; 3.75]	

Примечание:

- 1) Биоптаты: 1A — дистальная части простаты; 1B — пограничный участок между простатой и препростатой; 1C — проксимальная часть простаты (пропростата); 1D — латеральная части простаты в области семенного бугорка (парапростата)
- 2) Me [LQ; UQ] — медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]; lgКОЕ/мл — десятичный логарифм из колониеобразующих единиц на мл (КОЕ/мл), где n представлено вместо 10^n ; (↑/↓/=) — изменение величин обсеменённости по отношению к стартовой инфицирующей дозе; * — суммарный медианный титр для инфицирования 3.00 lgКОЕ/мл, 1 - 14 сутки
- 3) Утолщенной рамкой разграничен каждый случай; * — $p = 0.022$ (K-W test & Dunn's post-hoc test)

4) Тепловая карта (heat-map) степени обсеменённости

Note:

- 1) Biopsy cores: 1A — distal part of the prostate; 1B — border area between the prostate and prostate; 1C — proximal part of the prostate (proprorate); 1D — lateral part of the prostate around of the seminal tubercle (paraprostate)
- 2) Me [LQ; UQ] — median [lower quartile; upper quartile]; lgCFU/ml is the decimal logarithm of colony forming units per ml (CFU/ml), where n is represented instead of 10^n ; (↑/↓/=) — the change in microbial load values in relation to the starting infectious dose; * — summarized median titer for infection 3.00 lgCFU/ml, days 1 - 14
- 3) A bold box delimits each case; * — $p = 0.022$ (K-W test & Dunn's post-hoc test)

4) Heat-map of the severity of microbial load

что в Г1 в 35,0% случаев микробная нагрузка биоптатов составила 5 lgKOE/мл, в Г2 — в 50,0% наблюдений на уровне 5 lgKOE/мл, и в Г3 — в 40,0% случаев на уровне 4 lgKOE/мл, соответственно (рис. 1).

Сравнительная оценка показателей микробной нагрузки Пр (1А – 1D, 3 lgKOE/мл, 1 – 14 сут.) определила наличие суммарных межгрупповых различий ($p = 0,022$) между Г1 (*E. coli*) и Г3 (*P. niger*) и сепаратных межгрупповых различий — в случаях Г1 (*E. coli*) 7-е сут. vs Г3 (*P. niger*) 3-и сут. ($p < 0,005$) и Г1 (*E. coli*) 7-е сут. vs Г3 (*P. niger*) 14-е сут. ($p < 0,005$). При сопоставлении медианных показателей бактериальной обсеменённости Пр на 7-е сут. наблюдения не выявлено значимых отличий как в случаях инфицирования титрами 2 lgKOE/мл, так и при сопоставлении с данными микробной нагрузки, верифицированными для тестового титра 3 lgKOE/мл, на аналогичном сроке наблюдения (рис. 2).

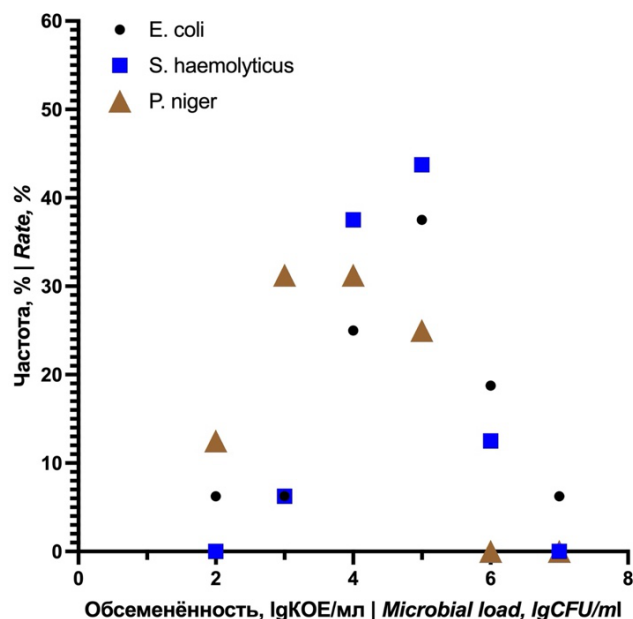


Рисунок 1. Частотное распределение показателей обсеменённости биоптатов простаты
Figure 1. Frequency distribution of prostate biopsy contamination indicators

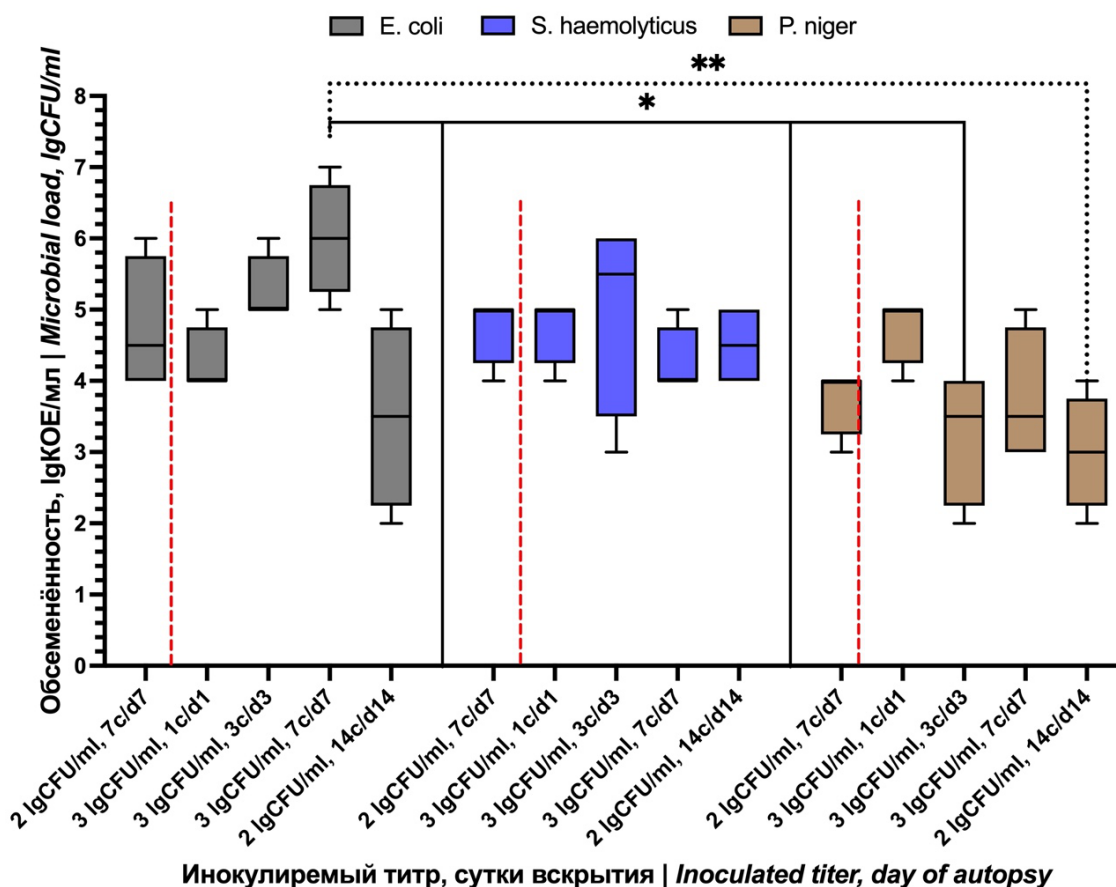


Рисунок 2. Внутригрупповая и межгрупповая сопоставительная характеристика показателей обсеменённости простаты при инфицировании различными титрами на установленных сроках наблюдения (с — сутки)

Figure 2. Intragroup and intergroup comparative characteristics of prostate contamination indicators in case of infection with various titers at the established follow-up periods (d — days)

Оценка посуточных изменений интегративных показателей обсеменённости (1А – 1D, 3 IgKOE/мл) биоптатов Пр не выявила общей тенденции их изменений в различных группах с 1-х по 14-е сут. Так, в Г1 установлено прогрессивное увеличение микробной нагрузки с 1-х к 7-м сут. и последующее снижение к 14-м сут. до минимальных внутригрупповых значений для данного инфицирующего титра. В Г2, соответственно, зафиксировано наличие колебаний медианных значений титра бактериальной контаминации Пр: с 1-х к 3-м сут. отмечено увеличение обсеменённости со снижением до минимальных значений к 7-м сут., и к 14-м сут. — относительное увеличение. В Г3 определено ступенчатое снижение микробной нагрузки ткани Пр с 1-х к 3-м сут., стационарность на 7-е сут. по отношению к 3-м сут. и относительное снижение до минимальных внутригрупповых к 14-м сут. (рис. 3А).

Анализ данных гистологического исследования: инфицирование 3 IgKOE/мл. В Г1 (*E. coli*) воспалительные изменения в тканях Пр со-

проводилась выраженной нейтрофильной реакцией на всех сроках наблюдения со слабой эозинофильно-клеточной реакцией (которая к 14-м сут. дополнилась лимфоцитарно-макрофагальным хемотаксисом), а также значительной реакцией микроциркуляторного русла с умеренным стромальным отёком, выраженными дистрофическими и некротическими изменениями железистого эпителия, нерезко выраженной эктазией желёз Пр с заполнением экссудативным компонентом (рис. 4А). В Г2 (*S. haemolyticus*) альтеративные изменения, характеризовалась выраженной нейтрофильно-эозинфильно-лимфоцитарной инфильтрацией на инициальных этапах, которая сменялась на лимфоцитарно-макрофагальную с 7-х сут. наблюдения, а также значительным реактивным полнокровием сосудов микроциркуляторного русла с формированием стромального отёка, эктазией желёз Пр с выраженной экссудацией и отложением амилоидных телец / белковых масс, формированием некротических фокусов и дистрофическими изменениями glandularного эпителия, дезинтегра-

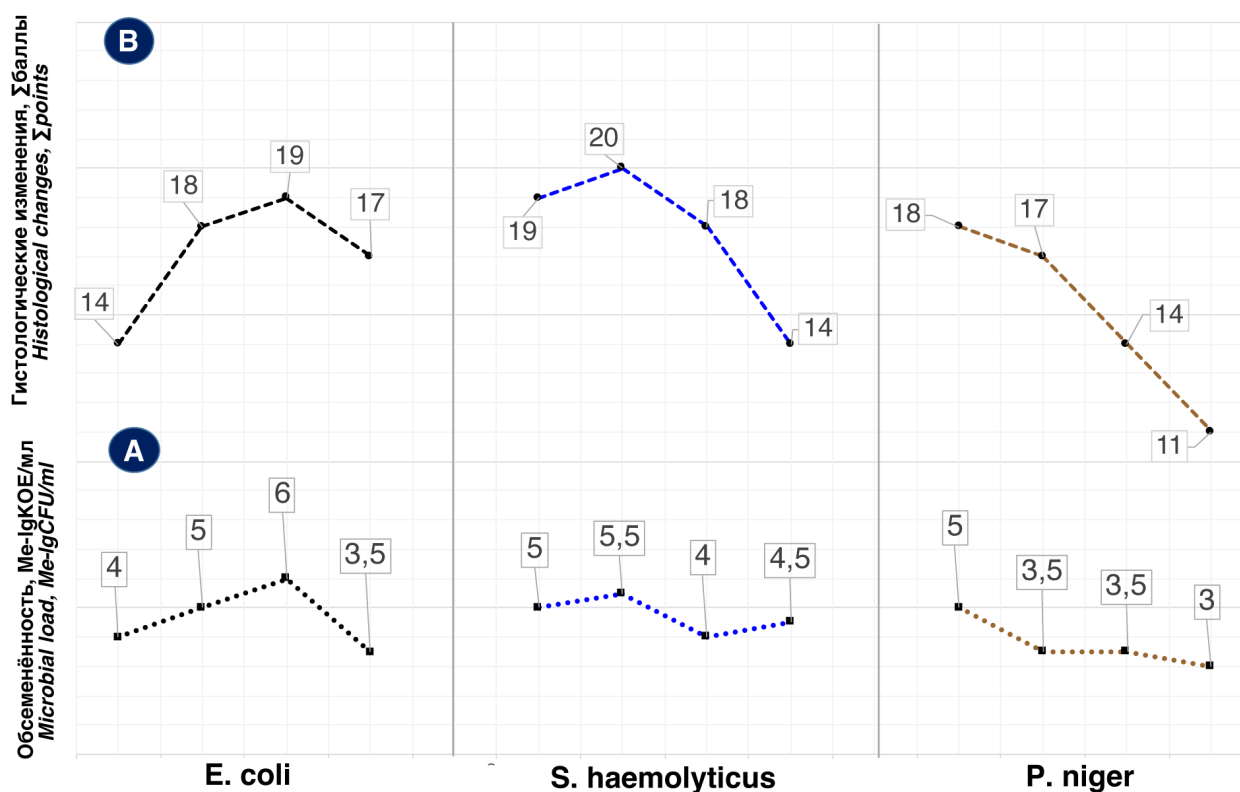


Рисунок 3. Отображение взаимодействия трендов изменения показателей микробной нагрузки (А) и выраженности патоморфологических изменений (В)

Figure 3. Conformity of the interaction of dynamic trends in changes in microbial load indicators (A) and the severity of pathomorphological changes (B)

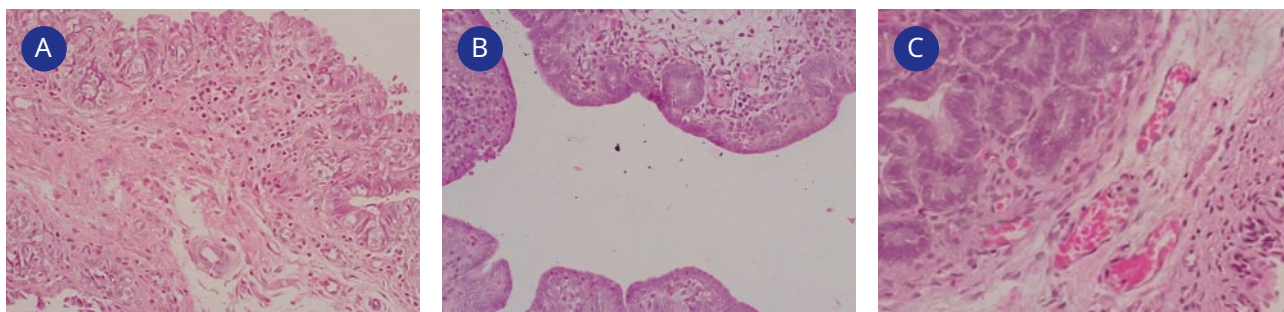


Рисунок 4. Гистологическая оценка изменений в ткани простаты (гематоксилин-эозин, ув. x100), инфицирование 10^3 КОЕ/мл, 7-е сутки наблюдения. А — *E. coli*: фокусы гнойно-деструктивных изменений в строме простаты, дестратификация интерстиция, максимально выраженный отёк стромы желёз простаты, деструкция желёз, лимфо-гистиоцитарная инфильтрация, резкое полнокровие микроциркуляторного русла. В — *S. haemolyticus*: в стенке семенного бугорка и окружающей межлужочковой ткани простаты — реактивные изменения эпителия, фокальная лимфо-гистиоцитарная инфильтрация, участки дезинтеграции ткани, полнокровие микроциркуляторного русла. С — *P. niger*: эктазия желёз простаты, в окружающей межлужочковой ткани — диффузные инфильтраты, в прилегающих к семенному бугорку участках стенки уретры и ткани простаты определены фокусы десквамации уротелия, поверхностные эрозии и десквамация уротелия, отёк подслизистой оболочки, полнокровие подслизистого микроциркуляторного русла

Figure 4. Histological evaluation of changes in prostate tissues (hematoxylin-eosin, magn. x100), inoculated titer 10^3 CFU/ml, follow-up day 7. A — *E. coli*: foci of purulent-destructive changes in the prostate stroma, destratification of the interstitium, the most pronounced edema of the stroma of the prostate glands, destruction of the glands, lymphohistiocytic infiltration, a sharp plethora of the microvasculature. B — *S. haemolyticus*: in the wall of the seed tubercle and the surrounding interstitial prostate tissues — reactive changes in the epithelium, focal lymphohistiocytic infiltration, areas of tissue disintegration, plethora of the microvasculature. C — *P. niger*: ectasia of the prostate glands, diffuse infiltrates in the surrounding interstitial tissue, urothelial desquamation foci, superficial erosions and urothelial desquamation, submucosal membrane edema, and a wide range of submucosal microvessels were identified in areas of the urethral wall and prostate tissue adjacent to the seminal tubercle

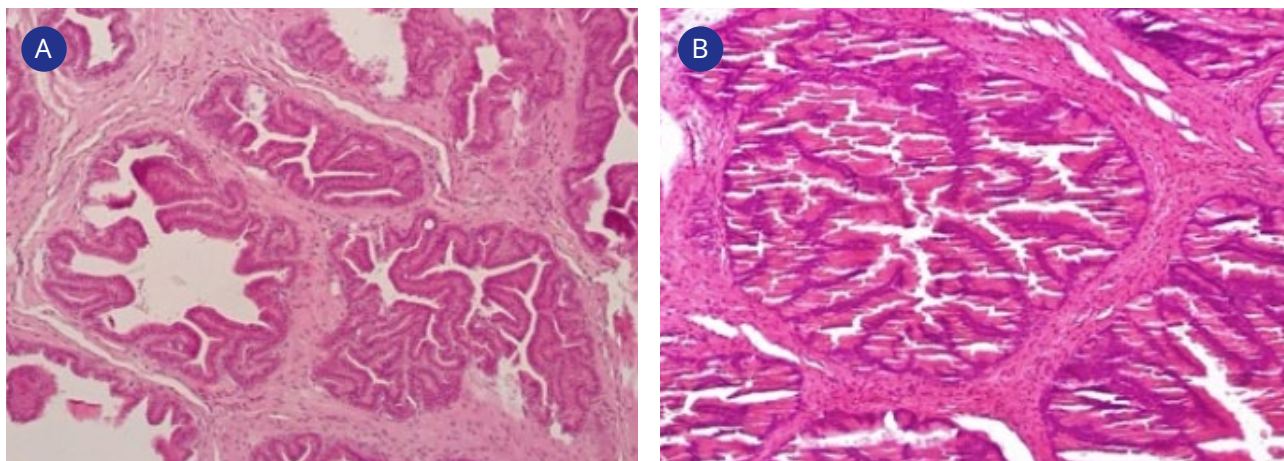


Рисунок 5. Гистологическая оценка изменений в ткани простаты (гематоксилин-эозин, ув. x100), инфицирование 10^2 КОЕ/мл, 7-е сут. наблюдения. А — *E. coli*: аденоматозная гиперплазия с формированием папиллярных структур, умеренно-выраженная лимфо-гистиоцитарная инфильтрация. В — *S. haemolyticus*: аденоматозная гиперплазия желёз с гиперсекрецией слизи, формирующие дольковые структуры; хроническое воспаление стромы с преобладанием лимфоцитов, отёк стромы

Figure 5. Histological evaluation of changes in prostate tissues (hematoxylin-eosin, magn. x100), inoculated titer 10^2 CFU/ml, follow-up day 7. A — *E. coli*: adenomatous hyperplasia with the formation of papillary structures, moderately pronounced lymphohistiocytic infiltration. B — *S. haemolyticus*: adenomatous hyperplasia of glands with mucus hypersecretion, forming lobular structures; chronic inflammation of the stroma with a predominance of lymphocytes, edema of the stroma

цией интерстициальной ткани (рис. 4B). В Г3 (*P. niger*) соответствующие воспалительные трансформации характеризовалась преобладанием эозинофильно-макрофагальной клеточной реакции на 1-е и 3-и сут., сменившейся на слабую нейтрофильно-лимфоцитарную на 7-е и 14-е сут., а также выраженной реакцией микрососудов и значительным отёком стромы, эктатическими изменениями простатических желёз с умеренной экссудацией и отложениями белковых масс в просветах, слабовыраженными диффузными некротическими изменениями эпителия желёз (рис. 4C).

Анализ данных гистологического исследования: инфицирование 2 IgKOE/мл. В Г1 (*E. coli*) при инокуляции на 7-е сут. после инфицирования определено наличие слабо выраженных островоспалительных изменений в тканях Пр в виде аденоматозноподобной гиперпластической трансформации ткани с формированием папиллярных структур

в железах, отёком стромы и участками её деструктуризации, умеренно-выраженной лимфо-гистиоцитарной инфильтрацией интерстиция (рис. 5A). В Г2 (*S. haemolyticus*) при инокуляции на 7-е сут. наблюдения в тканях Пр визуализированы признаки умеренной альтерации, выражающиеся в аденоматозной гиперплазии желёз с реактивной гиперсекрецией слизистого компонента, формирующей дольковые структуры; умеренном отёке стромы с наличием участков дезинтеграции, реактивным полнокровием сосудов микроциркуляторного русла, диффузной умеренной лимфоцитарной инфильтрацией межучточной ткани с формированием фокусных скоплений в участках ткани, граничащих с базальными отделами желёз (рис. 5B). В Г3 (*P. niger*) при инокуляции на 7-е сут. Наблюдения в тканях Пр отмечен незначительный отёк стромы с незначительной лимфо-гистиоцитарной инфильтрацией,

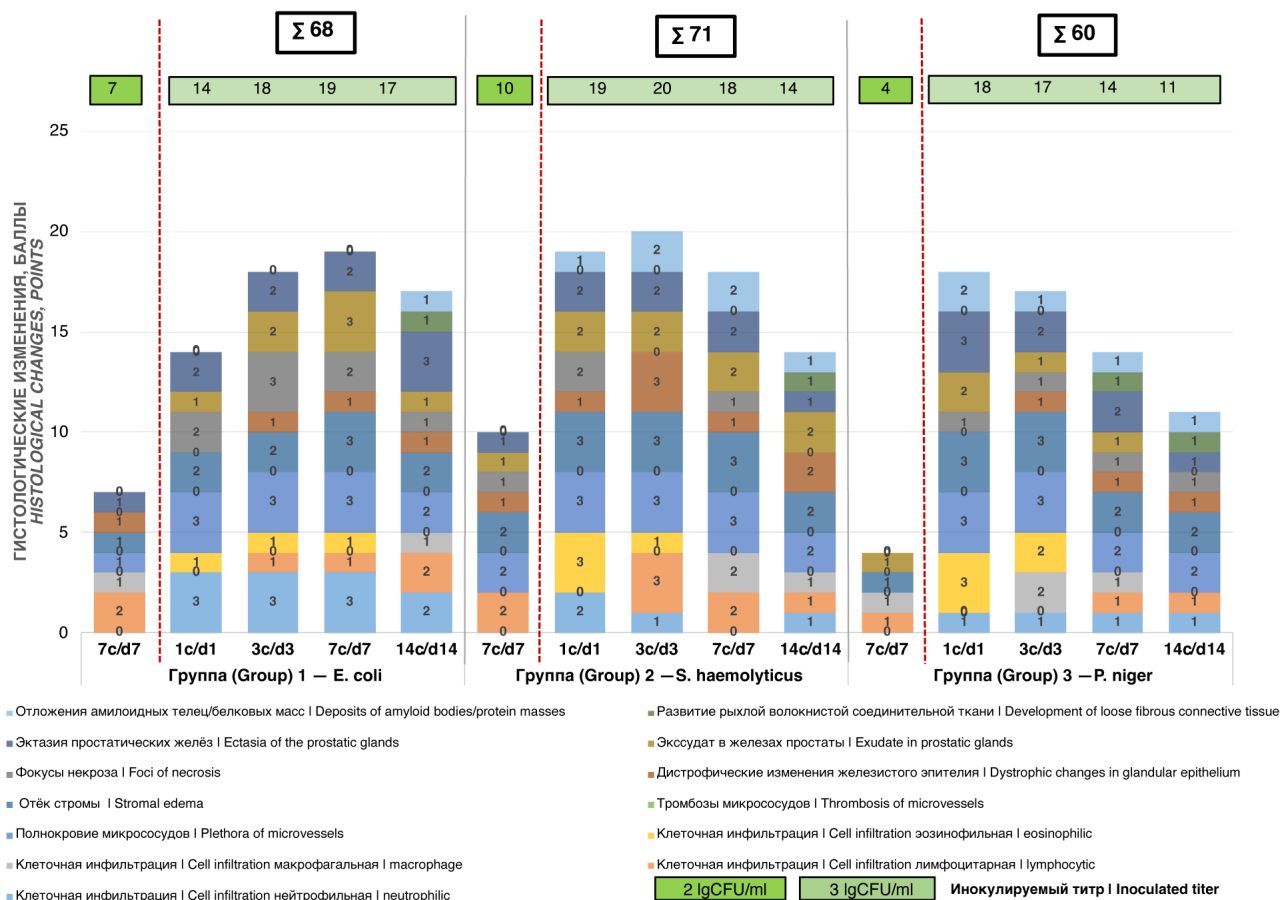


Рисунок 6. Стратифицированная балльная оценка выраженности патогистологических изменений в простате при инфицировании различными титрами уропатогенов на установленных сроках наблюдения

Figure 6. Stratified scoring of the severity of histopathological changes in the prostate in case of infection with various titers of uropathogens at the established follow-up periods

выраженных реактивных изменений железистого компонента не выявлено.

В Г4 (контроль) воспалительные изменения в ткани Пр не зафиксированы.

Морфометрическая оценка воспалительных изменений и сопоставительная характеристика с показателями культурального исследования. На основании данных гистологического исследования совокупные изменения в Пр были номинированы в баллы, характеризующие выраженность патоморфологической трансформации тканей, и посуточно стратифицированы с группировкой по инфицирующему агенту (рис. 6).

После инокуляции тестового титра 3 IgKOE/мл в Г1 (*E. Coli*) и Г2 (*S. Haemolyticus*) суммарная оценка изменений (Σ 68 б. и Σ 71 б., соответственно) продемонстрировала сопоставимую степень выраженности патоморфологических трансформаций тканей, зафиксированную в течение всех периодов наблюдения. В Г3 (*P. Niger*) выраженность совокупных патологических трансформаций тканей была определена на относительно (Σ 60 б.) меньшем уровне. Следует отметить, что выраженность воспаления на 1-е сут. наблюдения в Г2 (*S. haemolyticus*) и Г3 (*P. niger*) была сопоставима (19 б. и 18 б., соответственно) и более значима, чем в Г1 (*E. coli*), где отмечались, в основном, инфильтративно-отёчные изменения тканей (14 б.). В свою очередь, при межгрупповом сравнении установлено, что максимально значительные альтеративные изменения тканей отмечены на 3-и сут. (20 б.) в Г2 (*S. haemolyticus*), а минимальные — на 14-е сут. (11 б.) в Г3 (*P. niger*). Оценка тенденций развития воспалительных изменений в ткани Пр показала наличие различий в динамике формирования данных патологических трансформаций на установленных сроках наблюдения при инфицировании различными уропатогенами (рис. 3В). Так, во всех группах при инокуляции тестового титра 3 IgKOE/мл значительный активный воспалительный процесс в тканях Пр был зафиксирован уже с 1-х сут. наблюдения. Пиковые изменения в экспериментальных группах не были тождественны: в Г1 (*E. coli*) максимальная выраженность патологических трансформаций определена на 7-е сут., в Г2 (*S. haemolyticus*) — на 3-и сут. и в Г3 (*P. niger*) — на 1-е сут. К 14-м сут. наблюдения во всех группах отмечена тенденция к разрешению островоспалительных

изменений, которые номинально выражались в снижении до минимального уровня активности (относительно 1-х сут. наблюдения) в Г2 (*S. haemolyticus*) и Г3 (*P. niger*), и эпиминимального — в Г1 (*E. coli*) и появлению участков пролиферативной трансформации воспаления (формирование фокусов разрастания рыхлой волокнистой соединительной ткани). Сопоставление графических тенденций, отражающих динамические вариации медианных величин обсеменённости и номинальных показателей гистологических изменений (рис. 3А, 3В) на различных сроках наблюдения, определило наличие полной синхронизации в нарастании / снижении обоих трендов только в Г1 (*E. coli*).

После инокуляции тестового титра 2 IgKOE/мл на 7-е сут. наблюдения в номинальных величинах (рис. 6) выраженность воспалительных изменений была наиболее значима (10 б.) в Г2 (*S. haemolyticus*) и минимальна (4 б.) — в Г3 (*P. niger*), несмотря на тот факт, что разница в показателях обсеменённости на данном сроке между данными случаями была не значима для тестируемых уропатогенов (табл. 2).

Обсуждение

В результате экспериментальной серии исследований нам удалось доказать обсеменённость простаты ЛЖ при инфицировании тестовыми титрами 2 и 3 IgKOE/мл различных уропатогенов, позволяющую провести валидную оценку микробной нагрузки и гистологических изменений в тканях простаты. При сопоставительном анализе результатов установлено следующее:

1. При инфицировании 3 IgKOE/мл во всех случаях выявлено повышение обсеменённости по отношению к стартовому инокулирующему титру (кроме случая *P. niger* на 14-е сут. наблюдения). Также во всех случаях определено наличие островоспалительных изменений в тканях Пр, которые имели тенденцию к разрешению на 14-е сут. наблюдения. Наиболее выраженные и сопоставимые по тяжести изменения были зафиксированы в Г1 (*E. coli*) и Г2 (*S. haemolyticus*), соответствовавшие и более высоким совокупным медианным показателям обсеменённости в данных группах в течение всего периода наблюдения, по отношению к Г3 (*P. niger*), где выраженность изменений наряду с медианной микробной нагрузкой были отмечены на более низком уровне. Графические тренды,

отражающие изменения посуточных медианных показателей обсеменённости и выраженности воспалительных трансформаций тканей Пр, показали взаимозависимость только в Г1 (*E. coli*), но следует отметить, что в Г3 (*P. niger*) рассинхронизация трендов отмечена только на 7-е сут.: номинальная оценка выраженности патологических изменений отражает снижение воспаления, но показатели микробной нагрузки остаются на стационарном уровне по отношению к 3-м сут. В Г2 (*S. haemolyticus*) синхронизация обеих тенденций отмечена с 1-х по 7-е сут., однако выраженность воспалительных изменений продолжает снижаться к 14-м сут. в противовес увеличению микробной нагрузки на данном сроке по отношению к 7-м сут. В схожем исследовании при оценке simultанности изменений показателей микробной нагрузки и воспалительных изменений в тканях Пр при инокуляции *E. coli* возрастающим титром 3, 5, 7 IgKOE/мл была установлена схожая тенденция. В случаях инфицирования 5 и 7 IgKOE/мл обсеменённость не соответствовала тяжести патоморфологических трансформаций в тканях, при этом наиболее значимое воспаление было отмечено при инокуляции 5 IgKOE/мл при промежуточных показателях обсеменённости. В группах, инфицированных 3 и 7 IgKOE/мл, воспалительные изменения были ответственны, несмотря на двухкратное преобладание медианной микробной нагрузки Пр при инфицировании титром 3 IgKOE/мл [12]. Следует подчеркнуть, что пиковые медианные показатели обсеменённости Пр в каждой из групп соответствовали наиболее значимым воспалительным изменениям: в Г1 (*E. coli*) — на 7-е сут., Г2 (*S. haemolyticus*) — на 3-и сут., и Г3 (*P. niger*) — на 1-е сут. Вместе с тем в вышеупомянутом исследовании в группах инокуляции 5 и 7 IgKOE/мл *E. coli* максимальная выраженность воспаления не соответствовала максимальным показателям микробной нагрузки, более того, в группе 5 IgKOE/мл *E. coli* наиболее высокие номинальные показатели морфометрии парадоксально соответствовали минимальной в данной группе величине обсеменённости.

2. При инфицировании 2 IgKOE/мл во всех тестируемых группах на 7-е сут. наблюдения определено накопление бактериальной массы в ткани Пр с наиболее значимыми показателями в Г2 (*S. haemolyticus*) и наименее — в Г3 (*P. niger*). Также, во всех

группах зафиксирован определённый подъём медианных показателей обсеменённости ткани, наиболее существенный — в Г2 (*S. haemolyticus*), по отношению к тестовой инфицирующей концентрации. Тем не менее, прослежены определённая тенденция и патологическая трансформация тканей, которые также оказались более интенсивными в Г2 (*S. haemolyticus*) по отношению к Г1 (*E. coli*). Это выражалось в наличии умеренной гиперсекреторной активности glandулярного эпителия желёз Пр и полнокровия сосудов микроциркуляторного русла, а также отёком стромы и лимфоцитарной инфильтрацией. В свою очередь, в Г3 (*P. niger*), кроме умеренного отёка стромы, не выявлено значимых изменений, а с учётом незначительности клеточной инфильтрации нет оснований характеризовать её, как воспалительную. Сопоставление с данными морфометрии, установленными после инокуляции титра 3 IgKOE/мл на 7-е сут. наблюдения, выявило значительное преобладание воспалительных изменений в случаях инфицирования данным тестовым титром по отношению к инфицированию титром 2 IgKOE/мл, особенно выраженное в Г1 (*E. coli*), где разница между номинальными значениями была наиболее существенна (19 б. для 3 IgKOE/мл vs 7 б. для 2 IgKOE/мл). Таким образом, патоморфологические изменения, зафиксированные в группах, оказались не сопоставимы с тяжестью патологических трансформаций, определённых при инфицировании более высоким титром уропатогенов, несмотря на преобладание медианных показателей микробной нагрузки (хотя и недостоверное) на 7-е сут. в Г2 (*S. haemolyticus*) и Г3 (*P. niger*) в случаях инфицирования титром 2 IgKOE/мл по отношению к титру 3 IgKOE/мл. Следует отметить, что в исследовании по экспериментальному моделированию острого обструктивного пиелонефрита как каузативный уропатоген *E. coli*, так и дебатанты из кластеров KoHC (*S. haemolyticus*) и анаэробов (*Eubacterium spp.*) в субпатогенном титре 2 IgKOE/мл вызвали значительные инфильтрационно-некротические воспалительные изменения в почечной паренхиме и лоханке уже с 1-х сут., достигающие максимальной степени выраженности на 5-е сут. наблюдения [7]. Вероятно, данная тяжесть воспаления может быть ассоциирована с наличием полной обструкции, обуславливающей значительное увеличение вну-

трилоханочного давления и, как следствие, формирование рефлюкса инфицированной мочи (в которой происходит активное накопление патогена и соответствующее увеличение поражающей дозы) в ткани почки. В текущих наблюдениях схожих тотальных обструктивных изменений в простате, вызывающих острую задержку мочеиспускания, не зафиксировано, хотя при аутопсиях у ЛЖ были определены признаки хронической неполной ретенции мочи.

Непосредственно при оценке степени выраженности патоморфологических изменений обращает на себя внимание несколько особенностей развития воспалительного процесса. В Г2 (*S. haemolyticus*) и Г3 (*P. niger*) при инфицировании 3 IgKOE/мл на ранних сроках наблюдения (1-е и 3-и сут.) выявлена значительная эозинофильная инфильтрация, которая также была отмечена в Г1 (*E. coli*), но в значительно меньшей степени. Эозинофилы за счёт продукции цитотоксических белков являются мощными индукторами функциональных нарушений в зоне воспаления, а также способствуют хемотаксису Т-клеточного звена, что способствует формированию лимфоцитарно-макрофагальных крупных скоплений, прилежащих к альвеолярным структурам. В целом, данные изменения можно расценивать как визуальные проявления реакции гиперчувствительности (types II/IV) [13]. Наряду с этим в Г3 (*P. niger*) уже на 7-е сут. отмечено формирование фокусов разрастания рыхлой волокнистой соединительной ткани, свидетельствующих о конверсии активного воспалительного процесса в стадию разрешения. Данный характер изменений также может быть обусловлен гиперэозинофильной клеточной реакцией, так как некоторыми исследованиями подтверждено, что клеточные и стромальные клетки при их повреждении выделяют стимулирующие факторы, которые активируют продукцию эозинофилами трансформирующего фактора роста бета (*TGF-β*), фактора роста фибробластов (*FGF*), эпидермального фактора роста (*EGF*), сосудисто-эндотелиального фактора роста (*VEGF*) и других факторов, способствующих регенерации тканей [14, 15, 16]. Следует отметить, что группа японских исследователей выявила аналогичную эозинофильноклеточную инфильтрацию в биоптатах тканей после трансуретральной резекции Пр у пациента, страдающего эозинофильным грану-

лематозом с полиангиитом (*EGPA*) [17]. В свою очередь, значительно меньшее формирование фокусов некроза и очагов деструкции в Г2 (*S. haemolyticus*) и Г3 (*P. niger*) может быть обусловлено отсутствием воздействия мощных повреждающих факторов *E. coli* на ткани Пр, так и с меньшим эффектом «collateral damage» в связи с редуцированной нейтрофильной реакцией [18]. Во всех тестируемых группах на 1-е и 3-и сут. зафиксировано развитие значительного интерстициального отёка, связанного также с выраженными реактивными изменениями микрососудистого русла и увеличением проницаемости сосудов в воспалительных очагах, который был максимально выражен на 1-е сут. в Г3 (*P. niger*). Наряду с данными патологическими процессами в тканях можно выделить формирование в протоках и просветах glandулярного аппарата Пр белковых масс и амилоидных телец, верификация которых косвенно может свидетельствовать как о степени выраженности и быстроте нарастания интерстициального отёка в окружающих тканях, так и об общем уровне поражения различных тканевых анатомических структур, в совокупности приводящих к выраженной конгестии и нарушениями эвакуации содержимого простатических желёз с 1-х и 3-х сут. в Г2 (*S. haemolyticus*) и Г3 (*P. niger*).

Ограничения исследования. К ограничениям данного исследования можно отнести малый объём наблюдений в случае инфицирования 2 IgKOE/мл тестируемыми уропатогенами и отсутствие разработанной методики выполнения прижизненных биопсий ЛЖ, позволяющих оценивать динамику изменения обсеменённости и выраженности воспалительных изменений в тканях Пр у каждой особи, не прибегая к их эвтаназии.

Выводы

Синтезируя вышепредставленные данные можно выделить несколько следующих ключевых моментов:

1) *E. coli*, *S. haemolyticus* и *P. niger* в низком титре 10^3 КОЕ/мл вызывают развитие острого воспаления в простате с первых суток наблюдения. Выраженность патоморфологических изменений наиболее выражена и сопоставима при инфицировании *E. coli* и *S. haemolyticus*. Вместе с тем *P. niger* реализует максимальный альтерирующий потенциал с первых суток наблюдения, а *E. coli*, напротив, максимум изменений

демонстрирует с 7-х сут. наблюдения. Оценка динамики показателей обсеменённости и тяжести воспалительных изменений в тканях простаты выявила наличие полной синхронной взаимосвязи между ними на исследуемых сроках наблюдения только в случае инокуляции *E. coli*, а в случае инфицирования *P. niger*, *S. haemolyticus* — относительной, с рассинхронизацией на 7-е и 14-е сут. наблюдения, соответственно. Следует отдельно отметить, что воспалительный процесс имеет определенные различия при инфицировании различными уропатогенами. Несмотря на схожую тяжесть воспаления, индуцируемого *E. coli* и *S. haemolyticus*, характер и особенности течения воспалительного процесса является сопоставимыми у *S. haemolyticus* и *P. niger*.

2) Несмотря на относительное преобладание микробной нагрузки тканей простаты *S. haemolyticus* и *E. coli* над *P. niger* после инфицирования субпатогенного титра 10^2 КОЕ/мл, хотя и недостоверное, зафиксиро-

ваны различия в патогенном потенциале данного титра для тестируемых микроорганизмов. *S. haemolyticus* и *E. coli* на 7-е сут. наблюдения индуцируют слабовыраженное диффузное воспаление в простате, тем не менее относительно более интенсивное в случае инокуляции *S. haemolyticus*. В свою очередь, *P. niger* вызывает фокусные альтеративные изменения, которые затруднительно интерпретировать как островоспалительные на данном сроке наблюдения.

3) Сравнение тяжести изменений, выявленных на 7-е сут. наблюдения после инокуляции титрами 10^2 и 10^3 КОЕ/мл, показало, что инфицирующий титр 10^2 КОЕ/мл является несопоставимым по патогенному потенциалу с 10^3 КОЕ/мл и неспособным индуцировать формирование тяжёлых патологических трансформаций тканей простаты независимо от вида инфицирующего агента, несмотря на значительное накопление бактериальной массы к данному сроку наблюдения.

Литература / References

1. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyere F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, Pilatz A, Shubert S, Veeratterapillay R, Wagenlehner FME, Mezei T, Pradere B. *EAU Guidelines on Urological Infections*. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan, Italy (Online) 2021. ISBN 978-94-92671-16-5. EAU Guidelines Office, Arnhem, the Netherlands. URL: <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections/chapter/the-guideline>
2. Trinchieri A, Abdelrahman KM, Bhatti KH, Bello JO, Das K, Gatsev O, Gergova I, Magri V, Mourmouras N, Mourmouris P, Murdeshwar S, Perletti G, Saltirov I, Sissoko I, Stamatiou K, Buchholz N. Spectrum of causative pathogens and resistance rates to antibacterial agents in bacterial prostatitis. *Diagnostica (Basel)*. 2021;11(8):1333. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11081333>
3. Stamatiou K, Pierris N. Mounting resistance of uropathogens to antimicrobial agents: a retrospective study in patients with chronic bacterial prostatitis relapse. *Investig Clin Urol*. 2017;58(4):271-280. <https://doi.org/10.4111/icu.2017.58.4.271>
4. Kogan M, Naboka Y, Ferzauli A, Ibishev K, Gudima I, Ismailov R. Does the microbiota spectrum of prostate secretion affect the clinical status of patients with chronic bacterial prostatitis? *Int J Urol*. 2021;28(12):1254-1259. <https://doi.org/10.1111/iju.14685>
5. Коган М.И., Набока Ю.Л., Тодоров С.С., Исмаилов Р.С. Сравнительная оценка развития и течения воспалительного процесса в простате при трансуретральном инфицировании с использованием каузативного и дебатыруемых штаммов микроорганизмов в низких титрах. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2019;(3):40-48. Kogan M.I., Naboka Yu.L., Todorov S.S., Ismailov R.S. Comparative evaluation of the development and occurrence of the inflammatory process in the prostate under its transurethral infection using low counts of causative and debated microorganisms strains. *Experimental and clinical urology*. 2019;(3):40-48. (In Russ.) <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-3-40-48>
6. Набер К.Г., Сухорукова М.В. Микробиологические аспекты диагностики хронического простатита. *Клин микробиол антимикроб химиотер*. 2006; 8(1):4-17. Naber K.G., Sukhorukova M.V. Microbiological aspects of chronic prostatitis. *Klin microbiol antimicrobial chemother*. 2006; 8 (1): 4-17. (In Russ.) <https://cmac-journal.ru/publication/2006/1/cmacc-2006-t08-n1-p004/>
7. Беджанян С.К. Особенности развития и течения острого обструктивного пиелонефрита в связи с видом уропатогена и уровнем бактериурии. Автореферат дис...канд. мед. наук. Ростов-на-Дону; 2018. Bedzhanyan S.K. *Features of the development and course of acute obstructive pyelonephritis in connection with the type of uropathogen and the level of bacteriuria* [dissertation]. Rostov-on-Don; 2018. (In Russ.) http://dissovet.rostgmu.ru/wp-content/uploads/2018/12/автореф_Беджанян_сайт.pdf
8. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of Animals used for Scientific purposes. OJ L 2010;276: 33-79. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32010L0063>
9. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (ETS No.123). Appendix A «Guidelines for the maintenance and care of animals». Adopted: Strasbourg, 18.03.1986, entry in force: 01.01.1991.

- <https://rm.coe.int/CoERMPublicCommonSearchServices/DisplayDCTMContent?documentId=090000168007a67b>
10. Mahler M, Berard M, Feinstein R, Gallagher A, Illgen-Wilcke B, Pritchett-Corning K, Raspa M. FELASA recommendations for the health monitoring of mouse, rat, hamster, guinea pig and rabbit colonies in breeding and experimental units. *Lab Anim*. 2014;48(3):178-192. <https://doi.org/10.1177/0023677213516312>
 11. Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol*. 2010;8(6):e1000412. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000412>
 12. Исмаилов Р.С., Набока Ю.Л., Тодоров С.С., Коган М.И. Связаны ли между собой бактериологические и патоморфологические признаки бактериального простатита? (экспериментальное исследование). *Урология*. 2020; 6: 44-52.
Ismailov R.S., Naboka Yu.L., Todorov S.S., Kogan M.I. Are bacteriological and pathomorphological signs of bacterial prostatitis related between? (an experimental study). *Urologiia*. 2020;6:44-52. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/urology.2020.6.44-51>
 13. Rajan TV. The Gell-Coombs classification of hypersensitivity reactions: a re-interpretation. *Trends Immunol*. 2003;24(7):376-9. [https://doi.org/10.1016/s1471-4906\(03\)00142-x](https://doi.org/10.1016/s1471-4906(03)00142-x)
 14. Shi HZ. Eosinophils function as antigen-presenting cells. *J Leukoc Biol*. 2004;76(3):520-7. <https://doi.org/10.1189/jlb.0404228>
 15. Lin A, Loré K. Granulocytes: new members of the antigen-presenting cell family. *Front Immunol*. 2017;8:1781. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01781>
 16. Long H, Liao W, Wang L, Lu Q. A Player and Coordinator: The Versatile Roles of Eosinophils in the Immune System. *Transfus Med Hemother*. 2016;43(2):96-108. <https://doi.org/10.1159/000445215>
 17. Kiyokawa H, Koyama M, Kato H. Churg-Strauss syndrome presenting with eosinophilic prostatitis. *Int J Urol*. 2006;13(6):838-40. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2006.01419.x>
 18. Lüthje P, Brauner A. Virulence factors of uropathogenic *E. coli* and their interaction with the host. *Adv Microb Physiol*. 2014;65:337-72. <https://doi.org/10.1016/bs.ampbs.2014.08.006>

Сведения об авторах

Михаил Иосифович Коган — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ; заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
г. Ростов-на-Дону, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-1710-0169>
e-mail: dept_kogan@mail.ru

Руслан Самедович Исмаилов — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
г. Ростов-на-Дону, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-1958-9858>
e-mail: dr.ruslan.ismailov@gmail.com

Сергей Сергеевич Тодоров — доктор медицинских наук; профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; руководитель морфологического отдела Клиники ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
г. Ростов-на-Дону, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-8476-5606>
e-mail: sertodorov@gmail.com

Юлия Лазаревна Набока — доктор медицинских наук, профессор; заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
г. Ростов-на-Дону, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-0937-4573>
e-mail: nula33@mail.ru

Ирина Александровна Гудима — доктор медицинских наук, доцент; профессор кафедры микробиологии и вирусологии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
г. Ростов-на-Дону, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-0995-7848>
e-mail: naguirina22@gmail.com

Information about the authors

Mikhail I. Kogan — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof., Honored Scientist of the Russian Federation; Head, Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University Rostov-on-Don, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-1710-0169>
e-mail: dept_kogan@mail.ru

Ruslan S. Ismailov — M.D., Cand.Sc.(Med); Assist.Prof., Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University Rostov-on-Don, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-1958-9858>
e-mail: dr.ruslan.ismailov@gmail.com

Sergey S. Todorov — M.D., Dr.Sc.(Med); Prof., Dept. of Pathology, Rostov State Medical University; Head, Morphology Division, Rostov State Medical University Clinic Rostov-on-Don, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-8476-5606>
e-mail: sertodorov@gmail.com

Yulia L. Naboka — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof., Head, Dept. of Microbiology and Virology №1, Rostov State Medical University Rostov-on-Don, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-0937-4573>
e-mail: nula33@mail.ru

Anita D. Mezhidova — M.D., Ultrasound Practitioner, Rostov-on-Don Southern District Medical Center — Federal Medical and Biological Agency Rostov-on-Don, Russia
<https://orcid.org/0000-0003-0995-7848>
e-mail: naguirina22@gmail.com