

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved633922>

Микробиота мочи и рак мочевого пузыря

И.Ю. Лисицын¹, Д.Н. Майстренко¹, Д.А. Гранов¹, С.Ю. Румянцева¹,
О.Е. Молчанов¹, О.Е. Пунченко^{2, 3}

¹ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия;

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

³ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Данные по исследованию мочи, полученные с помощью современных микробиологических методов и технологии секвенирования гена *16S рРНК*, свидетельствуют, что мочевыделительная система имеет свою собственную микробную экосистему. Отдельные представители микробиоты могут играть ключевую роль в развитии рака. В клетках уротелия при карциноме мочевого пузыря найдены определенные таксоны бактерий, которые могут влиять на онкогенез, ответ на лечение и развитие рецидивов с помощью различных механизмов. Проводятся попытки использовать для лечения и профилактики рецидивов не только вакцинные, но и пробиотические штаммы и онколитические бактерии.

Ключевые слова: микробиота мочи; микробиом; рак мочевого пузыря.

Как цитировать

Лисицын И.Ю., Майстренко Д.Н., Гранов Д.А., Румянцева С.Ю., Молчанов О.Е., Пунченко О.Е. Микробиота мочи и рак мочевого пузыря // Урологические ведомости. 2024. Т. 14, № 3. С. 315–330. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved633922>

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved633922>

Urine microbiota and bladder cancer

Igor Yu. Lisitsyn¹, Dmitrii N. Maistrenko¹, Dmitrii A. Granov¹, Svetlana Yu. Rumyantseva¹,
Oleg E. Molchanov¹, Olga E. Punchenko^{2, 3}

¹ Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russia;

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

³ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Urine analysis data obtained using modern microbiological methods and *16S rRNA* gene sequencing technology indicate that the urinary system has its own microbial ecosystem. Individual microbiota members can play a key role in the development of cancer. Certain bacterial taxa have been revealed in bladder urothelial carcinoma cells that can affect carcinogenesis, treatment response, and the development of relapses through various mechanisms. The studies are conducted to use not only vaccine strains, but also probiotic strains and oncolytic bacteria for the treatment and prevention of relapses.

Keywords: urine microbiota; microbiome; bladder cancer.

To cite this article

Lisitsyn IYu, Maistrenko DN, Granov DA, Rumyantseva SYu, Molchanov OE, Punchenko OE. Urine microbiota and bladder cancer. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2024;14(3):315–330. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved633922>

Received: 28.06.2024

Accepted: 23.08.2024

Published online: 30.09.2024

ВВЕДЕНИЕ

В последние десять лет в Российской Федерации наблюдается тенденция к росту заболеваемости раком мочевого пузыря (РМП), которая в 1,4 раза выше, чем в мире [1]. В Санкт-Петербурге в 2021 г. распространенность РМП составила 87,8 на 100 000 населения, что является максимальным по России; минимальный показатель (51,8 на 100 000 населения) зарегистрирован в Северо-Кавказском федеральном округе [2]. Среди всех злокачественных новообразований РМП составляет 9 % и занимает третье место в структуре опухолей, уступая раку верхних дыхательных путей и раку желудка [3, 4]. В мире ежегодно диагностируются более 500 000 случаев РМП, что ставит его на 9-е место в структуре новообразований [5, 6], при этом летальность составляет около 200 000 в год [7]. Во всех странах мужчины болеют РМП в 3,4–3,7 раза чаще, чем женщины [6, 8]; в России эта разница составляет 5,7 раза [1]. Достоверно чаще РМП болеют люди старше 60 лет. Улучшение качества диагностики за последний 10 лет привело к раннему выявлению РМП: если в 2012 г. опухоль выявляли на I стадии у 37,4 % пациентов, то к 2021 г. этот показатель вырос до 56,7 % [2]. Однако у четверти пациентов она прогрессирует до инвазивно-мышечного РМП. Рецидивы после проведенной операции, возникающие у 40–80 % пациентов, требуют повторных вмешательств, вследствие чего лечение РМП является крайне дорогостоящим [3, 5].

Авторами проведен систематический поиск текущих публикаций баз данных PubMed, Medline, eLibrary, Web of Science, Google Scholar с использованием ключевых слов: «microbiota», «microbiome», «bladder cancer». Таким образом, в обзор включены источники литературы, представляющие собой отечественные и зарубежные фундаментальные обзоры, метаобзоры, оригинальные исследования по теме, опубликованные до июня 2024 г.

ЭТИОЛОГИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Несмотря на то что РМП имеет четкие географические различия [5], он считается хорошо изученным заболеванием. Однако этиология его продолжает вызывать вопросы. Достоверно установлено, что генетические мутации, курение табака, некоторые химические вещества (β -нафтиламины — риск РМП до 86,7 %, бензидин, 4-аминодифенин, нитраты, нитриты) и лекарственные препараты (анальгетики, кодеин, пиоглифазон, хлорнафазин), хлорированная вода, ионы тяжелых металлов, диета с преобладанием соленого, жареного мяса, крепкого сладкого кофе и бедная растительными компонентами обладают канцерогенным эффектом по отношению к слизистой оболочке мочевого пузыря [3, 8–14]. Прямая связь между РМП и контактом с химическими веществами объясняет высокий уровень заболеваемости у работников, занятых в производстве анилиновых красителей,

неорганических кислот, пороха, резиновых изделий, ядохимикатов, а также работающих в газоперерабатывающей, электродной, коксохимической, алюминиевой, нефтехимической, резиновой и текстильной промышленности, на скотобойнях. Механизм воздействия ароматических аминсоединений на уротелий был раскрыт в 60-е годы прошлого века и заключается в превращении аминов в активный канцероген 2-амино-1-нафтол, который инактивируется соединением с серной и глюкуроновой кислотами и выделяется с мочой. Под воздействием ферментов мочи (β -глюкуронидаза, сульфатаза), которым отводится ведущая роль, происходит гидролиз указанных соединений с высвобождением активного 2-амино-1-нафтола, оказывающего канцерогенное воздействие на уротелий. Установлено повышение активности β -глюкуронидазы в моче больных на ранней стадии РМП в 2 раза. На пролиферацию тканей уротелия, приводящую к появлению атипичных клеток на морфологическом уровне, влияют микроэлементы, например никель, и чрезмерный прием таких препаратов, как фенацетин, анальгин, ацетилсалициловая кислота, кофеин, кодеин на фоне избытка кремния в воде [11, 15–17].

По статистике, в мире выросло количество курящих табак женщин, но РМП у них встречается достоверно ниже, чем у мужчин [6, 8]. Это объясняют тем фактом, что канцерогенные метаболиты триптофана (3-оксиантраниловая кислота, 3-оксикинурунин, ксантуриновая и 8-оксихиановая кислоты), найденные в моче у 60 % больных РМП, присутствуют в моче у женщин периодически и зависят от гормонального фона. Нельзя также недооценивать тот факт, что хроническая задержка мочи, обусловленная доброкачественной гиперплазией предстательной железы, способствует более длительному контакту канцерогенов мочи с уротелием и малигнизации клеток мочевыводящих путей [11].

Помимо описанных выше механизмов возникновения РМП в злокачественном перерождении уротелия значительную роль играют биоканцерогены, такие как *Shistosoma haematobium*, вирус папилломы человека и герпесвирусы [8, 18–20]. Триггером канцерогенеза считают накопление свободных радикалов в процессе воспаления, сопровождающим шистосомоз. Еще в XIX в. Р. Вирхов связал высокую частоту РМП с шистосомозом и нашел в раковой опухоли лимфоциты [21]. *S. haematobium* также стимулируют бактериальную коинфекцию, в частности сальмонеллезную [20], и способствуют изменению количества *Fusobacterium* spp., *Sphingobacterium* spp. и *Enterococcus* spp. [3, 22, 23], роль которых в канцерогенезе доказана. Продолжают изучаться отдельные генотипы вируса папилломы человека и уже показано, что пять генотипов вируса высокого онкогенного риска встречаются у 20 % пациентов с РМП, а вирус папилломы человека 16-го типа выделен из 95,5 % гистологических образцов опухоли [8, 18, 19]. Простой вирус герпеса 2-го типа достоверно чаще обнаруживается в тканях мочевого

пузыря, а антитела к этому вирусу — в сыворотке крови пациентов с РМП по сравнению с больными циститом и здоровыми [19].

МИКРОБИОТА МОЧИ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

Первые предположения о бактериальной природе рака появились еще в XVIII в., когда было сделано предположение о связи туберкулеза и рака легких [21]. Но только развитие диагностических методов медицинской микробиологии и изучение микробиома человека привели к пониманию того, что моча здорового человека в мочевом пузыре не является стерильной, и там могут находиться несколько десятков бактерий [6, 8, 24, 25], состав которых зависит от пола, возраста и сопутствующих заболеваний [23]. Четыре типа — *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Bacteroidetes* — присутствуют в более чем 94 % образцов мочи с преобладанием родов *Streptococcus*, *Veillonella* [26, 27], *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Actinomyces* [26], которые были найдены во всех образцах, и *Corynebacterium* [27]. Актиномицеты, в частности *Actinotignum massiliense*, *Actinotignum urinale* и *Actinotignum timonense*, относящиеся к условно-патогенным бактериям, гораздо реже выделялись из мочи здоровых людей, но чаще сопутствовали инфекциям мочевыводящих путей [6]. Так, *A. massiliense* выделены у женщин с циститом [28], а *A. timonense* — при терминальной стадии почечной недостаточности [29].

У мужчин и женщин имеются различия в видовом составе бактерий мочи. В большинстве работ описана связь микробиоты влагалища и мочевыводящих путей женщин; в то время как в статьях, опубликованных за последние 10 лет, перечень микроорганизмов гораздо шире. У женщин достоверно чаще присутствуют представители родов *Mycobacterium*, *Bacteroides* [3], *Lactobacillus*, *Prevotella* и *Gardnerella* [30], в то время как у мужчин преобладают *Opitutales*, *Klebsiella* [3] и *Corynebacterium* [30]. Один из видов лактобацилл — *Lactobacillus mulieris* — был найден у женщин только в моче и отсутствовал во влагалище [31]. Гораздо меньше встречается статей, в которых описаны различия микробиоты в зависимости от возраста; иногда группы состоят всего из одного участника. Тем не менее удалось выявить различия в составе бактерий в зависимости от возраста. В возрастной группе женщин 20–49 лет наиболее распространенными родами были *Gardnerella*, *Lactobacillus* и *Streptococcus*; в группе 50–69 лет чаще встречались *Peptoniphilus*, *Parvimonas*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Fastidiosipila*, а также *Escherichia*, *Shigella*, *Actinotignum* и *Williamsia*; в группе старше 70 лет наиболее распространенные роды — *Streptococcus*, *Lactobacillus* и *Corynebacterium*. У мужчин независимо от возраста преобладали *Anaerococcus*, *Corynebacterium*, *Peptoniphilus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* [27, 32]. Скорее всего, изменения микробиоты в зависимости от возраста у женщин объясняются гормональными изменениями в организме.

МИКРОБИОТА МОЧИ И УРОТЕЛИЯ, ХАРАКТЕРНАЯ ДЛЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Материалом для секвенирования 16S рРНК обычно является средняя порция мочи как наиболее доступная для исследования. В образцах мочи самыми многочисленными типами были *Firmicutes* с численностью 33 %, за ними следуют *Proteobacteria* (29 %), *Actinobacteria* (23 %), *Bacteroidetes* (4 %) [5, 26, 27, 33] и *Cyanobacteria* (7 %) [27]. Сравнивая типы бактерий в моче больных РМП и здоровых, в большинстве работ сделан акцент на различия между образцами (бета-разнообразие) [3, 5, 34–38], в то время как другие авторы достоверного различия не видят [34, 39], либо находят их только у пациентов мужского пола [22, 40].

При РМП в моче чаще других обнаруживаются бактерии родов *Acinetobacter* [3, 8, 27, 34, 41, 42], *Sphingobacterium* [3, 8, 27, 34, 41], *Anaerococcus* [3, 8, 22, 27, 34], *Fusobacterium* [8, 34], *Rubrobacter*, *Atoposites* [27], *Geobacillus* [27, 41], *Actinomyces* [26, 35], *Achromobacter*, *Brevibacterium* [35], *Brucella* [35, 41], *Actinobaculum*, *Facklamia*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium* [3], *Veillonella* [5, 43], *Varibaculum* [5], *Cupriavidus*, *Anoxybacillus*, *Pelomonas*, *Ralstonia* [41], *Pseudomonas* [22], представители семейства *Enterobacteriaceae* — *Klebsiella* [6, 22], *Enterobacter* [6], *Tepidimonas* [40], *Escherichia-Shigella* [41, 43], *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*, *Fusobacterium* [44] и уменьшается количество *Serratia*, *Proteus* [3, 6, 8, 34], *Roseomonas* [3, 8, 34], *Prevotella* [3, 41, 40, 43], *Massilia* [3], *Lactobacillus*, *Ruminococcaceae* [41], *Veillonella* [40].

Среди видов, для которых установлена связь с РМП, можно отметить *Fusobacterium nucleatum*, обнаруженную у 26 % больных РМП [45], и *Actinomyces europaeus* — находки этой бактерии имеют положительную корреляцию с РМП [3, 8, 26] и не зависят от пола, курения и стадии заболевания [26]. В то же время более высокая численность других видов актиномицетов в образцах здоровой ткани связана с более низкой частотой рака мочевого пузыря у женщин и предполагает защитную роль этого рода [36]. В другом исследовании, наоборот, подчеркивается разница в численности *Bacteroidaceae*, *Erysipelotrichales*, *Lachnospiraceae*, *Bacteroides* в мочевыводящих путях курильщиков с РМП, у которых эти таксоны были значительно выше, чем у некурящих с аналогичным диагнозом [14]. Это исследование противоречит работе М. Моуниан с соавторами, которые не нашли разницы у курящих и некурящих пациентов с РМП [39].

В катетеризированной моче количество *Veillonella* [6, 44], *Acinetobacter*, *Actinomyces*, *Aeromonas*, *Anaerococcus*, *Pseudomonas*, *Roseomonas*, *Tepidomonas* [6], *Corynebacterium* [44], *Fusobacterium*, *Actinobaculum*, *Facklamia* и *Campylobacter* [27] было повышено при РМП по сравнению с контрольными группами, в то время как *Lactobacillus* [6] и *Ruminococcus* [44] снижены.

В работе J. Hrbacek и соавт. [43] на 49 пациентах мужского пола было продемонстрировано, что количество бактерий значительно различается в первой и во второй порциях свободно выпущенной мочи, а также в образцах катетеризированной мочи. Виды, присутствовавшие в мочевом пузыре (*Corynebacterium glucuronolyticum*, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus epidermidis*), всегда обнаруживались и в свободно выпущенной моче [43]. В. Oresta и соавт. [44], сравнивая бактерии катетеризированной и средней порции мочи, нашли единственный таксон (*Corynebacterium*), который был достоверно увеличен у больных РМП по сравнению с контрольной группой.

Бактерии выделяли также из образцов тканей во время удаления опухоли путем трансуретральной резекции. В образцах тканей были представлены: *Firmicutes* (34 %), *Actinobacteria* (23 %), *Proteobacteria* (22 %), *Bacteroidetes* (15 %) и *Cyanobacteria* (8 %). В большинстве исследований описано «пять подозрительных родов» (*Akkermansia*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Enterobacter* и *Klebsiella*), которые преобладают в образцах тканей по сравнению с мочой. Помимо перечисленных, в ткани опухоли встречаются *Cupriavidus*, *Pelomonas*, *Acinetobacter*, *Anoxybacillus*, *Escherichia-Shigella*, *Geobacillus*, *Ralstonia*, *Sphingomonas* [27, 41], *Burkholderia* [33], *Barnesiella*, *Parabacteroides*, *Prevotella*, *Alistipes*, *Lachnospiraceae*, *Staphylococcus* [36, 41], *Burkholderiaceae* [44]. Обращает на себя внимание достоверное различие в количестве бактерий, особенно *Acinetobacter* spp., в опухолевой ткани и прилегающей здоровой слизистой оболочке, где бактерий больше и по количеству, и по разнообразию [33]. В ряде работ доказано, что внутриопухолевая микробиота и микробиота мочи не полностью эквивалентны [33], а ДНК *Fusobacterium*, *Cupriavidus*, *Pelomonas* не обнаружена ни в одном образце опухоли, в то же время она всегда присутствовала в моче [27]. Тем не менее встречаются публикации, в которых приводятся данные о соответствии между этими двумя группами [46].

Разнообразие видов бактерий, найденных разными исследователями в моче при РМП, говорит о том, что пока не обнаружен биоканцероген среди бактерий, провоцирующий развитие малигнизации. Для некоторых родов бактерий (стрептококков, энтеробактерий) получены противоречивые результаты [6, 8, 22, 34, 44]. На сегодняшний день только для отдельных видов бактерий выявлена достоверная корреляция между инфекциями, вызванными *Streptococcus pyogenes* [6] и *Staphylococcus aureus* [34], и РМП.

Новым направлением в исследовании связи микробиоты мочи и РМП стал поиск бактерий, по изменению которых можно делать прогноз о течении и исходе заболевания. В работе Y. Qiu и соавт. [37] показано, что пациенты с рецидивом РМП имели более высокое α -разнообразие по сравнению с пациентами без рецидива. Многими авторами было обнаружено, что в опухолях низкой степени

злокачественности преобладали *Enterococcus* spp. [33, 36]. Однако попытки найти такие маркеры в моче потерпели неудачу. Сообщается, что в моче больных группы высокого риска рецидива и прогрессирования было отмечено более высокое разнообразие и содержание порядков: *Lactobacillales*, *Corynebacteriales*, *Bacteroidales*, *Pseudomonadales* и *Enterobacteriales*; семейств: *Staphylococcaceae*, *Streptococcaceae*, *Corynebacteriaceae*, *Prevotellaceae* [22]; родов: *Herbaspirillum*, *Porphyrobacter*, *Bacteroides* [8, 33, 34, 38], *Gemella*, *Faecalibacterium*, *Aeromonas* [34], *Micrococcus*, *Brevibacterium* [3], *Veillonella* [33, 44], *Corynebacterium* [33, 37, 44], *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Acinetobacter* [37]; вида: *F. nucleatum* [3]. При сравнении микробиоты при инвазивно-мышечном и неинвазивно-мышечном РМП у исследователей также нет единого мнения. Преобладают публикации, в которых приводятся различия в бактериях при рецидивах неинвазивно-мышечного РМП (увеличение представителей *Anoxybacillus*, *Massilia*, *Thermomonas*, *Brachybacterium*, *Micrococcus*, *Nocardioideis* [33], *Campylobacter* [6], *Corynebacterium*, *Staphylococcus* [3, 6], *Acinetobacter* [3], *Cupriavidus* [3, 35], *Herbaspirillum*, *Gemella*, *Porphyrobacter*, *Aeromonas*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium* [34]) и инвазивно-мышечного РМП (*Haemophilus* [3, 6, 35], *Veillonella* [3, 35], *Bacteroides*, *Faecalibacterium* [33, 38]), в то время как другие авторы не выявили различия в составе микробиоты [27].

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА, СВЯЗАННЫЕ С МИКРОБИОТОЙ

Поверхностный слой уротелия мочевого пузыря составляют зонтичные клетки, покрытые внеклеточным матриксом из гликозаминогликанов. Основным механизмом, провоцирующим развитие опухоли, признано хроническое воспаление. Но для этого бактериям необходимо «закрепиться» на уротелии и образовать биопленку, с которой связаны все хронические инфекции организма, а в мочевом пузыре — с более высоким риском злокачественного перерождения зонтичных клеток [3]. На выборке из более 6 тыс. человек показана высокая корреляция рецидивирующего цистита (три случая за год и более) с развитием РМП у мужчин и женщин в менопаузе; при этом не леченные антибиотиками инфекции мочевыводящих путей чаще встречаются в анамнезе у пациентов с инвазивно-мышечным раком [47].

Для адгезии на поверхности клеток у грамотрицательных бактерий имеются по крайней мере 15 адгезинов, локализованных на фимбриях и пилках, особенно выраженные у *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae*; у грамположительных бактерий (*Staphylococcus saprophyticus*, анаэрококки и *E. faecalis*) роль адгезинов выполняют поверхностно расположенные белки клеточной стенки. Инвазии бактерий через внеклеточный матрикс и вглубь уротелия

способствуют ферменты коллагеназа, гиалуронидаза, эластаза. Проникновение бактерий вызывает в клетках воспалительный процесс, который инициируется выбросом провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина (ИЛ) 6 и ИЛ-17, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора [30, 48, 49]. Помимо этого, некоторые бактерии, такие как *F. nucleatum*, поддерживают хроническое воспаление за счет расщепления кадгерина 1-го типа [50, 51], ингибируют апоптоз за счет гиперстимуляции TLR2 (от англ. Toll-like receptor — Толл-подобные рецепторы) и TLR4 опосредованного воспаления [33, 51, 52], стимулируют пролиферацию раковых клеток (*F. nucleatum*, *Streptococcus gallolyticus*) [36, 50]. В конечном итоге репаративные процессы клетки истощаются, в то время как активация TLR4 способствует выживанию опухолевых клеток в условиях нехватки питательных веществ и индуцирует выработку фактора роста эндотелия сосудов [53]. Анаэробные бактерии, помимо воспаления, вызывают ремоделирование внеклеточного матрикса и резпитализацию [34], в результате непрерывная регенерация эпителиальных клеток мочевого пузыря вызывает нестабильность генома и увеличивают вероятность мутации [33], а *Acinetobacter* может способствовать метастазированию опухоли [3, 42]. Хроническое воспаление запускает выработку внутриклеточных активных форм кислорода, которые вызывают разрывы ДНК, ингибируют репарацию повреждений ДНК, подавляют экспрессию родственных РНК и белков и способствуют ангиогенезу в микроокружении. Помимо этого, нарушается внутриклеточный сигнальный путь, особенно передача сигналов STAT3 (от англ. signal transducer and activator of transcription 3 — сигнальный белок и активатор транскрипции). Этот белок является одним из белков-посредников, обеспечивающих ответ клетки на сигналы, поступающие через рецепторы интерлейкинов и факторов роста, и играет решающую роль в возникновении и распространении рака мочевого пузыря [33].

Микроорганизмы, расщепляющие мочевины, такие как *Proteus mirabilis* и *Ureaplasma urealyticum*, повышают pH мочи, что приводит к кристаллизации кальция, магния и фосфатов в моче и образованию струвитных (инфицированных) камней [54].

Помимо способности вызывать хроническое воспаление у бактерий описаны механизмы прямого повреждающего действия на ДНК клетки. Так, энтеробактерии с помощью колибактина образуют межпочечные поперечные связи путем алкилирования адениновых фрагментов на противоположных цепях ДНК, что приводит к ее повреждению [51, 55], эпителиально-мезенхимальную трансформацию и метаболическое перепрограммирование [3]. У микроцистина цианобактерий описан канцерогенный механизм [56]; с учетом, что эти бактерии обнаружены в 7 % проб мочи и 8 % тканей опухоли, рассматривается их роль в развитии РМП [27]. Церамиды и сфингофосфолипиды *Sphingobacterium spiritivorum*

могут вызывать фрагментацию ДНК, активацию каспазы-3, изменения морфологии и укорочение клеточного цикла [34, 57]. Известна способность *E. faecalis* продуцировать внеклеточный супероксид в высоких концентрациях, вызывая тем самым повреждение клеточной ДНК [58]; *Eubacterium*, культивируемые в тканях мочевого пузыря, вызывали пролиферацию опухолевых клеток посредством пути фосфорилирования ECM1/ERK1/2/MMP9 [33]. Это один из ключевых и наиболее хорошо изученных сигнальных путей, который участвует в регуляции транскрипции и пролиферации эндотелиальных клеток при ангиогенезе.

Микоплазмы активируют экспрессию онкогенов, увеличивают продукцию факторов роста, инактивируют супрессоры опухоли, способствуют миграции опухолевых клеток и модулируют апоптоз, тем самым потенциально помогая аномальному росту и трансформации клеток хозяина. Помимо этих механизмов их фермент связывает полимеразу, которая играет критическую роль в распознавании повреждения и репарации ДНК, и тем самым снижает его каталитическую активность. Длительная персистенция *Mycoplasma genitalium* и *Mycoplasma hyorhinis* в нормальных клетках линии BPH-1 приводила к злокачественной трансформации эпителиальных клеток человека [59–64].

Влиять на сдерживание или, наоборот, развитие РМП могут и метаболиты, образующиеся кишечной микробиотой, к которым относятся производные триптофана, желчные кислоты, N-оксид trimетиламина, короткоцепочечные жирные кислоты. Индолеамин 2,3-диоксигеназа 1 — ключевой фермент метаболизма триптофана — повышает противоопухолевый иммунитет и ингибирует ангиогенез при РМП. Исследование показало, что уровень триптофана в плазме крови был значительно снижен, а в моче повышен у пациентов с РМП [65, 66]. Концентрация желчных кислот, включая хенодезоксихолевую, гликурсодезоксихолевую и гликохенодезоксихолевую кислоты, повышается в образцах мочи больных РМП по сравнению со здоровыми контрольными группами. Фарнезоидный X-рецептор (ядерный рецептор, который может активироваться путем связывания с желчными кислотами) ингибирует миграцию, инвазию и ангиогенез раковых клеток мочевого пузыря *in vitro* [33]. С. Не и соавт. [13] выявили у пациентов с РМП дисбактериоз кишечной микробиоты, который выражался в снижении численности *Clostridium* и *Prevotella*, снижении концентрации масляной кислоты и нарушении структурной целостности кишечника, что они связали с ограничением фруктов в рационе [13].

Таким образом, у бактерий описано несколько путей для канцерогенеза: разрушение барьера, воспаление, индукция генных мутаций, влияние на внутриклеточную передачу сигналов, прямое и опосредованное повреждение ДНК. В то же время длительная бессимптомная бактериурия, активизируя иммунную систему,

защищает от рецидива РМП. В исследованиях рецидив неинвазивно-мышечного РМП наблюдался у 40 % пациентов без бактериурии и только у 25 % пациентов со скрытой бактериурией [3, 33]. Важен баланс между микробиотой и иммунной системой: иммуносупрессивная терапия у пациентов с трансплантированной почкой увеличивает риск заболеть РМП в 100 раз [11].

РОЛЬ БАКТЕРИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Исторически для профилактики рецидивов неинвазивно-мышечного РМП используют вакцину Bacille Calmette Guérin (BCG, БЦЖ). Атенуированный вакцинный штамм *Mycobacterium bovis* колонизирует стенку мочевого пузыря, вступает во взаимодействие с уротелием, населяющими его бактериями и клетками иммунной системы [33, 67–70]. Ключевую роль во взаимодействии эпителия и *M. bovis* играют интегрин альфа-5 (мембранный белок, гликопротеин из надсемейства интегринов), который индуцирует остановку цикла опухолевых клеток, и фибронектин, способствующий уничтожению опухоли NK-клетками. БЦЖ также вызывает пролиферацию и дифференцировку Т-клеток, несущих CD4⁺-рецептор [3], и снижение в течение полугода уровня провоспалительного цитокина ИЛ-1β [71]. Но если действие вакцины БЦЖ на иммунные клетки достаточно хорошо изучено, то связь между микробиотой мочевого пузыря и реакцией на *M. bovis* остается спорной. Даже у одних и тех же авторов в разных работах приводятся противоречивые сведения по изменению численности представителей рода *Corynebacterium* у пациентов, ответивших и не ответивших на введение БЦЖ рецидивом РМП. При положительном эффекте после введения вакцины отмечено увеличение в моче *Lactobacillus*, *Serratia*, *Brochothrix*, *Negativicoccus*, *Escherichia-Shigella*, *Pseudomonas* [3, 6, 33, 35], *Ureaplasma* и увеличение численности *Aerococcus* на фоне рецидива [33].

За долгое время применения внутрипузырной инстилляции БЦЖ стали известны местные и системные побочные эффекты, такие как цистит, снижение емкости мочевого пузыря, системное воспаление [67]. Возраст пациентов также может играть роль в эффективности терапии: с возрастом эффективность вакцины снижается [72]. Все это, а также стоимость самой вакцины заставляет искать новые пути для профилактики рецидивов РМП. Одним из кандидатов рассматривается другой вакцинный штамм — против брюшного тифа. На модели мышей было продемонстрировано, что внутрипузырное введение Ty21a контролирует РМП через дендритные клетки и Т-клеточно-зависимый механизм [73].

Не стоит забывать, что собственные бактерии пациентов, обнаруженные в моче, обладают защитными свойствами, как например *Mycobacterium* и *Bacteroidetes*, выделенные из женских мочевыводящих путей [3]. *Lactobacillus gasseri*, характерная для второго типа

влагалищной микробиоты и присутствующая в мочевом пузыре при воспалении [74], способна в экспериментах ингибировать раковые клетки [75]. *L. mulieris*, выделенные из мочи пациентов с рецидивирующей инфекцией мочевыделительной системы, выделяют биосурфактанты, при непосредственном участии которых происходит разрушение биопленки патогенов [76]. Именно поэтому лактобактерии в качестве пробиотиков используют с 90-х годов прошлого века для предотвращения рецидивов РМП. Грамположительные бактерии, к которым относятся и лактобактерии *Lactobacillus casei* и *Lactobacillus rhamnosus*, за счет особенностей строения клеточной стенки обладают хорошей адсорбционной способностью, в том числе веществ, провоцирующих рак (тяжелые металлы, кадмий, пестициды) [8]. У пациентов с РМП, находящихся на химиотерапии и принимавших пробиотик, содержащий *L. casei*, частота рецидивов была на 15 % ниже, чем у тех, кто получал только химиотерапию, а *L. casei* превосходила эффект от БЦЖ в снижении роста опухоли у мышей [22]. Еще один пробиотик на основе *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Veillonella* также показал выраженные защитные свойства против рецидива РМП [26]. Другое исследование выявило, что препарат на основе *Butyricoccus pullicaecorum*, вырабатывающих бутират, увеличивает противовоспалительный потенциал клеток. На клеточных линиях РМП и моделях мышей было продемонстрировано, что бутират опосредует противоопухолевое действие на уроэпителиальные клетки мочевого пузыря [3]. Работы по изучению механизма действия пробиотических штаммов показали неоднозначный эффект от их применения. Настораживает факт способности лактобацилл к образованию агрегатов с *E. coli*, что расценивается как вариант симбиоза, в результате чего кишечная палочка получает возможность выживать и размножаться [76]. С учетом, что *E. coli* обладает ферментом β-глюкуронидазой, а именно этот фермент повышен в моче у больных РМП на ранних стадиях, увеличение количества этого вида бактерий может быть неблагоприятным сигналом.

Помимо пробиотиков для лечения рака можно использовать онколитические бактерии [77]. Знание о тропизме отдельных бактерий к клеткам опухоли и развитие геномных технологий позволит в будущем запрограммировать доставку рекомбинантных бактерий, кодирующих цитотоксические молекулы, непосредственно в опухоль, чтобы добиться ее лизиса [3].

Новым направлением в лечении РМП стала терапия, ингибирующая иммунные контрольные точки. Препарат является ингибитором белка запрограммированной гибели клеток, но он эффективен не более чем у 30 % больных. Одной из причин неудач рассматривается микробиом мочевого пузыря, в котором решающую роль в ответе на иммунную терапию отводят *Leptotrichia*, *Roseomonas* и *Propionibacterium* [33, 34], и *Bifidobacterium pseudolongum*, *Lactobacillus johnsonii*, *Olsenella*, обитающим в кишечнике [33].

ПРОБЛЕМЫ, ВОЗНИКАЮЩИЕ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ СВЯЗИ МИКРОБИОТЫ С РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

При анализе публикаций, посвященных связи микробиоты с РМП, в первую очередь обращает на себя внимание противоречивость полученных данных даже при сравнении таких таксонов, как отделы, классы и семейства. На уровне высших таксонов нет единого мнения

по трем из четырех отделов: *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* и *Pseudomonadota* [2, 33, 41]. Из 17 семейств только два (*Corynebacteriaceae* и *Streptococcaceae*) встречаются в статьях у разных авторов, но и по ним имеются расхождения [33, 46]. Гораздо больший интерес представляет анализ на уровне родов бактерий, обнаруженных в моче пациентов с РМП, несмотря на разноплановость выборки по полу, возрасту (который часто не указан) и характеристике РМП (см. таблицу).

Таблица. Изменение численности бактерий, выделенных из средней порции мочи больных раком мочевого пузыря (РМП), по сравнению со здоровыми пациентами

Table. Changes in the number of bacteria isolated from the midstream urine of patients with bladder cancer compared to healthy individuals

Род	Изменения количества бактерий	Количество пациентов с РМП	Источник публикации
<i>Acinetobacter</i>	Увеличено	31	[34]
		10	[27]
		24	[42]
		22	[41]
		40	[37]
<i>Actinobaculum</i>	Увеличено	12	[45]
	Снижено	32	[36]
<i>Actinomyces</i>	Увеличено	29	[26]
<i>Akkermansia</i>	Увеличено в/пузырно	10	[27]
<i>Anaerococcus</i>	Увеличено	8	[78]
		31	[34]
<i>Anoxybacillus</i>	Увеличено в/пузырно	10	[27]
		62	[22]
	Увеличено	22	[41]
<i>Atopostipes</i>	Увеличено	31	[34]
<i>Bacteroides</i>	Увеличено при рецидиве	31	[34]
	Увеличено в/пузырно	10	[27]
	Увеличено	38	[38]
<i>Bifidobacterium</i>	Снижено	29	[26]
<i>Brachybacterium</i>	Увеличено	62	[22]
<i>Brochothrix</i>	Увеличено при неинвазивно-мышечном РМП	43	[35]
<i>Campylobacter</i>	Увеличено	12	[45]
<i>Clostridium</i>	Увеличено в/пузырно	10	[27]
<i>Corynebacterium</i>	Увеличено	24	[42]
		51	[44]
	Увеличено	24	[42]
		40	[37]
		12	[45]
<i>Cupriavidus</i>	Увеличено при неинвазивно-мышечном РМП	43	[35]
	Увеличено	22	[41]
<i>Enterobacter</i>	Увеличено в/пузырно	10	[27]
<i>Enterococcus</i>	Увеличено	24	[42]
		51	[44]
<i>Escherichia-Shigella</i>	Увеличено в/пузырно	10	[27]
		43	[35]
	Увеличено при неинвазивно-мышечном РМП	22	[41]
<i>Eubacterium</i>	Снижено	31	[34]
<i>Facklamia</i>	Увеличено	12	[45]
<i>Faecalibacterium</i>	Увеличено	38	[38]

Окончание таблицы / Table (continued)

Род	Изменения количества бактерий	Количество пациентов с РМП	Источник публикации
<i>Fusobacterium</i>	Увеличено	12	[45]
		51	[44]
<i>Geobacillus</i>	Увеличено	31	[34]
		22	[41]
	Увеличено в/пузырно	10	[27]
<i>Haemophilus</i>	Увеличено при инвазивно-мышечном РМП	43	[35]
<i>Herbaspirillum</i>	Увеличено при рецидиве	31	[34]
<i>Klebsiella</i>	Увеличено у женщин	49	[46]
	Увеличено	10	[27]
<i>Lactobacillus</i>	Снижено	29	[26]
	Увеличено	22	[41]
		24	[42]
<i>Methylobacterium</i>	Увеличено	34	[5]
<i>Micrococcus</i>	Увеличено	62	[22]
<i>Negativicoccus</i>	Увеличено при неинвазивно-мышечном РМП	43	[35]
<i>Pelomonas</i>	Увеличено	22	[41]
<i>Porphyrobacter</i>	Увеличено при рецидиве	31	[34]
<i>Prevotella</i>	Снижено	22	[41]
		22	[40]
<i>Proteus</i>	Снижено	31	[34]
<i>Pseudomonas</i>	Увеличено	8	[78]
		40	[37]
	Увеличено при неинвазивно-мышечном РМП	43	[35]
<i>Ralstonia</i>	Увеличено в/пузырно	10	[27]
	Увеличено	22	[41]
<i>Roseomonas</i>	Снижено	31	[34]
<i>Rubrobacter</i>	Увеличено	31	[34]
<i>Ruminiclostridium</i>	Снижено	31	[34]
<i>Ruminococcus</i>	Снижено в моче из катетера	51	[44]
	Снижено	22	[41]
	Снижено	31	[34]
<i>Serratia</i>	Увеличено при неинвазивно-мышечном РМП	43	[35]
<i>Sphingobacterium</i>	Увеличено	31	[34]
<i>Sphingomonas</i>	Увеличено в/пузырно	10	[27]
	Увеличено	22	[41]
<i>Staphylococcus</i>	Увеличено	24	[42]
		40	[37]
<i>Stenotrophomonas</i>	Увеличено	24	[42]
<i>Streptococcus</i>	Снижено	12	[45]
		29	[26]
	Увеличено	8	[78]
		24	[42]
		51	[44]
<i>Tepidimonas</i>	Увеличено	22	[40]
<i>Ureaplasma</i>	Увеличено	24	[42]
<i>Varibaculum</i>	Увеличено	34	[5]
<i>Veilonella</i>	Снижено	12	[45]
		29	[26]
	Увеличено	34	[5]
		43	[35]
		51	[44]

Такое разнообразие в родах и различия в данных можно объяснить несколькими причинами:

1. Недостаточное количество образцов. Большинство данных получено на нескольких пациентах (от пяти человек с РМП), выборка при этом не может считаться репрезентативной. Это объясняет тот факт, что при одном и том же состоянии в моче обнаруживается разный состав и количество бактерий.

2. Не во всех исследованиях авторы указывают пол, возраст и национальность пациентов. Пол может являться основным фактором, так как микробиота мочи здоровых мужчин и женщин и пациентов с РМП отличается по содержанию видов. Преимущественно исследования были проведены в Азии и Америке, реже — в Европе и Африке. Недавние эксперименты на мышинной модели показали, что образование опухоли под действием химического канцерогена по-разному изменяют микробиоту у молодых и старых животных [72]. Выявленная гетерогенность микробиоты мочи людей без привязки к полу, а возможно возрасту и расе не позволяет идентифицировать ассоциированную с РМП микробиоту.

3. Тестирование образцов мочи, полученных разными способами. Способность микробиоты мочи отражать микробиоту опухолевой ткани на сегодняшний день является дискуссионной темой. Следовательно, важно изучить внутриопухолевую микробиоту при РМП, чтобы судить о ее метаболической активности и функциональном значении. Показано, что характеристика бактериальных ДНК из первой и средней порции свободно выпущенной мочи и мочи, полученной при помощи катетеризации, существенно различается, а бактериальная ДНК в последнем случае имеет профиль, подобный таковому для мочи, полученной путем надлонной пункции. Исследования микробиоты и микробиома мочи целесообразно проводить на моче, выпущенной при помощи катетера, поскольку именно она находится в непосредственном контакте с уротелием.

4. Количество выявленных таксономических единиц для отдельных образцов мочи существенно варьирует (от 20 до 500), что объясняется применяемыми методами исследования. Современные приемы поиска микробиоты мочевыводящих путей в основном основаны на секвенировании вариабельной области гена *16S rRNA*, которое не позволяет отличить живые бактерии от мертвых или обнаружить микромицеты, вирусы и простейших. Технология на основе коротких прочтений (секвенирование 2-го поколения) не позволяет выходить за рамки гена *16S rRNA*, поэтому таксономическая идентификация образцов обычно остается на уровне рода или даже семейства. Известно, что виды бактерий в пределах рода обладают различным набором факторов вирулентности, ферментов и т. п. Следовательно, для

установления точной связи между отдельными представителями микробиоты мочи и РМП может потребоваться картирование конкретных микробов, аналогичное исследованию микробиоты кишечника при колоректальном раке. Не идентифицируя бактерии до вида, невозможно подбирать среди них кандидатов на роль пробиотиков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день точное определение роли конкретных микробов в онкогенезе РМП по-прежнему остается большой проблемой. Поэтому выбор тактики лечения и профилактика рецидивов не могут опираться на прогностические биомаркеры, поскольку они не позволяют дифференцировать группы пациентов и делать отдаленные прогнозы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: Д.Н. Майстренко, Д.А. Гранов, С.Ю. Румянцева — концепция исследования, анализ литературных данных, редактирование текста рукописи; И.Ю. Лисицын, О.Е. Молчанов, О.Е. Пунченко — поиск и анализ литературных данных, редактирование текста рукописи, написание текста рукописи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. Personal contribution of each author: D.N. Maistrenko, D.A. Granov, S.Yu. Rumyantseva — concept of the study, analysis of literary data, editing the text of the manuscript; I.Yu. Lisitsyn, O.E. Molchanov, O.E. Punchenko — search and analysis of literary data, writing the text of the manuscript, editing the text of the manuscript.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР // Онкоурология. 2019. Т. 15, № 2. С. 15–24. EDN: VMMGKE doi: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24
2. Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Хижа В.В., и др. Основные медико-статистические данные о случаях злокачественных новообразований мочевого пузыря в г. Санкт-Петербурге и различных регионах России в 2012–2021 гг. // Онкоурология. 2023. Т. 19, № 2. С. 133–145. EDN: VMMGKE doi: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-133-145
3. Zhang W., Yang F., Mao S., et al. Bladder cancer-associated microbiota: Recent advances and future perspectives // Heliyon. 2023. Vol. 9, N 1. ID e13012. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e13012
4. Сапожкова Ж.Ю., Маколин И.А. Злокачественные новообразования мочеполовой системы у мужчин. В кн.: Медицина: образование, практика и наука: сборник научных трудов. Вып. 1. Москва: Медицина, 2018. С. 11–16. EDN: XSYVTV
5. Hrbáček J., Tláškal V., Čermák P., et al. Bladder cancer is associated with decreased urinary microbiota diversity and alterations in microbial community composition // Urol Oncol: Semin Orig Investig. 2023. Vol. 41, N 2. P. 107.e15–107.e22. doi: 10.1016/j.urolonc.2022.09.018
6. Yacoubia A., Alou M.T., Lagier J.C., et al. Urinary microbiota and bladder cancer: A systematic review and a focus on uropathogens // Semin Cancer Biol. 2022. Vol. 86, N 3. P. 875–884. doi: 10.1016/j.semcancer.2021.12.010
7. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J Clin. 2021. Vol. 71, N 3. P. 209–249. doi: 10.3322/caac.21660
8. Коган М.И., Набока Ю.Л., Рыжкин А.В., Васильев О.Н. Микробиота/микробиом мочи и рак мочевого пузыря // Онкоурология. 2020. Т. 16, № 2. С. 97–103. EDN: FZBZCA doi: 10.17650/1726-9776-2020-16-2-97-103
9. Jubber I., Ong S., Bukavina L., et al. Epidemiology of bladder cancer in 2023: a systematic review of risk factors // Eur Urol. 2023. Vol. 84, N 2. P. 176–190. doi: 10.1016/j.eururo.2023.03.029
10. Gaffney C.D., Katims A., D'Souza N., et al. Bladder cancer carcinogens: Opportunities for risk reduction // Eur Urol Focus. 2023. Vol. 9, N 4. P. 575–578. doi: 10.1016/j.euf.2023.03.017
11. Дубровин В.Н. Эпидемиология рака мочевого пузыря // Казанский медицинский журнал. 1996. Т. 77, № 4. С. 294–298. doi: 10.17816/kazmj104542
12. Шапошников А.В., Кит О.И., Дженкова Е.А., Легостаева К.В. Онкогенная диагностика и терапия // Сибирский онкологический журнал. 2021. Т. 20, № 4. С. 146–151. EDN: VGEFDT doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-146-151
13. He C., Lei B., Huang L., et al. Gut microbial composition changes in bladder cancer patients: a case-control study in Harbin, China // Asia Pac J Clin Nutr. 2020. Vol. 29, N 2. P. 395–403. doi: 10.6133/apjcn.202007_29(2).0022
14. Ma W., Zhang W., Shen L., et al. Can smoking cause differences in urine microbiome in male patients with bladder cancer? A retrospective study // Front Oncol. 2021. Vol. 11. ID 677605. doi: 10.3389/fonc.2021.677605
15. Allen M.J., Boyland E., Dukes C.E., et al. Cancer of the urinary bladder induced in mice with metabolites of aromatic amines and tryptophan // Br J Cancer. 1957. Vol. 11, N 2. P. 212–228. doi: 10.1038/bjc.1957.29
16. Talaska G. Aromatic amines and human urinary bladder cancer: exposure sources and epidemiology // J Environ Sci Health C. 2003. Vol. 21, N 1. P. 29–43. doi: 10.1081/GNC-120021372
17. Freudenthal R.I., Stephens E., Anderson D.P. Determining the potential of aromatic amines to induce cancer of the urinary bladder // Int J Toxicol. 1999. Vol. 18, N 5. P. 353–359. doi: 10.1080/1091581992252
18. Гизингер О.А., Радзинский В.Е. Вирус папилломы человека: патогенез и коррекция иммунных нарушений // Доктор.Ру. 2021. Т. 20, № 6. С. 80–86. EDN: WQGJLJ doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-80-86
19. Крахоткин Д.В., Иванов С.Н., Набока Ю.Л., и др. Вирусные патогены при урологических заболеваниях // Медицинский вестник Юга России. 2018. Т. 9, № 4. С. 14–21. EDN: YVDGBV doi: 10.21886/2219-8075-2018-9-4-14-21
20. Омарова Х.Г., Алешина Н.И., Понежева Ж.Б., и др. Риски онкологических патологий при паразитозах в настоящее время // Терапевтический архив. 2020. Т. 92, № 11. С. 82–85. EDN: MNEOFR doi: 10.26442/00403660.2020.11.000710
21. Зоров Д.Б., Плотников Е.Ю., Силачев Д.Н., и др. Микробиота и митобиота. Поставив знак равенства между митохондрией и бактерией (обзор) // Биохимия. 2014. Т. 79, № 10. С. 1252–1268. EDN: TLTRRV doi: 10.1134/S0006297914100046
22. Zeng J., Zhang G., Chen C., et al. Alterations in urobiome in patients with bladder cancer and implications for clinical outcome: a single-institution study // Front Cell Infect Microbiol. 2020. Vol. 10. ID 555508. doi: 10.3389/fcimb.2020.555508
23. Adebayo A.S., Suryavanshi M.V., Bhute S., et al. The microbiome in urogenital schistosomiasis and induced bladder pathologies // PLoS Neglected Trop Dis. 2017. Vol. 11, N 11. ID e0005826. doi: 10.1371/journal.pntd.0005826
24. Wolfe A.J., Brubaker L. «Sterile urine» and the presence of bacteria // Eur Urol. 2015. Vol. 68, N 2. P. 173–174. doi: 10.1016/j.eururo.2015.02.041
25. Brubaker L., Wolfe A.J. The female urinary microbiota, urinary health and common urinary disorders // Ann Transl Med. 2017. Vol. 5, N 2. ID 34. doi: 10.21037/atm.2016.11.62
26. Bi H., Tian Y., Song C., et al. Urinary microbiota — a potential biomarker and therapeutic target for bladder cancer // J Med Microbiol. 2019. Vol. 68, N 10. P. 1471–1478. doi: 10.1099/jmm.0.001058
27. Mansour B., Monyók A., Makra N., et al. Bladder cancer-related microbiota: Examining differences in urine and tissue samples // Sci Rep. 2020. Vol. 10, N 1. ID 11042. doi: 10.1038/s41598-020-67443-2
28. Lotte R., Lotte L., Ruimy R. *Actinotignum schaalii* (formerly *Actinobaculum schaalii*): a newly recognized pathogen-review of the literature // Clin Microbiol Infect. 2016. Vol. 22, N 1. P. 28–36. doi: 10.1016/j.cmi.2015.10.038
29. Brahimi S., Cadoret F., Fournier P.-E., et al. '*Actinotignum timonense*' sp. nov., a new bacterial species isolated from a human urine sample // New Microbes New Infect. 2017. Vol. 16. P. 47–48. doi: 10.1016/j.nmni.2017.01.002
30. Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б., Мачнева Е.Б., Касьянова А.Н. Механизмы развития инфекции мочевых путей и бессимптомной бактериурии // Педиатрия (Приложение к журналу Consilium Medicum). 2018. № 1. С. 106–110. EDN: YWOSCR doi: 10.26442/2413-8460_2018.1.106-110
31. Rocha J., Botelho J., Ksiezarek M., et al. *Lactobacillus mulieris* sp. nov., a new species of *Lactobacillus delbrueckii* group // Int J Syst Evol Microbiol. 2020. Vol. 70, N 3. P. 1522–1527. doi: 10.1099/ijsem.0.003901

32. Lewis D.A., Brown R., Williams J., et al. The human urinary microbiome; bacterial DNA in voided urine of asymptomatic adults // *Front Cell Infect Microbiol.* 2013. Vol. 3. ID 41. doi: 10.3389/fcimb.2013.00041
33. Peng Z., Zhuang J., Shen B. The role of microbiota in tumorigenesis, progression and treatment of bladder cancer // *Microbiome Res Rep.* 2024. Vol. 3. ID 5. doi: 10.20517/mrr.2023.47
34. Wu P., Zhang G., Zhao J., et al. Corrigendum: profiling the urinary microbiota in male patients with bladder cancer in China // *Front Cell Infect Microbiol.* 2018. Vol. 8. ID 429. doi: 10.3389/fcimb.2018.00429
35. Hussein A.A., Elsayed A.S., Durrani M., et al. Investigating the association between the urinary microbiome and bladder cancer: An exploratory study // *Urol Oncol.* 2021. Vol. 39, N 6. P. 370.e9–370.e19. doi: 10.1016/j.urolonc.2020.12.011
36. Parra-Grande M., Ore-Arce M., Martinez-Priego L., et al. Profiling the bladder microbiota in patients with bladder cancer // *Front Microbiol.* 2022. Vol. 12. ID 718776. doi: 10.3389/fmicb.2021.718776
37. Qiu Y., Gao Y., Chen C., et al. Deciphering the influence of urinary microbiota on FoxP3⁺ regulatory T cell infiltration and prognosis in Chinese patients with non-muscle-invasive bladder cancer // *Hum Cell.* 2022. Vol. 35, N 2. P. 511–521. doi: 10.1007/s13577-021-00659-0
38. Chipollini J., Wright J.R., Nwanosike H., et al. Characterization of urinary microbiome in patients with bladder cancer: results from a single-institution, feasibility study // *Urol Oncol.* 2020. Vol. 38, N 7. P. 615–621. doi: 10.1016/j.urolonc.2020.04.014
39. Moynihan M., Sullivan T., Provenzano K., Rieger-Christ K. Urinary microbiome evaluation in patients presenting with hematuria with a focus on exposure to tobacco smoke // *Res Rep Urol.* 2019. Vol. 11. P. 359–367. doi: 10.2147/RRU.S233386
40. Hourigan S.K., Zhu W., Wong S.W.W., et al. Studying the urine microbiome in superficial bladder cancer: samples obtained by mid-stream voiding versus cystoscopy // *BMC Urol.* 2020. Vol. 20. ID 5. doi: 10.1186/s12894-020-0576-z
41. Liu F., Liu A., Zhang Z., et al. Dysbiosis signatures of the microbial profile in tissue from bladder cancer // *Cancer Med.* 2019. Vol. 8, N 16. P. 6904–6914. doi: 10.1002/cam4.2419
42. Mai G., Chen L., Li R., et al. Common core bacterial biomarkers of bladder cancer based on multiple datasets // *BioMed Res Int.* 2019. Vol. 2019. ID 4824909. doi: 10.1155/2019/4824909
43. Hrbacek J., Morais D., Cermak P., et al. Alpha-diversity and microbial community structure of the male urinary microbiota depend on urine sampling method // *Sci Rep.* 2021. Vol. 11, N 1. ID 23758. doi: 10.1038/s41598-021-03292-x
44. Oresta B., Braga D., Lazzeri M., et al. The microbiome of catheter collected urine in males with bladder cancer according to disease stage // *J Urol.* 2021. Vol. 205, N 1. P. 86–93. doi: 10.1097/JU.0000000000001336
45. Bučević Popović V., Šitum M., Chow C. — E.T., et al. The urinary microbiome associated with bladder cancer // *Sci Rep.* 2018. Vol. 8, N 1. ID 12157. doi: 10.1038/s41598-018-29054-w
46. Pederzoli F., Ferrarese R., Amato V., et al. Sex-specific alterations in the urinary and tissue microbiome in therapy-naïve urothelial bladder cancer patients // *Eur Urol Oncol.* 2020. Vol. 3, N 6. P. 784–788. doi: 10.1016/j.euo.2020.04.002
47. Vermeulen S.H., Hanum N., Grotenhuis A.J., et al. Recurrent urinary tract infection and risk of bladder cancer in the Nijmegen bladder cancer study // *Br J Cancer.* 2015. Vol. 112, N 3. P. 594–600. doi: 10.1038/bjc.2014.601
48. Поздеев О.К. Молекулярно-генетические основы патогенности энтеробактерий // *Практическая медицина.* 2010. № 2. С. 84–88. EDN: MDXIKX
49. Hannan T.J., Mysorekar I.U., Hung C.S., et al. Early severe inflammatory responses to uropathogenic *E. coli* predispose to chronic and recurrent urinary tract infection // *PLoS pathogens.* 2010. Vol. 6, N 8. ID e1001042. doi: 10.1371/journal.ppat.1001042
50. Alon-Maimon T., Mandelboim O., Bachrach G. *Fusobacterium nucleatum* and cancer // *Periodontology.* 2022. Vol. 89, N 1. P. 166–180. doi: 10.1111/prd.12426
51. Вечерковская М.Ф., Тец Г.В., Тец В.В. Микробиота и онкологические заболевания (обзор литературы) // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.* 2020. Т. 27, № 4. С. 14–27. EDN: CNCWAM doi: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-14-27
52. Miller S.I., Ernst R.K., Bader M.W. LPS, TLR4 and infectious disease diversity // *Nat Rev Microbiol.* 2005. Vol. 3, N 1. P. 36–46. doi: 10.1038/nrmicro1068
53. Костин Р.К., Малюгин Д.А., Соленова Л.Г., Кулаева Е.Д. Микробиота желудочно-кишечного тракта и канцерогенез в различных органах человека // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2023. Т. 100, № 1. С. 110–125. EDN: CYBYBS doi: 10.36233/0372-9311-310 EDN: CYBYBS
54. Ding X., Hu W., Li J., et al. Relationship of urinary pathogenic bacteria and stone composition in patients with infectious stones // *Chinese J Urol.* 2002. N 12. P. 734–738.
55. Wernke K.M., Xue M., Tirla A., et al. Structure and bioactivity of colibactin // *Bioorg Med Chem Lett.* 2020. Vol. 30, N 15. ID 127280. doi: 10.1016/j.bmcl.2020.127280
56. Волошко Л.Н., Пиневиц А.В. Разнообразие токсинов цианобактерий // *Астраханский вестник экологического образования.* 2014. № 1. С. 68–80. EDN: RXBFSP
57. Naka T., Fujiwara N., Yano I., et al. Structural analysis of sphingophospholipids derived from *Sphingobacterium spiritivorum*, the type species of genus *Sphingobacterium* // *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2003. Vol. 1635, N 2–3. P. 83–92. doi: 10.1016/j.bbalip.2003.10.010
58. Huycke M.M., Abrams V., Moore D.R. *Enterococcus faecalis* produces extracellular superoxide and hydrogen peroxide that damages colonic epithelial cell DNA // *Carcinogenesis.* 2002. Vol. 23, N 3. P. 529–536. doi: 10.1093/carcin/23.3.529
59. Галямина М.А., Побегуц О.В., Горбачев А.Ю. Роль микоплазм в качестве инфекционного агента при канцерогенезе // *Успехи молекулярной онкологии.* 2023. Т. 10, № 3. С. 36–49. EDN: KFGBLE doi: 10.17650/2313-805X-2023-10-3-36-49
60. Zarei O., Rezaei S., Mousavi A. *Mycoplasma genitalium* and cancer: a brief review // *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013. Vol. 14, N 6. P. 3425–3428. doi: 10.7314/APJCP.2013.14.6.3425
61. Zinatizadeh M.R., Masoumalinejad Z., Parnak F. The prevalence of *Mycoplasma hyorhinis* contamination in tissues samples from cancer patients: A brief report // *Mod Med Lab J.* 2019. Vol. 2, N 1. P. 91–95. doi: 10.30699/mmlj17.1.3.91
62. Yacoub E., Saed Abdul-Wahab O.M., Al-Shyarba M.H., Ben Abdelmoumen Mardassi B. The relationship between mycoplasmas and cancer: Is it fact or fiction? Narrative review and update on the situation // *J Oncol.* 2021. Vol. 2021. ID 9986550. doi: 10.1155/2021/9986550

63. Urbanek C., Goodison S., Chang M., et al. Detection of antibodies directed at *M. hyorhinis* p37 in the serum of men with newly diagnosed prostate cancer // *BMC Cancer*. 2011. Vol. 11. ID 233. doi: 10.1186/1471-2407-11-233
64. Rogers M.B. Mycoplasma and cancer: in search of the link // *Oncotarget*. 2011. Vol. 2, N 4. ID 271. doi: 10.18632/oncotarget.264
65. Lee S.H., Mahendran R., Tham S.M., et al. Tryptophan–kynurenine ratio as a biomarker of bladder cancer // *BJU Int*. 2021. Vol. 127, N 4. P. 445–453. doi: 10.1111/bju.15205
66. Chung K.-T., Gadupudi G.S. Possible roles of excess tryptophan metabolites in cancer // *Environ Mol Mutagen*. 2011. Vol. 52, N 2. P. 81–104. doi: 10.1002/em.20588
67. Brausi M., Oddens J., Sylvester R., et al. Side effects of Bacillus Calmette–Guérin (BCG) in the treatment of intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG // *Eur Urol*. 2014. Vol. 65, N 1. P. 69–76. doi: 10.1016/j.eururo.2013.07.021
68. Фигурин К.М. Внутрипузырная БЦЖ-терапия при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря // *Онкоурология*. 2012. Т. 8, № 1. С. 14–23. EDN: OTORPF doi: 10.17650/1726-9776-2012-8-1-14-22
69. Green D.B., Kawashima A., Menias C.O., et al. Complications of intravesical BCG immunotherapy for bladder cancer // *Radiographics*. 2019. Vol. 39, N 1. P. 80–94. doi: 10.1148/rg.2019180014
70. Koch G.E., Smelser W.W., Chang S.S. Side effects of intravesical BCG and chemotherapy for bladder cancer: what they are and how to manage them // *Urology*. 2021. Vol. 149. P. 11–20. doi: 10.1016/j.urolgy.2020.10.039
71. Эйсса А.С.А.Э., Расслан О., Фуад Л., и др. Экспрессия генов доменоподобного рецептора 4 (NLR4) домена олигомеризации нуклеотидов и уровень интерлейкина 1β (IL-1β) в образцах мочи до и после внутрипузырной терапии БЦЖ для лечения рака мочевого пузыря // *Медицинская иммунология*. 2020. Т. 22, № 6. С. 1141–1154. EDN: UHQQIO doi: 10.15789/1563-0625-NOD-2101
72. Woolbright B.L., Xuan H., Ahmed I., et al. Aging induces changes in cancer formation and microbial content in a murine model of bladder cancer // *Geroscience*. 2024. Vol. 46, N 3. P. 3361–3375. doi: 10.1007/s11357-024-01064-9
73. Domingos-Pereira S., Sathiyadan K., La Rosa S., et al. Intravesical Ty21a vaccine promotes dendritic cells and T cell-mediated tumor regression in the MB49 bladder cancer model // *Cancer Immunol Res*. 2019. Vol. 7, N 4. P. 621–629. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0671
74. Малаева Е.Г. Инфекции мочевыводящих путей и микробиота // *Проблемы здоровья и экологии*. 2021. Т. 18, № 3. С. 5–14. EDN: TQULMJ doi: 10.51523/2708-6011.2021-18-3-1
75. Kyrgiou M., Mitra A., Moscicki A.-B. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? // *Transl Res*. 2017. Vol. 179. P. 168–182. doi: 10.1016/j.trsl.2016.07.004
76. Ташланова В.В., Катаева Л.В., Степанова Т.Ф. Видовая характеристика бактерий рода *Lactobacillus*, циркулирующих в различных локусах организма человека // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2023. Т. 100, № 4. С. 364–375. EDN: SBYXKC doi: 10.36233/0372-9311-332
77. Суворов А.Н. О нас и наших онколитических бактериях // *Природа*. 2018. № 8. С. 3–9. EDN: YAMNJJ doi: 10.31857/S0032874X0000478-4
78. Xu W., Yang L., Lee P., et al. Mini-review: perspective of the microbiome in the pathogenesis of urothelial carcinoma // *Am J Clin Exp Urol*. 2014. Vol. 2, N 1. P. 57–61.

REFERENCES

1. Axel EM, Matveev VB. Statistics of malignant tumors of urinary and male urogenital organs in Russia and the countries of the former USSR. *Cancer Urology*. 2019;15(2):15–24. EDN: VMMGKE doi: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24
2. Popov SV, Guseynov RG, Khizha VV, et al. Main epidemiological data on cases of malignant neoplasms of the bladder in Saint Petersburg in 2012–2021. *Cancer Urology*. 2023;19(2):133–145. EDN: VMMGKE doi: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-133-145
3. Zhang W, Yang F, Mao S, et al. Bladder cancer-associated microbiota: Recent advances and future perspectives. *Heliyon*. 2023;9(1):e13012. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e13012
4. Sapozhkova JY, Makolin IA. Malignant neoplasms of urogenital system in men. In: *Medicine: education, practice and science: a collection of scientific papers*. Vol. 1. Moscow: Medicine; 2018. P. 11–16. EDN: XSYVTV (In Russ.)
5. Hrbáček J, Tláškal V, Čermák P, et al. Bladder cancer is associated with decreased urinary microbiota diversity and alterations in microbial community composition. *Urol Oncol: Semin Orig Investig*. 2023;41(2):107.e15–107.e22. doi: 10.1016/j.urolonc.2022.09.018
6. Yacoub A, Alou MT, Lagier JC, et al. Urinary microbiota and bladder cancer: A systematic review and a focus on uropathogens. *Semin Cancer Biol*. 2022;86(3):875–884. doi: 10.1016/j.semcancer.2021.12.010
7. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–249. doi: 10.3322/caac.21660
8. Kogan MI, Naboka YuL, Ryzhkin AV, Vasilyev ON. Microbiota/microbiome urine and bladder cancer. *Cancer Urology*. 2020;16(2):97–103. EDN: FZBZCA doi: 10.17650/1726-9776-2020-16-2-97-103
9. Jubber I, Ong S, Bukavina L, et al. Epidemiology of bladder cancer in 2023: a systematic review of risk factors. *Eur Urol*. 2023;84(2):176–190. doi: 10.1016/j.eururo.2023.03.029
10. Gaffney CD, Katims A, D'Souza N, et al. Bladder cancer carcinogens: Opportunities for risk reduction. *Eur Urol Focus*. 2023;9(4):575–578. doi: 10.1016/j.euf.2023.03.017
11. Dubrovin VN. Epidemiology of bladder cancer. *Kazan medical journal*. 1996;77(4):294–298. doi: 10.17816/kazmj104542
12. Shaposhnikov AV, Kit OI, Dzhenskova EA, Legostaeva KV. Cancer-induced diagnostic and therapeutic interventions. *Siberian journal of oncology*. 2021;20(4):146–151. EDN: VGEFDT doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-146-151
13. He C, Lei B, Huang L, et al. Gut microbial composition changes in bladder cancer patients: a case-control study in Harbin, China. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2020;29(2):395–403. doi: 10.6133/apjcn.202007_29(2).0022

14. Ma W, Zhang W, Shen L, et al. Can smoking cause differences in urine microbiome in male patients with bladder cancer? A retrospective study. *Front Oncol.* 2021;11:677605. doi: 10.3389/fonc.2021.677605
15. Allen MJ, Boyland E, Dukes CE, et al. Cancer of the urinary bladder induced in mice with metabolites of aromatic amines and tryptophan. *Br J Cancer.* 1957;11(2):212–228. doi: 10.1038/bjc.1957.29
16. Talaska G. Aromatic amines and human urinary bladder cancer: exposure sources and epidemiology. *J Environ Sci Health C.* 2003;21(1):29–43. doi: 10.1081/GNC-120021372
17. Freudenthal RI, Stephens E, Anderson DP. Determining the potential of aromatic amines to induce cancer of the urinary bladder. *Int J Toxicol.* 1999;18(5):353–359. doi: 10.1080/1091581992252
18. Gizinger OA, Radzinskiy VE. Human papillomavirus: pathogenesis and correction of immune disturbances. *Doctor.Ru.* 2021;20(6):80–86. EDN: WQGLJL doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-80-86
19. Krakhotkin DV, Ivanov SN, Naboka YL, et al. Viral pathogens in urological diseases. *Medical Herald of the South of Russia.* 2018;9(4):14–21. EDN: YVDGBV doi: 10.21886/2219-8075-2018-9-4-14-21
20. Omarova KG, Aleshina NI, Ponezhova ZB, et al. Risks of oncologic pathology in parasitosis at the present time. *Therapeutic archive.* 2020;92(11):82–85. EDN: MNEOFR doi: 10.26442/00403660.2020.11.000710
21. Zorov DB, Plotnikov EY, Silachev DN, et al. Microbiota and mitochondria. Putting an equal sign between mitochondria and bacteria. *Biochemistry (Moscow).* 2014;79(10):1252–1268. EDN: TLTRRV doi: 10.1134/S0006297914100046
22. Zeng J, Zhang G, Chen C, et al. Alterations in urobiome in patients with bladder cancer and implications for clinical outcome: a single-institution study. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:555508. doi: 10.3389/fcimb.2020.555508
23. Adebayo AS, Suryavanshi MV, Bhute S, et al. The microbiome in urogenital schistosomiasis and induced bladder pathologies. *PLoS Neglected Trop Dis.* 2017;11(11):e0005826. doi: 10.1371/journal.pntd.0005826
24. Wolfe AJ, Brubaker L. "Sterile urine" and the presence of bacteria. *Eur Urol.* 2015;68(2):173–174. doi: 10.1016/j.eururo.2015.02.041
25. Brubaker L, Wolfe AJ. The female urinary microbiota, urinary health and common urinary disorders. *Ann Transl Med.* 2017;5(2):34. doi: 10.21037/atm.2016.11.62
26. Bi H, Tian Y, Song C, et al. Urinary microbiota — a potential biomarker and therapeutic target for bladder cancer. *J Med Microbiol.* 2019;68(10):1471–1478. doi: 10.1099/jmm.0.001058
27. Mansour B, Monyók A, Makra N, et al. Bladder cancer-related microbiota: Examining differences in urine and tissue samples. *Sci Rep.* 2020;10(1):11042. doi: 10.1038/s41598-020-67443-2
28. Lotte R, Lotte L, Ruimy R. *Actinotignum schaalii* (formerly *Actinobaculum schaalii*): a newly recognized pathogen-review of the literature. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(1):28–36. doi: 10.1016/j.cmi.2015.10.038
29. Brahimi S, Cadoret F, Fournier P-E, et al. '*Actinotignum timonense*' sp. nov., a new bacterial species isolated from a human urine sample. *New Microbes New Infect.* 2017;16:47–48. doi: 10.1016/j.nmni.2017.01.002
30. Zaharova IN, Mumladze EB, Machneva EB, Kasyanova AN. Mechanisms of urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria. *Pediatrics (Consilium Medicum Supplement).* 2018;(1):106–110. EDN: YWOSCR doi: 10.26442/2413-8460_2018.1.106-110
31. Rocha J, Botelho J, Ksiezarek M, et al. *Lactobacillus mulieris* sp. nov., a new species of *Lactobacillus delbrueckii* group. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2020;70(3):1522–1527. doi: 10.1099/ijsem.0.003901
32. Lewis DA, Brown R, Williams J, et al. The human urinary microbiome; bacterial DNA in voided urine of asymptomatic adults. *Front Cell Infect Microbiol.* 2013;3:41. doi: 10.3389/fcimb.2013.00041
33. Peng Z, Zhuang J, Shen B. The role of microbiota in tumorigenesis, progression and treatment of bladder cancer. *Microbiome Res Rep.* 2024;3:5. doi: 10.20517/mrr.2023.47
34. Wu P, Zhang G, Zhao J, et al. Corrigendum: profiling the urinary microbiota in male patients with bladder cancer in China. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:429. doi: 10.3389/fcimb.2018.00429
35. Hussein AA, Elsayed AS, Durrani M, et al. Investigating the association between the urinary microbiome and bladder cancer: An exploratory study. *Urol Oncol.* 2021;39(6):370.e9–370.e19. doi: 10.1016/j.urolonc.2020.12.011
36. Parra-Grande M, Ore-Arce M, Martinez-Priego L, et al. Profiling the bladder microbiota in patients with bladder cancer. *Front Microbiol.* 2022;12:718776. doi: 10.3389/fmicb.2021.718776
37. Qiu Y, Gao Y, Chen C, et al. Deciphering the influence of urinary microbiota on FoxP3⁺ regulatory T cell infiltration and prognosis in Chinese patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Hum Cell.* 2022;35(2):511–521. doi: 10.1007/s13577-021-00659-0
38. Chipollini J, Wright JR, Nwanosike H, et al. Characterization of urinary microbiome in patients with bladder cancer: results from a single-institution, feasibility study. *Urol Oncol.* 2020;38(7):615–621. doi: 10.1016/j.urolonc.2020.04.014
39. Moynihan M, Sullivan T, Provenzano K, Rieger-Christ K. Urinary microbiome evaluation in patients presenting with hematuria with a focus on exposure to tobacco smoke. *Res Rep Urol.* 2019;11:359–367. doi: 10.2147/RRU.S233386
40. Hourigan SK, Zhu W, Wong SWW, et al. Studying the urine microbiome in superficial bladder cancer: samples obtained by midstream voiding versus cystoscopy. *BMC Urol.* 2020;20:5. doi: 10.1186/s12894-020-0576-z
41. Liu F, Liu A, Zhang Z, et al. Dysbiosis signatures of the microbial profile in tissue from bladder cancer. *Cancer Med.* 2019;8(16):6904–6914. doi: 10.1002/cam4.2419
42. Mai G, Chen L, Li R, et al. Common core bacterial biomarkers of bladder cancer based on multiple datasets. *BioMed Res Int.* 2019;2019:4824909. doi: 10.1155/2019/4824909
43. Hrbacek J, Morais D, Cermak P, et al. Alpha-diversity and microbial community structure of the male urinary microbiota depend on urine sampling method. *Sci Rep.* 2021;11(1):23758. doi: 10.1038/s41598-021-03292-x
44. Oresta B, Braga D, Lazzeri M, et al. The microbiome of catheter collected urine in males with bladder cancer according to disease stage. *J Urol.* 2021;205(1):86–93. doi: 10.1097/JU.0000000000001336
45. Bučević Popović V, Šitum M, Chow C-ET, et al. The urinary microbiome associated with bladder cancer. *Sci Rep.* 2018;8(1):12157. doi: 10.1038/s41598-018-29054-w
46. Pederzoli F, Ferrarese R, Amato V, et al. Sex-specific alterations in the urinary and tissue microbiome in therapy-naïve urothelial bladder cancer patients. *Eur Urol Oncol.* 2020;3(6):784–788. doi: 10.1016/j.euo.2020.04.002
47. Vermeulen SH, Hanum N, Grotenhuis AJ, et al. Recurrent urinary tract infection and risk of bladder cancer in the Nijmegen bladder cancer study. *Br J Cancer.* 2015;112(3):594–600. doi: 10.1038/bjc.2014.601
48. Pozdeyev OC. Molecular genetic foundations of pathogenicity of enterobacterium. *Practical medicine.* 2010;(2):84–88. EDN: MDXIKX

49. Hannan TJ, Mysorekar IU, Hung CS, et al. Early severe inflammatory responses to uropathogenic *E. coli* predispose to chronic and recurrent urinary tract infection. *PLoS pathogens*. 2010;6(8):e1001042. doi: 10.1371/journal.ppat.1001042
50. Alon-Maimon T, Mandelboim O, Bachrach G. *Fusobacterium nucleatum* and cancer. *Periodontology*. 2022;89(1):166–180. doi: 10.1111/prd.12426
51. Vecherkovskaya MF, Tetz GV, Tetz VV. Microbiota and cancer (review of literature). *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2020;27(4):14–27. EDN: CNCWAM doi: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-14-27
52. Miller SI, Ernst RK, Bader MW. LPS, TLR4 and infectious disease diversity. *Nat Rev Microbiol*. 2005;3(1):36–46. doi: 10.1038/nrmicro1068
53. Kostin RK, Malyugin DA, Solenova LG, Kulaeva ED. Gut microbiota and carcinogenesis in various human organs. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2023;100(1):110–125. EDN: CYBYBS doi: 10.36233/0372-9311-310
54. Ding X, Hu W, Li J, et al. Relationship of urinary pathogenic bacteria and stone composition in patients with infectious stones. *Chinese J Urol*. 2002;(12):734–738.
55. Wernke KM, Xue M, Tirla A, et al. Structure and bioactivity of colibactin. *Bioorg Med Chem Lett*. 2020;30(15):127280. doi: 10.1016/j.bmcl.2020.127280
56. Voloshko LN, Pinevich AV. Diversity of the cyanobacterial toxins. *Astrakhan Bulletin for Environmental Education*. 2014;(1):68–80. EDN: RXBFSP
57. Naka T, Fujiwara N, Yano I, et al. Structural analysis of sphingophospholipids derived from *Sphingobacterium spiritivorum*, the type species of genus *Sphingobacterium*. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2003;1635(2–3):83–92. doi: 10.1016/j.bbalip.2003.10.010
58. Huycke MM, Abrams V, Moore DR. Enterococcus faecalis produces extracellular superoxide and hydrogen peroxide that damages colonic epithelial cell DNA. *Carcinogenesis*. 2002;23(3):529–536. doi: 10.1093/carcin/23.3.529
59. Galyamina MA, Pobeguts OV, Gorbachev AYU. The role of mycoplasmas as an infectious agent in carcinogenesis. *Advances in Molecular Oncology*. 2023;10(3):36–49. EDN: KFGBLE doi: 10.17650/2313-805X-2023-10-3-36-49
60. Zarei O, Rezaia S, Mousavi A. Mycoplasma genitalium and cancer: a brief review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(6):3425–3428. doi: 10.7314/APJCP.2013.14.6.3425
61. Zinatizadeh MR, Masoumalinejad Z, Parnak F. The prevalence of *Mycoplasma hyorhinis* contamination in tissues samples from cancer patients: A brief report. *Mod Med Lab J*. 2019;2(1):91–95. doi: 10.30699/mmjlj.17.1.3.91
62. Yacoub E, Saed Abdul-Wahab OM, Al-Shyarba MH, Ben Abdelmoumen Mardassi B. The relationship between mycoplasmas and cancer: Is it fact or fiction? Narrative review and update on the situation. *J Oncol*. 2021;2021:9986550. doi: 10.1155/2021/9986550
63. Urbanek C, Goodison S, Chang M, et al. Detection of antibodies directed at *M. hyorhinis* p37 in the serum of men with newly diagnosed prostate cancer. *BMC Cancer*. 2011;11:233. doi: 10.1186/1471-2407-11-233
64. Rogers MB. Mycoplasma and cancer: in search of the link. *Oncotarget*. 2011;2(4):271. doi: 10.18632/oncotarget.264
65. Lee SH, Mahendran R, Tham SM, et al. Tryptophan–kynurenine ratio as a biomarker of bladder cancer. *BJU Int*. 2021;127(4):445–453. doi: 10.1111/bju.15205
66. Chung K-T, Gadupudi GS. Possible roles of excess tryptophan metabolites in cancer. *Environ Mol Mutagen*. 2011;52(2):81–104. doi: 10.1002/em.20588
67. Brausi M, Oddens J, Sylvester R, et al. Side effects of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) in the treatment of intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. *Eur Urol*. 2014;65(1):69–76. doi: 10.1016/j.eururo.2013.07.021
68. Figurin KM. Intravesical bcg therapy for non-muscle invasive bladder cancer. *Cancer Urology*. 2012;8(1):14–23. EDN: OTORPF doi: 10.17650/1726-9776-2012-8-1-14-22
69. Green DB, Kawashima A, Menias CO, et al. Complications of intravesical BCG immunotherapy for bladder cancer. *Radiographics*. 2019;39(1):80–94. doi: 10.1148/rg.2019180014
70. Koch GE, Smelser WW, Chang SS. Side effects of intravesical BCG and chemotherapy for bladder cancer: what they are and how to manage them. *Urology*. 2021;149:11–20. doi: 10.1016/j.urology.2020.10.039
71. Eissa AS, Rasslan O, Fouad L, et al. Nucleotide oligomerization domain-like receptor 4 (NLR4) gene expression and interleukin 1- β (IL1- β) level in urine samples before and after intravesical BCG therapy for treatment of bladder cancer. *Medical Immunology (Russia)*. 2020;22(6):1141–1154. EDN: UHQQIO doi: 10.15789/1563-0625-NOD-2101
72. Woolbright BL, Xuan H, Ahmed I, et al. Aging induces changes in cancer formation and microbial content in a murine model of bladder cancer. *Geroscience*. 2024;46(3):3361–3375. doi: 10.1007/s11357-024-01064-9
73. Domingos-Pereira S, Sathiyandan K, La Rosa S, et al. Intravesical Ty21a vaccine promotes dendritic cells and T cell-mediated tumor regression in the MB49 bladder cancer model. *Cancer Immunol Res*. 2019;7(4):621–629. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0671
74. Malaeva EG. Urinary tract infections and microbiota. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(3):5–14. EDN: TQULMJ doi: 10.51523/2708-6011.2021-18-3-1
75. Kyrgiou M, Mitra A, Moscicki A-B. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? *Transl Res*. 2017;179:168–182. doi: 10.1016/j.trsl.2016.07.004
76. Tashlanova VV, Kataeva LV, Stepanova TF. Species characteristics of bacteria of the genus *Lactobacillus* identified in different loci of the human body (literature review). *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2023;100(4):364–375. EDN: SBYXKC doi: 10.36233/0372-9311-332
77. Suvorov AN. About us and our oncolytic bacteria. *Nature*. 2018;(8):3–9. EDN: YAMNJJ doi: 10.31857/S0032874X0000478-4
78. Xu W, Yang L, Lee P, et al. Mini-review: perspective of the microbiome in the pathogenesis of urothelial carcinoma. *Am J Clin Exp Urol*. 2014;2(1):57–61.

ОБ АВТОРАХ

***Игорь Юрьевич Лисицын**, канд. мед. наук; адрес: Россия, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70; e-mail: urologlis@mail.ru

Дмитрий Николаевич Майстренко, д-р мед. наук; ORCID: 0000-0001-8174-7461; eLibrary SPIN: 7363-4840; e-mail: may64@inbox.ru

Дмитрий Анатольевич Гранов, д-р мед. наук, профессор, академик РАН; ORCID: 0000-0002-8746-8452; eLibrary SPIN: 5256-2744; e-mail: d.granov@gmail.ru

Светлана Юрьевна Румянцева, канд. мед. наук; e-mail: si_rumiantseva@rrcrst.ru

Олег Евгеньевич Молчанов, д-р мед. наук; ORCID: 0000-0003-3882-1720; eLibrary SPIN: 5557-6484; e-mail: molchanovo@mail.ru

Ольга Евгеньевна Пунченко, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0002-1847-3231; eLibrary SPIN: 5029-7130; e-mail: Olga.Punchenko@szgmu.ru

AUTHORS' INFO

***Igor Yu. Lisitsyn**, MD, Cand. Sci. (Medicine); address: 70 Lenin-gradskaya st., Pesochnyi village, Saint Petersburg, 197758, Russia; e-mail: urologlis@mail.ru

Dmitrii N. Maistrenko, MD, Dr. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0001-8174-7461; eLibrary SPIN: 7363-4840; e-mail: may64@inbox.ru

Dmitrii A. Granov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; ORCID: 0000-0002-8746-8452; eLibrary SPIN: 5256-2744; e-mail: d.granov@gmail.ru

Svetlana Yu. Rumyantseva, MD, Cand. Sci. (Medicine); e-mail: si_rumiantseva@rrcrst.ru

Oleg E. Molchanov, MD, Dr. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0003-3882-1720; eLibrary SPIN: 5557-6484; e-mail: molchanovo@mail.ru

Olga E. Punchenko, MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0002-1847-3231; eLibrary SPIN: 5029-7130; e-mail: Olga.Punchenko@szgmu.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author