

КРИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР Critical Review

Обзор
УДК 616.98
DOI: 10.14489/lcmp.2022.03.pp.018-026

ТЕНДЕНЦИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЦР В ОБСЛЕДОВАНИИ МУЖЧИН НА ИНФЕКЦИИ ПЕРЕДАЮЩИЕСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ

Д. Г. Почерников¹, Ж. Ю. Сапожкова^{2, 3}

¹ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, доцент, кафедра факультетской хирургии и урологии, Иваново, Россия, urologkmn@mail.ru

²Подольский диагностический центр, клиничко-диагностическая лаборатория, Подольск, Россия, icsschool.2019@gmail.com

³Международная Школа Цитологии и Медицинская Школа Инноваций, Москва, Россия

Большинство инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), не вызывает выраженного беспокойства у носителя, вследствие чего инфекция легко передается половому партнеру и может оставаться нераспознанной, имея серьезные последствия для мужского репродуктивного здоровья. В настоящее время наиболее быстрым и точным методом диагностики ИППП являются молекулярно-генетические исследования (МГИ) с обнаружением ДНК патогена. Результаты молекулярного теста не зависят от культуральных свойств и морфологических особенностей микроорганизма. Трендом современной лабораторной медицины для выявления генов, ассоциированных с антибиотико-резистентностью, становятся некультуральные методы, основанные на принципе мультиплексной полимеразно-цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ), что сокращает время идентификации возбудителей.

Ключевые слова: инфекции, передаваемые половым путем, ИППП, диагностика, молекулярно-генетические исследования, МГИ, полимеразно-цепная реакция в режиме реального времени, ПЦР-РВ, Андрофлор, антибиотико-резистентность, осадок эякулята, инфекции мужских добавочных половых желез.

Для цитирования: Почерников Д. Г., Сапожкова Ж. Ю. Тенденции использования ПЦР в обследовании мужчин на инфекции передающиеся половым путем // Лабораторная и клиническая медицина. Фармация. 2022. Т. 2, № 3. С. 18 – 26. DOI: 10.14489/lcmp.2022.03.pp.018-026

Review

PCR “CHECKUP” IN MALE IN THE SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS. TREND WATCHING

D. G. Pochernikov¹, Zh. Yu. Sapozhkova^{2, 3}

¹Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia

²Podolsk Diagnostic Center, Medical Lab, Podolsk, Moscow region, Russia

³International Cytology School & Innovatory Medical School, Moscow, Russia

Most sexually transmitted infections (STIs) do not cause significant problems in the carrier, as a result the infection is transmitted easily to a sexual partner and may remain unrecognized with serious consequences for male reproductive health. Currently, the rapidest and most accurate method of STIs diagnosis is a molecular genetic analyses (MGA) for detection of DNA pathogens. The results of MGA do not depend on the cultural properties and morphological characteristics of the microorganism. Non-cultural methods based on a multiplex polymerase chain reaction in real time (PCR-RT) are becoming as a trend in modern laboratory medicine for identifying genes associated with antibiotic resistance. This approach can reduce turnaround time (TAT) for the male health benefit in time.

Key words: sexually transmitted infections, STIs, checkup, molecular genetic analyses, MGA, polymerase chain reaction in real time, PCR-RT, Androflor, antibiotic resistance, semen sediment, MAGI, Male Accessory Gland Infections.

For citation: Pochernikov DG, Sapozhkova ZhYu. PCR "checkup" in male in the sexually transmitted infections. Trend watching. *Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy.* 2022;2(3):18-26. (In Russ). DOI: 10.14489/lcmp.2022.03.pp.018-026

Во всем мире в последние годы наблюдается значительный рост заболеваемости ИППП [1]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно во всем мире регистрируется более 340 миллионов случаев заболеваний ИППП, что характерно не только для развивающихся стран, но и для Европы [2], что, в первую очередь, связано с увеличением распространенности негенитальных контактов без контрацепции и ростом антибиотикорезистентности [3 – 7].

Одним из важнейших факторов высокой распространенности ИППП является раннее вступление в половые связи и частая смена половых партнеров у молодых людей [8, 9]. Социальные причины, такие как низкая культура населения, гомосексуализм, алкоголизм, наркомания, бедность, способствуют распространению и тормозят эффективную профилактику ИППП [1].

Большинство ИППП не вызывает выраженного беспокойства у носителя, вследствие чего инфекция легко передается половому партнеру и может оставаться нераспознанной, имея серьезные последствия для репродуктивного здоровья [10]. Такая ситуация вызывает озабоченность среди врачей, особенно урологов-андрологов. В настоящее время ключевым моментом является достоверная лабораторная диагностика условно-патогенных микроорганизмов (УПМ), которые вызывают бессимптомное или малосимптомное протекание инфекции, к примеру, *Mycoplasma spp.* и *Ureaplasma spp.* [11, 12]. Отсутствие своевременной и точной лабораторной диагностики ИППП может в большинстве случаев являться причиной ухудшения качества эякулята, появления антиспермальных антител (АСАТ), увеличения оксидативного стресса, апоптоза и фрагментации ДНК сперматозоидов [13 – 16].

Неэффективность антибактериальной терапии у многих пациентов с ИППП может быть связано с микст-инфекцией, которую порой сложно обнаружить микробиологическим методом в традиционном биоматериале – секрете предстательной железы (СПЖ) и уретральных соскобах (УС) [17, 18]. Такие УПМ, как *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*, являются наиболее частыми причинами

MAGI/Male Accessory Gland Infections (инфекции мужских добавочных половых желез) и нарушения мужской репродуктивной функции, так как в случае выявления этих микроорганизмов требуется принципиально иной спектр лекарственных препаратов [10, 19].

В клиниках, занимающихся ВРТ (вспомогательными репродуктивными технологиями), лабораторная диагностика у мужчин часто ограничивается только взятием УС, при этом ИППП могут выявляться только в эякуляте, к тому же в большинстве таких случаев отмечается бессимптомный характер течения инфекции, что негативно сказывается на результатах ВРТ [20].

Так, по данным недавнего метаанализа, пациенты с раком предстательной железы чаще были колонизированы *Mycoplasma spp.* или *Ureaplasma spp.* по сравнению с пациентами с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, что выявляет потенциальную связь между хронической инфекцией и раком простаты [21].

Эволюция развития методов диагностики претерпела за последние годы глобальные перемены. Так, в XX веке обследование начинали с мазков из уретры, окрашенных по Граму; впоследствии появились методы иммуноферментного анализа (ИФА), прямой иммунофлюоресценции (ПИФ); в последние годы стали использовать методы ПЦР, основанные на обнаружении ДНК и РНК микроорганизмов не только в УС и первой порции мочи, но и в эякуляте [18, 22, 23].

Действующие КР (клинические рекомендации) по урологии-андрологии, гинекологии и дерматовенерологии последних лет считают категорически недопустимым использовать для диагностики *Ureaplasma spp.* и *Mycoplasma hominis* методики ПИФ (прямой иммунофлюоресценции) и ИФА (иммуноферментного анализа) [24 – 26].

В настоящее время наиболее быстрым и точным методом диагностики ИППП как у мужчин, так и у женщин является молекулярное исследование с обнаружением ДНК патогена [1, 27, 28]. В рамках современной парадигмы лабораторной диагностики ИППП существенное значение имеет не только выявление патогенов, но и установление

относительных количеств (титров) микроорганизма, что особенно важно для УППМ [1, 11, 29].

В отличие от терапии абсолютно патогенных инфекций, таких как *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, требующей обязательного лечения обоих половых партнеров, при верификации УППМ, в частности *Mycoplasma* spp. и *Ureaplasma* spp., медикаментозная терапия неоднозначна. В таких случаях имеет место персонафицированный подход, основанный на степени выраженности клинических симптомов и количестве выявленного микроорганизма. Считают, что при отсутствии клинических проявлений инфекции и обнаружении *Mycoplasma* spp. и *Ureaplasma* spp. в концентрации менее 10^3 КОЕ(ГЭ)/мл(г) лечение не показано [24, 25, 29, 30]. В остальных случаях основанием для назначения антибактериальных препаратов служит только: 1) наличие клинических симптомов, когда *Mycoplasma* spp. и *Ureaplasma* spp. выявлена у обоих половых партнеров; 2) наличие в анамнезе невынашивания беременности и(или) бесплодия; 3) санация доноров спермы [11, 24, 29, 30] и(или) 4) наличие АСАТ [24, 31].

Сегодня технология МГИ, реализованного в ПЦР-РВ, лидирует в клинической практике [1, 29], так как позволяет определять не только присутствие целевой нуклеотидной последовательности ДНК или РНК микроорганизма в образце, но и измерять количество ее копий [32, 33]. Новые лабораторные тесты на основе ПЦР-РВ открывают широкие возможности для улучшения объективности диагностики и контроля лечения, особенно у пациентов с бесплодием [17, 34 – 39].

МГИ последнего поколения в диагностике ИППП у мужчин представлено тестом «Андрофлор» (ДНК-технологии, Россия), это отечественная разработка на основе ПЦР-РВ, не имеющая аналогов в мире. Цель применения «Андрофлор» – количественная оценка нарушения не только структуры микробиома в заявленном локусе мужчины, но и выявление ИППП [40]. Результативность «Андрофлор» не зависит от культуральных свойств и морфологических особенностей выявляемых микроорганизмов – тест позволяет с одинаковой эффективностью выявлять аэробные и анаэробные, трудно культивируемые и некультивируемые бактерии, вирусы, простейшие. Использование некультивационной технологии не требует сохранения жизнеспособности микробов и, как следствие, упрощает требования

к хранению и транспортировке биоматериала. Тест дает возможность определения широкого перечня клинически значимых патогенов, в том числе возбудителей ИППП, которые являются одной из причин нарушений репродуктивной функции у мужчин:

а) УППМ:

1) грамположительные факультативно-анаэробные микроорганизмы – *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Corynebacterium* spp.;

2) грамотрицательные факультативно-анаэробные микроорганизмы – *Haemophilus* spp., *Pseudomonas aeruginosa/Ralstonia* spp./*Burkholderia* spp.;

3) группа бактерий *Enterobacteriaceae/Enterococcus* spp.;

4) облигатно-анаэробные УППМ – *Gardnerella vaginalis*, *Eubacterium* spp., *Sneathia* spp./*Leptotrichia* spp./*Fusobacterium* spp., *Megasphaera* spp./*Veillonella* spp./*Dialister* spp., *Bacteroides* spp./*Porphyromonas* spp./*Prevotella* spp., *Anaerococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Atopobium cluster*;

5) микоплазмы – *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*;

б) грибы рода *Candida*;

б) абсолютные патогены: *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* [32, 40, 41].

Тест «Андрофлор» может быть назначен пациентам с наличием жалоб и(или) симптомов воспаления нижних и верхних отделов мочеполовой системы, а также для профилактического обследования в отсутствие активных жалоб. Показанием для выполнения теста являются острый и хронический уретрит, баланопостит, простатит, орхоэпидидимит. «Андрофлор» показывает хорошие результаты при обследовании пациентов, обратившихся с проблемой неэффективного антибактериального лечения или бесплодия. Выполнение теста возможно в различном материале: УС, смыве или отделяемом из уретры, СПЖ или эякуляте. Образцы мочи не всегда подходят для диагностики ИППП и оценки микробиоты методом ПЦР-РВ. В отсутствие острого воспаления в моче может содержаться недостаточное количество клеток, которые являются одним из маркеров адекватности биоматериала.

Важно помнить, что ПЦР-РВ – это прямой метод диагностики инфекций, поэтому материал нужно брать из локусов, наиболее приближенных к предполагаемому очагу воспаления. При уретрите, баланопостите необходимо брать УС как более

подходящий материал для диагностики перечисленных заболеваний. При подозрении на эпидидимит или простатит необходимо взять СПЖ или эякулят. В целях дифференциальной диагностики уретрита от простатита необходимо брать два образца – УС, СПЖ или эякулят. Биоматериал «эякулят» лучше подходит для checkup ИППП с асимптомным/малосимптомным течением, а также для мужчин, которых направил гинеколог в связи с обследованием женщины относительно невынашивания беременности, бесплодия или прегражденной подготовки для ВРТ.

К серьезным недостаткам получения образцов для анализа из традиционных локусов мужских добавочных половых желез (МДПЖ) относится инвазивное получение биоматериала. Так, к примеру, взятие СПЖ сопряжено с неприятными ощущениями, вызванными массажем предстательной железы. После взятия УС пациенты испытывают дискомфорт в течение суток и более. Для исключения неприятных ощущений, а также в целях улучшения качества диагностики ИППП сегодня все больше исследуется осадок эякулята, который показывает достоверные результаты как при исследовании «Андрофлор», так и при выявлении других патогенов методом ПЦР-РВ. В настоящее время осадок эякулята можно отнести к приоритетному биологическому образцу для понимания инфекционно-воспалительных причин репродуктивных нарушений, так как этот вид биоматериала представляет свободный от сперматозоидов концентрированный материал, обогащенный клеточным содержимым всех МДПЖ [39, 42]. Именно обогащенный образец биоматериала, каким и представляется осадок эякулята, дает возможность более точного выявления любого инфекционного патогена даже в малой концентрации [43 – 46]. Процесс неинвазивного получения эякулята в целях диагностики различными лабораторными методами, в том числе для ПЦР-РВ можно отнести к конкурентным преимуществам по сравнению с процессом взятия образцов СПЖ и УС/УО. Отмечено, что цельный эякулят значительно отличается по вязкости, гомогенности и уступает по выявляемости микроорганизмов, что может приводить к неравномерному распределению микробных клеток в объеме исследуемого биоматериала. К примеру, перед проведением

ПЦР-РВ для снижения вязкости образца необходимо дополнительно обрабатывать цельный эякулят средой с муколитиком [47], что ведет к потере диагностических находок, к повышению себестоимости теста и увеличению времени оборота теста (turnaround time/ТАТ) [39, 42]. Заранее подготовленный осадок эякулята – это очищенный от белковых примесей материал, что способствует заведомо полноценному протеканию ПЦР-РВ, исключая ингибирование ТАГ-полимеразы [48, 49]. Следует отметить, что также одной из возможных причин низкой конкордантности выявления ИППП при исследовании цельного эякулята являются особенности персистенции микроорганизмов в виде биопленок [35, 39].

С января 2022 года методики исследования осадка эякулята внедрены в практику международной Сети клинико-диагностических лабораторий «СИТИЛАБ» не только по всей территории РФ¹, но и в Республике Сербия².

Комплексное исследование осадка эякулята представлено ЦОЭ (цитологическим исследованием осадка эякулята) на цифровой сканирующей системе Vision System Ultimate (West Medica, Австрия), модулем Vision Cyto Sperm Sediment (Медика Продакт, Россия) и облачными сервисами Vision Suite/Pathoview (Медика Продакт, Россия)³, МГИ в формате ПЦР-РВ с тестом «Андрофлор» и скринингом вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска. Такой комплексный расширенный подход позволяет лечащим врачам получить полное представление о состоянии МДПЖ в короткий срок без дополнительных временных и финансовых затрат на ненужные диагностические процедуры.

Перспективным направлением в анализе антибиотикорезистентности выявленных патогенов представлен сегодня инновационным трендом – МГИ на основе ПЦР [50 – 53]. Такая возможность уже существует благодаря разработанному отечественному продукту «Набор реагентов для выявления генов резистентности к гликопептидным и бета-лактамам антибиотикам у бактерий методом ПЦР в режиме реального времени в двух вариантах исполнения: «БакРезиста GLA» и «БакРезиста GLA Van/Мес» (ДНК-технологии, Россия)⁴.

¹ https://citilab.ru/moskva/catalog/issledovanie_eyakulyata_123/kompleksnoe_issledovanie_osadka_eyakulyata_2_tsitologicheskoe_issledovanie_s_otlenkoj_kletochnogo_so/

² <https://citilab.rs>

³ <https://pathoview.ru/i/5a3b5e64-4ff5-4f4c-8693-0169ec51e55e>

⁴ https://labtech.kz/images/Instrukcia/books/bakrezista_114-2.pdf

Выявление антибиотикорезистентности фенотипическими (традиционными) методами (диффузионный метод/диско-диффузионный метод), методом серийных разведений в агаре, в бульоне, комбинированный Е-тест сопряжены со значительными методическими трудностями. В соответствии с МУК 4.2.1890–04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» при использовании фенотипических методов следует строго соблюдать следующие требования: использовать субстанции антибиотиков с известным уровнем активности, соблюдать режимы хранения, тщательно выполнять контроль качества питательных сред. В связи с этим МГИ антибиотикорезистентности могут быть использованы в качестве метода выбора, особенно в следующих ситуациях: исследования вспышек острых и хронических инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи; верификация результатов фенотипических методов внутривидового типирования (антибиотикорезистентности), направленного на выявление госпитальных штаммов; при слежении за циркуляцией международных эпидемических клонов в пределах территориальных единиц, субъектов РФ и на национальном уровне. МГИ направлены на выявление генов, ассоциированных с резистентностью, и характеризуются высокой чувствительностью, скоростью получения результатов, стандартизованностью и технологичностью исследования [50, 53].

Важно, что они не требуют манипуляций с живыми бактериальными культурами, что способствует предотвращению распространения и циркуляции микроорганизмов внутри лечебно-диагностических и лабораторных учреждений.

Быстрая диагностика любой инфекции, в том числе ИППП, является важным фактором, влияющим на исход заболевания. В настоящее время для сокращения времени идентификации возбудителей все большее распространение получают некультуральные методы, основанные на принципе мультиплексной ПЦР-РВ, которые должны найти широкое применение в клинических условиях благодаря сочетанию достоинств множественности, универсальности, простоты и доступности.

Список литературы

1. Workowski K.A., Bachmann L.H., Chan P.A., et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines // MMWR Recomm Rep. 2021. Vol. 70, N 4. P. 1-187.
2. Fuchs W., Brockmeyer N.H. Sexually transmitted infections // J Dtsch Dermatol Ges. 2014. Vol. 12, N 6. P. 451-463.
3. Buder S., Schöfer H., Meyer T., et al. Bacterial sexually transmitted infections // J Dtsch Dermatol Ges. 2019. Vol. 17, N 3. P. 287-315.
4. Rawre J., Agrawal S., Dhawan B. Sexually transmitted infections: Need for extragenital screening // Indian J Med Microbiol. 2018. Vol. 36, N 1. P. 1-7.
5. Lo F.W.Y., Kong F.Y.S., Hocking J.S. Treatment efficacy for rectal Neisseria gonorrhoeae: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // J Antimicrob Chemother. 2021. Vol. 76, N 12. P. 3111-3124.
6. Surial B., Essig M., Furrer H. Sexuell übertragbare anorektale Infektionen. Sexually transmitted anorectal infections // Ther Umsch. 2021. Vol. 78, N 9. P. 540-546. (In German).
7. Peuchant O., Lhomme E., Krêt M., and the Chlazidoxy study group. Randomized, open-label, multicenter study of azithromycin compared with doxycycline for treating anorectal Chlamydia trachomatis infection concomitant to a vaginal infection (CHLAZIDOXY study) // Medicine. Baltimore, 2019. Vol. 98, N 7. P. e14572.
8. Fisher M. Foreword: Update on sexually transmitted infections (STIs) in adolescents // Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2020. Vol. 50, N 7. P. 100833.
9. Shannon C.L., Klausner J.D. The growing epidemic of sexually transmitted infections in adolescents: a neglected population // Curr Opin Pediatr. 2018. Vol. 30, N 1. P. 137-143.
10. Lundy S.D., Vij S.C., Rezk A.H., et al. Ramasamy R. The microbiome of the infertile male // Curr Opin Urol. 2020. Vol. 30, N 3. P. 355-362.
11. Huang C., Zhu H.L., Xu K.R., et al. Mycoplasma and ureaplasma infection and male infertility: a systematic review and meta-analysis // Andrology. 2015. Vol. 3, N 5. P. 809-816.
12. Farsimadan M., Motamedifar M. Bacterial infection of the male reproductive system causing infertility // J Reprod Immunol. 2020. Vol. 142. P. 103183.
13. Божедомов В.А., Николаева М.А., Спориш Е.А., и др. Этиопатогенез аутоиммунных реакций против сперматозоидов // Андрология и генитальная хирургия. 2012. Т. 13, № 4. С. 45-53.
14. Itoh M. Testicular autoimmunity a cause of male infertility // Springer Japan. 2017. 232 p.
15. Schuppe H.C., Pilatz A., Hossain H., et al. Urogenital infection as a risk factor for male infertility // Dtsch. Arztebl. Int. 2017. Vol. 114, N 19. P. 339-346.
16. Studies on Mens Health and Fertility / A. Agarwal, R.J. Aitken, J.G. Alvarez, eds. HumanPress, LLC, 2012. P. 671.
17. Почерников Д.Г., Витвицкая Ю.Г., Болдырева М.Н., и др. Информативность биоматериала для исследования микробиоты урогенитального тракта мужчин методом ПЦР-РВ (пилотное исследование) // Экспериментальная и клиническая урология. 2019. № 2. С. 128-132.
18. Zhou Y.H., Ma H.X., Yang Y., et al. Prevalence and antimicrobial resistance of Ureaplasma spp. and Mycoplasma hominis isolated from semen samples of infertile men in Shanghai, China from 2011 to 2016 // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2018. Vol. 37, N 4. P. 729-734.

19. Yasynetskyi M., Banyra O., Nikitin O., et al. Mixed Sexually Transmitted Infections in Infertile Couples: Empirical Treatment and Influence on Semen Quality // *Recent Adv Antiinfect Drug Discov.* 2021. Vol. 16, N 3. P. 227-236.
20. Ricci S., De Giorgi S., Lazzeri E., et al. Impact of asymptomatic genital tract infections on in vitro fertilization (IVF) outcome // *PLoS One.* 2018. Vol. 13, N 11. P. e0207684.
21. Tantengco O.A.G., Aquino I.M.C., de Castro Silva M., et al. Association of mycoplasma with prostate cancer: A systematic review and meta-analysis // *Cancer Epidemiol.* 2021. Vol. 75. P. 102021.
22. DU Q., Hong K., Pan B.C. Comparison of two methods for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Ureaplasma urealyticum* in male reproductive tract // *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2021. Vol. 53, N 4. P. 785-788. (In Chinese).
23. Qing L., Song Q.X., Feng J.L., et al. Prevalence of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* infections using a novel isothermal simultaneous RNA amplification testing method in infertile males // *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2017. Vol. 16, N 1. P. 45.
24. Щеплев П.А., ред. Андрология для урологов. Клинические рекомендации. 2-е изд., испр. и доп. М.: Медконгресс; 2021.
25. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова Л.А. Федеральные клинические рекомендации. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. М., 2020. 110 с.
26. Рахматулина М.Р., Соколовский Е.В., Малова И.О., и др. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных урогенитальными заболеваниями, вызванными *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Российское общество акушеров гинекологов. М., 2015. 13 с.
27. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. 2-е изд., испр. и доп. М.: 2019. 56 с.
28. Щеплева П.А., ред. Андрология для урологов. Ургентная андрология. Клинические рекомендации. М.: Медконгресс; 2021. 268 с.
29. Salonia A., Bettocchi C., Carvalho J., et al. Guidelines on sexual and reproductive health // *European Association of Urology.* 2021.
30. Яковлев С.В., Рафальский В.В., Сидоренко С.В., и др. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации. М.: Пре100Принт; 2016.
31. Божедомов В.А., Сухих Г.Т. Иммунное мужское бесплодие: учеб. пособие. М.: Е-ното; 2018. 80 с.
32. Рахматулина М.Р., Галкина И.С. Диагностика инфекционной урогенитальной патологии методом количественной ПЦР // *Вестник РГМУ.* 2019. № 6. С. 114-118.
33. Рахматулина М.Р., Болдырева М.Н., Липова Е.В., и др. Оценка микробиоты соскоба уретры у мужчин с инфекциями, передаваемыми половым путем // *Урология.* 2019. № 6. С. 31-37.
34. Баранова Е.Е., Батенева Е.И., Галкина И.С., и др. ПЦР в реальном времени: новые возможности технологии в решении репродуктивных проблем: учеб. пособие. М.: ДНК-Технология; 2013. 63 с.
35. Почерников Д.Г., Гетьман В.В., Постовойтенко Н.Т., и др. Сравнительный анализ частоты выявления микроорганизмов в секрете предстательной железы и эякуляте по данным полимеразной цепной реакции в реальном времени у пациентов с хроническим простатитом IV категории // *Андрология и генитальная хирургия.* 2020. Т. 21, № 1. С. 42-48.
36. Ворошилина Е.С., Зорников Д.Л., Иванов А.В., и др. Микробиота эякулята: кластерный анализ результатов, полученных при исследовании методом ПЦР-РВ // *Вестник РГМУ.* 2020. № 5. С. 66-73.
37. Почерников Д.Г., Постовойтенко Н.Т., Гетьман В.В., и др. Диагностическая значимость выявления *Lactobacillus spp.* в эякуляте // *Вестник РГМУ.* 2020. № 3. С. 42-48.
38. Ворошилина Е.С., Зорников Д.Л., Иванов А.В., и др. Микробиота эякулята у пациентов с нормозооспермией по результатам исследования методом ПЦР в реальном времени // *Вестник РГМУ.* 2021. № 5. С. 57-65.
39. Сапожкова Ж.Ю., Милованова Г.А., Почерников Д.Г., и др. Диагностические возможности исследования осадка эякулята с помощью амплификации нуклеиновых кислот методом полимеразно-цепной реакции в режиме реального времени и микробиологического исследования при поиске причин нарушения мужской репродуктивной функции // *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2022. Т. 44, № 2. С. 62-71.
40. Зорина В.В. Основы полимеразной цепной реакции (ПЦР): методическое пособие. М.: ООО «ДНК Технологии»; 2019. 150 с.
41. Болдырева М.Н., Галкина И.С. Андрофлор® – новый метод диагностики заболеваний урогенитального тракта мужчин // *Медицинский алфавит.* 2016. Т. 3, № 282. С. 40-41.
42. Sapozhkova Z., Kasoyan K., Kovalchuk E., Shabalova I. Sperm Sediment Cytology: A New Technique for Diagnosing Occult Urologic Infections // *Acta Cytologica.* 2017. Vol. 61, N 3. P. 247-251.
43. Sapozhkova Z.Y., Pochernikov D.G., Galkina I.S. Infectious and non-infectious findings in infertile men with asymptomatic chronic prostatitis: sperm sediment cytology vs DNA screening // *Acta Cytologica.* 2019. Vol. 63, suppl 1. P. 89.
44. Сапожкова Ж.Ю., Почерников Д.Г., Галкина И.С. Роль цитологии осадка эякулята и ПЦР-диагностики в поиске возможной причины мужского бесплодия и ранней онкопатологии // *Акушерство и гинекология.* 2019. № 4. Приложение. С. 75-76.
45. Сапожкова Ж.Ю., Милованова Г.А., Пацап О.И. Лабораторная диагностика мужского бесплодия. Маркеры. Часть I // *Лабораторная и клиническая медицина. Фармация.* 2021. Т. 1, № 1. С. 57-68.
46. Сапожкова Ж.Ю., Милованова Г.А., Пацап О.И. Лабораторная диагностика мужского бесплодия. Маркеры и методы. Часть II // *Лабораторная и клиническая медицина. Фармация.* 2021. Т. 1, № 2. С. 65-79.

47. Jarvi K., Lacroix J.M., Jain A., et al. Polymerase chain reaction-based detection of bacteria in semen // *Fertil Steril*. 1996. Vol. 66, N 3. P. 463-467.

48. Bhadra S., Maranhao A.C., Paik I., et al. One-Enzyme Reverse Transcription qPCR Using Taq DNA Polymerase // *Biochemistry*. 2020. Vol. 59, N 49. P. 4638-4645.

49. Huang Q., Chen D., Du C., et al. Highly multiplex PCR assays by coupling the 5'-flap endonuclease activity of Taq DNA polymerase and molecular beacon reporters // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022. Vol. 119, N 9. P.e2110672119.

50. McArthur A.G., Wright G.D. Bioinformatics of antimicrobial resistance in the age of molecular epidemiology // *Curr Opin Microbiol*. 2015. Vol. 27. P. 45-50.

51. Tsang K., Speicher D., McArthur A., Pathogen Taxonomy Updates at the Comprehensive Antibiotic Resistance Database: Implications for Molecular Epidemiology. Preprints. 2019.

52. Fiore M.A., Raisman J.C., Wong N.H., et al. Exploration of the Neisseria Resistome Reveals Resistance Mechanisms in Commensals That May Be Acquired by N. gonorrhoeae through Horizontal Gene Transfer // *Antibiotics (Basel)*. 2020. Vol. 9, N 10. P. 656.

53. Alcock B.P., et al. CARD 2020: antibiotic resistome surveillance with the comprehensive antibiotic resistance database // *Nucleic Acids Res*. 2020. Vol. 48, N D1. P. D517-D525.

References

1. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(4):1-187. Published 2021 Jul 23. DOI: 10.15585/mmwr.r7004a1

2. Fuchs W, Brockmeyer NH. Sexually transmitted infections. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014;12(6):451-63. DOI: 10.1111/ddg.12310

3. Buder S, Schöfer H, Meyer T, et al. Bacterial sexually transmitted infections. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019;17(3):287-315. DOI: 10.1111/ddg.13804

4. Rawre J, Agrawal S, Dhawan B. Sexually transmitted infections: Need for extragenital screening. *Indian J Med Microbiol*. 2018;36(1):1-7. DOI: 10.4103/ijmm.IJMM_18_46

5. Lo FWY, Kong FYS, Hocking JS. Treatment efficacy for rectal Neisseria gonorrhoeae: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(12):3111-24. DOI: 10.1093/jac/dkab315

6. Surial B, Essig M, Furrer H. Sexuell übertragbare anorektale Infektionen. Sexually transmitted anorectal infections. *Ther Umsch*. 2021;78(9):540-6. German. DOI: 10.1024/0040-5930/a001308

7. Peuchant O, Lhomme E, Krêt M, Ghezoul B, Rousillon C, Bébéar C, Perry F, de Barbeyrac B; and the Chlazidoxy study group. Randomized, open-label, multicenter study of azithromycin compared with doxycycline for treating anorectal Chlamydia trachomatis infection concomitant to a vaginal infection (CHLAZIDOXY study). *Medicine (Baltimore)*. 2019 Feb;98(7):e14572. DOI: 10.1097/MD.00000000000014572

8. Fisher M. Foreword: Update on sexually transmitted infections (STIs) in adolescents. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2020 Jul;50(7):100833. DOI: 10.1016/j.cpped.2020.100833

9. Shannon CL, Klausner JD. The growing epidemic of sexually transmitted infections in adolescents: a neglected population. *Curr Opin Pediatr*. 2018 Feb;30(1):137-43. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000578

10. Lundy SD, Vij SC, Rezk AH, et al. The microbiome of the infertile male. *Curr Opin Urol*. 2020 May;30(3):355-62. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000742

11. Huang C, Zhu HL, Xu KR, et al. Mycoplasma and ureaplasma infection and male infertility: a systematic review and meta-analysis. *Andrology*. 2015 Sep;3(5):809-16. DOI: 10.1111/andr.12078

12. Farsimadan M, Motamedifar M. Bacterial infection of the male reproductive system causing infertility. *J Reprod Immunol*. 2020 Nov;142:103183. DOI: 10.1016/j.jri.2020.103183

13. Bozhedomov VA, Nikolayeva MA, Sporish EA, Rokhlikov IM, Lipatova NA, Ushakova IV, Loginova NS, Sukhikh GT. Etiopathogenesis of autoimmune responses against sperm. *Andrology and Genital Surgery*. 2012;13(4):45-53. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2012-4-45-53>

14. Itoh M. Testicular autoimmunity a cause of male infertility. *Springer Japan*, 2017:232. DOI: 10.1007/978-4-431-54460-9

15. Schuppe HC, Pilatz A, Hossain H, et al. Urogenital infection as a risk factor for male infertility // *Dtsch. Arztebl. Int*. 2017;114(19):339-46. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0339

16. Studies on Mens Health and Fertility / A Agarwal, RJ Aitken, JG Alvarez, eds. HumanPress, LLC, 2012. P. 671. DOI: 10.1007/978-1-61779-776-7

17. Pochernnikov DG, Vitvichkaya YuG, Boldyreva MN, Galkina IS. The information content of biological material for the study of the urogenital tract in men by real-time PCR (pilot trail). *Experimental and clinical urology*. 2019; 2: 128-133 DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-128-132

18. Zhou YH, Ma HX, Yang Y, Gu WM. Prevalence and antimicrobial resistance of Ureaplasma spp. and Mycoplasma hominis isolated from semen samples of infertile men in Shanghai, China from 2011 to 2016. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018 Apr;37(4):729-34. DOI: 10.1007/s10096-017-3167-5

19. Yasynetskyi M, Banyra O, Nikitin O, et al. Mixed Sexually Transmitted Infections in Infertile Couples: Empirical Treatment and Influence on Semen Quality. *Recent Adv Antiinfect Drug Discov*. 2021;16(3):227-36. DOI: 10.2174/2772434416666211129105145

20. 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. Published 2018 Nov 16. DOI: 10.1371/journal.pone.0207684

21. Tantengco OAG, Aquino IMC, de Castro Silva M, et al. Association of mycoplasma with prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. 2021 Dec;75:102021. DOI: 10.1016/j.canep.2021.102021

22. DU Q, Hong K, Pan BC. Comparison of two methods for detection of Chlamydia trachomatis and Ureaplasma urealyticum in male reproductive tract. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2021 Aug 18;53(4):785-8. Chinese. DOI: 10.19723/j.issn.1671-167X.2021.04.027
23. Qing L, Song QX, Feng JL, et al. Prevalence of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Mycoplasma genitalium and Ureaplasma urealyticum infections using a novel isothermal simultaneous RNA amplification testing method in infertile males. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2017 Jun 24;16(1):45. DOI: 10.1186/s12941-017-0220-2
24. Shheplev PA, red. *Andrologija dlja urologov. Klinicheskie rekomendacii*. 2-e izd., ispr. i dop. M.: Medkongress; 2021. (In Russ).
25. Perepanova TS, Kozlov RS, Rudnov VA, Sinjakova LA. Federal'nye klinicheskie rekomendacii. Antimikrobnaja terapija i profilaktika infekcij pochek, mochevyvodjashhih putej i muzhskih polovih organov. M., 2020. (In Russ).
26. Rahmatulina MR, Sokolovskij EV, Malova IO, i dr. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po vedeniju bol'nyh urogenital'nymi zabolevanijami, vyzvannymi Ureaplasma spp., Mycoplasma hominis. Rossijskoe obshhestvo dermatovenerologov i kosmetologov. Rossijskoe obshhestvo akushevrov ginekologov. M., 2015. (In Russ).
27. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju zabolevanij, soprovozhdajushhihsja patologicheskimi vydelenijami iz polovih putej zhenshin. 2-e izd., ispr i dop. M., 2019. (In Russ).
28. Shheplev PA, red. *Andrologija dlja urologov. Urgentnaja andrologija. Klinicheskie rekomendacii*. M.: Medkongress; 2021. (In Russ).
29. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, et al. Guidelines on sexual and reproductive health. *European Association of Urology*. 2021.
30. Jakovlev SV, Rafal'skij VV, Sidorenko SV, Spichak TV. Strategija i taktika racional'nogo primenenija antimikrobnih sredstv v ambulatornoj praktike: Evrazijskie klinicheskie rekomendacii. M.: Pre100Print; 2016. (In Russ).
31. Bozhedomov VA, Suhij GT. Immunnoe muzhskoe besplodie. Uchebnoe posobie. M.: E-noto; 2018. (In Russ).
32. Rakhmatulina MR, Galkina IS Quantitative PCR in diagnosing infectious urogenital pathology. *Bulletin RSMU*. 2019; 6: 114-8. DOI: 10.24075/vrgmu.2019.088
33. Rakhmatulina MR, Boldyreva MN, Lipova EV, et al. Evaluation of the composition of the microbiota of the urethra in men with sexually transmitted infections. *Urologija*. 2019; 6: 31-7. DOI: 10.18565/urology.2019.6.31-37
34. Baranova EE, Bateneva EI, Galkina IS, i dr. PCR v real'nom vremeni: novye vozmozhnosti tehnologii v reshenii reproduktivnyh problem: uchebnoe posobie. M.: DNK-Tehnologija; 2013. (In Russ)
35. Pochernikov DG, Getman VV, Postovoytenko NT, et al. Comparative analysis of the rate of microorganism detection in the prostatic fluid and ejaculate using real-time polymerase chain reaction in patients with category IV chronic prostatitis. *Andrology and Genital Surgery*. 2020;21(1):42-8. (In Russ). DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-1-42-48
36. Voroshilina ES, Zornikov DL, Ivanov AV., et al. Semen microbiota: cluster analysis of real-time PCR data. *Bulletin of RSMU*. 2020;5:66-73. (In Russ). DOI: 10.24075/vrgmu.2020.064
37. Pochernikov DG., Postovoytenko NT., Getman VV., et al. Diagnostic significance of Lactobacillus spp. identification in ejaculate. *Bulletin of RSMU*. 2020;3:42-8. (In Russ). DOI: 10.24075/vrgmu.2020.039
38. Voroshilina ES, Zornikov DL, Ivanov AV, et al. Microbiota of semen samples with normozoospermia: analysis of real-time PCR data. *Bulletin of RSMU*. 2021;5:57-65. (In Russ). DOI: 10.24075/vrgmu.2021.048
39. Sapozhkova ZhYu, Milovanova GA, Pochernikov DG, Postovoytenko NT. Diagnostic capabilities of ejaculate sediment examination with the help of nucleic acid amplification by polymerase chain reaction and microbiologic examination in searching for causes of male reproductive dysfunction. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2022;44(2): 62-71. (In Russ). Available at: <https://doi.org/10.17116/medtech20224402162>
40. Zorina VV. Osnovy polimeraznoj cepnoj reakcii (PCR). Metodicheskoe posobie. M.: OOO "DNK Tehnologija"; 2019. (In Russ).
41. Boldyreva MN, Galkina IS. Androflor® – novyj metod diagnostiki zabolevanij urogenital'nogo trakta muzhchin. *Medicinskij alfavit*. 2016;3(282):40-1. (In Russ).
42. Sapozhkova Z, Kasoyan K, Kovalchuk E, Shabalova I. Sperm Sediment Cytology: A New Technique for Diagnosing Occult Urologic Infections. *Acta Cytologica*. 2017;61(3): 247-51. DOI: 10.1159/000469653
43. Sapozhkova ZY, Pochernikov DG, Galkina IS. Infectious and non-infectious findings in infertile men with asymptomatic prostatitis: sperm sediment cytology vs DNA screening. *Acta Cytologica*. 2019;63(suppl 1):89.
44. Sapozhkova ZhJu, Pochernikov DG, Galkina IS. Rol' citologii osadka jejakuljata i PCR-diagnostiki v poiske vozmozhnoj prichiny muzhskogo besplodija i rannej onkopatologii. *Akusherstvo i ginekologija*. 2019;4:75-6. (In Russ).
45. Sapozhkova ZhYu, Milovanova GA, Patsap OI. Laboratory diagnostics of male infertility. Biomarkers. Part I. *Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy*. 2021;1(1): 57-68. (In Russ). DOI: 10.14489/lcmp.2021.01.pp.057-068
46. Sapozhkova ZhYu, Milovanova GA, Patsap OI. Laboratory diagnostics of male infertility. Biomarkers and methods. Part II. *Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy*. 2021;1(2):65-79. (In Russ). DOI: 10.14489/lcmp.2021.02.pp.065-079
47. Jarvi K, Lacroix JM, Jain A, Dumitru I, Heritz D, Mittelman MW. Polymerase chain reaction-based detection of bacteria in semen. *Fertil Steril*. 1996 Sep;66(3):463-7.
48. Bhadra S, Maranhao AC, Paik I, Ellington AD. One-Enzyme Reverse Transcription qPCR Using Taq DNA Polymerase. *Biochemistry*. 2020 Dec 15;59(49):4638-45. DOI: 10.1021/acs.biochem.0c00778
49. Huang Q, Chen D, Du C, et al. Highly multiplex PCR assays by coupling the 5'-flap endonuclease activity of Taq DNA polymerase and molecular beacon reporters. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2022 Mar 1;119(9):e2110672119. DOI: 10.1073/pnas.2110672119

50. McArthur AG, Wright GD. Bioinformatics of antimicrobial resistance in the age of molecular epidemiology. *Curr Opin Microbiol.* 2015 Oct;27:45-50. DOI: 10.1016/j.mib.2015.07.004

51. Tsang K, Speicher D, McArthur A. Pathogen Taxonomy Updates at the Comprehensive Antibiotic Resistance Database: Implications for Molecular Epidemiology. Preprints. 2019, 2019070222. DOI: 10.20944/reprints201907.0222.v1

52. Fiore MA, Raisman JC, Wong NH, et al. Exploration of the *Neisseria* Resistome Reveals Resistance Mechanisms in Commensals That May Be Acquired by *N. gonorrhoeae* through Horizontal Gene Transfer. *Antibiotics (Basel)*. 2020 Sep 30;9(10):656. DOI: 10.3390/antibiotics9100656

53. Alcock BP, et al. CARD 2020: antibiotic resistome surveillance with the comprehensive antibiotic resistance database. *Nucleic Acids Res.* 2020 Jan 8;48(D1):D517-D25. DOI: 10.1093/nar/gkz935

Поступила в редакцию / Received 26.07.2022

Принята к публикации / Accepted 15.08.2022

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was conducted without sponsorship.

Вклад авторов.

Д. Г. Почерников: 50 % – концепция, написание контента.

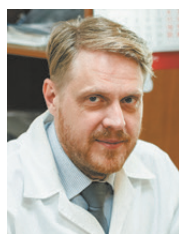
Ж. Ю. Сапожкова: 50 % – концепция, написание контента, 100 % – тезисы, перевод.

Authors' contribution.

D. G. Pochernikov: 50 % – concept, content writing.

Zh. Yu. Sapozhkova: 50 % – concept, content writing, 100 % – abstract, translation.

Сведения об авторах / Information about authors



Денис Геннадьевич Почерников – к.м.н., ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия.

Denis G. Pochernikov – MD, PhD, Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia.

E-mail: urologkmn@mail.ru. **SPIN РИНЦ:** 3490-8453

ORCID: 0000-0002-8944-7524



Жанна Юрьевна Сапожкова – к.м.н, руководитель Международной Школы Цитологии и Медицинской Школы Инноваций, Москва, Россия; руководитель клинико-диагностической лаборатории Подольского диагностического центра, Подольск, Московская область, Россия.

Zhanna Yu. Sapozhkova – MD, PhD, International Cytology School&Innovatory Medical School, Head, Senior Lecturer, Moscow Russia; Privat Medical Centre of Podolsk, Head of Clinical Lab, doctor/cytologist, Podolsk, Moscow Region, Russia.

E-mail: icsschool.2019@gmail.com. **SPIN РИНЦ:** 3191-4189

ORCID: 0000-0003-3068-2260