

Микробиота/микробиом мочи и рак мочевого пузыря

М.И. Коган, Ю.Л. Набока, А.В. Рыжкин, О.Н. Васильев

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 344022 Ростов-на-Дону, Нахичеванский переулоч, 29

Контакты: Михаил Иосифович Коган dept_kogan@mail.ru

Цель обзора — суммарная систематизация имеющихся в мировой литературе свидетельств влияния роли микробиоты и микробиома мочи на развитие рака мочевого пузыря. С учетом постоянного развития медицинских технологий подвергаются пересмотру алгоритмы обследования пациентов, облигатный спектр диагностических средств, а также целесообразность использования новейших лабораторных методик.

Ключевые слова: мочевыводящий путь, микробиота, микробиом, пиросеквенирование, рак мочевого пузыря, микробиологический метод

Для цитирования: Коган М.И., Набока Ю.Л., Рыжкин А.В., Васильев О.Н. Микробиота/микробиом мочи и рак мочевого пузыря. Онкоурология 2020;16(2):97–103.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-2-97-103



Microbiota/microbiome urine and bladder cancer

M.I. Kogan, Yu.L. Naboka, A.V. Ryzhkin, O.N. Vasilyev

Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia; 29 Nakhichevanskiy Pereulok, Rostov-on-Don 344022, Russia

The aim of the review was to systematize the evidence available in the world literature on the influence of the role of microbiota and urinary microbiome on the development of bladder cancer. Given the constant development of medical technologies, patient examination algorithms, an obligate range of diagnostic tools, and the appropriateness of using the latest laboratory techniques are being reviewed.

Key words: urinary tract, microbiota, microbiome, pyrosequencing, bladder cancer, microbiological method

For citation: Kogan M.I., Naboka Yu.L., Ryzhkin A.V., Vasilyev O.N. Microbiota/microbiome urine and bladder cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(2):97–103. (In Russ.).

В России в 2018 г. рак мочевого пузыря (РМП) был диагностирован у 17426 пациентов, среди них 13479 мужчин и 3947 женщин [1]. В последние 10 лет в России растут показатели заболеваемости, но снижаются показатели смертности от данной патологии. При этом в мире имеют место различные тенденции [2]. Поэтому растет актуальность исследований по этиологии и патофизиологии РМП, особенно вследствие того, что известно об этом мало. Тем не менее установлено, что к развитию РМП причастны генетические мутации и эпигеномные факторы риска, такие как курение, химические канцерогены, хлорирование питьевой воды, некоторые химиотерапевтические средства [3]. Эти факторы влияют не только на макроорганизм в целом, но и на его микробиоту, под которой понимают ансамбль эволюционно сложившихся симбиотических взаимоотношений между бактериями, вирусами, грибами и паразитами, населяющими огромные территории эпителиальных барьерных поверхностей и различных биотопов организма человека [4].

Уже более 50 лет хорошо известна роль такого паразитарного поражения мочевого пузыря, как шистосомоз (*Shistosoma haematobium*), в развитии его раковой трансформации. Шистосомоз распространен на Ближнем Востоке и в Африке, преимущественно у молодых мужчин (в среднем 20 лет) и медленно в течение 10–20 лет трансформируется в плоскоклеточный рак [5–7]. Патофизиологическая трансформация заключается в наличии воспалительной реакции в стенке мочевого пузыря, которая сопровождается образованием свободных радикалов, способствующих многочисленным генетическим мутациям и синтезу соединений с высоким канцерогенным потенциалом (N-нитрозаминов и полициклических ароматических углеводородов). Итог данного процесса — злокачественная трансформация уротелия [8]. В настоящее время *Shistosoma haematobium* признана биологическим агентом, входящим в группу биоканцерогенов (Международное агентство по исследованию рака (IARC), 2012) [9].

Другими возможными факторами, вызывающими развитие РМП, являются вирусные патогены, в частности онкогенные типы вирусов папилломы человека (human papillomavirus, HPV) [10]. Данные по верификации различных генотипов HPV относительно их причастности к развитию РМП до сих пор остаются неясными и весьма противоречивыми. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о доминировании HPV16 [11, 12], тогда как в других работах показано наибольшее распространение HPV6 [13, 14]. По данным мета-анализа, основанного на 52 публикациях ($n = 2855$), общая распространенность HPV при РМП составляет 16,88 %, при этом чаще регистрируются генотипы 16, 18, 33, 6 и 31 [15].

В настоящее время изучены некоторые аспекты влияния бактериальной микробиоты и ее генетического материала, называемого микробиомом, на множество физиологических функций макроорганизма, таких как иммунитет, метаболизм, кроветворение и др. [16]. Однако в последнее десятилетие было также убедительно показано, что микробиота играет роль в развитии не только воспалительных, но и раковых заболеваний [17].

Нами проведен систематический поиск текущих публикаций баз данных PubMed, Medline, eLIBRARY, Web of Science с использованием ключевых слов “urinary tract, microbiota, microbiome, pyrosequencing, bladder cancer, microbiological methods”. Таким образом, в обзор включены источники литературы, представляющие собой отечественные и зарубежные фундаментальные обзоры, метаобзоры, оригинальные исследования, в которых отражена динамика представлений и мнений об аспектах настоящего обзора.

C. de Martel и соавт. (2012) пришли к заключению о том, что около 20 % злокачественных опухолей человека так или иначе связаны с определенными таксонами микроорганизмов [18]. IARC определило 10 родов микробов, роль которых в канцерогенезе точно установлена. Однако, несмотря на то, что «эти микробы колонизируют большую когорту человеческой популяции, только у части этой группы развивается рак, поскольку генотипы хозяина и микроба влияют на предрасположенность к раку» [19]. Оказалось, что некоторые микроорганизмы участвуют в развитии злокачественных новообразований в желудочно-кишечном тракте человека. Именно в этом биотопе микробиота и микробиом были тщательно изучены [20]. Так, хорошо известна связь рака желудка и *Helicobacter pylori*. Данный микроорганизм обнаруживают у 70–80 % больных язвенной болезнью желудка и в 60–70 % случаев при раке желудка. Канцерогенез *H. pylori* связан с мощным и разнообразным патогенным потенциалом, в частности с продукцией ферментов патогенности и белковых цитотоксинов VacA и GagA. «Вакуолизирующий» цитотоксин VacA нарушает целостность мем-

браны клетки, способствует образованию в ней вакуолей с последующим апоптозом [21].

Помимо этого были выявлены связи определенных таксонов микробиоты кишечника с колоректальным раком. Дисбиотические изменения в данном биотопе могут инициировать развитие генетических мутаций, связанных с факторами вирулентности *Fusobacterium nucleatum*, в частности адгезина FadA, который связывается с E-кадгерином на эпителиальных клетках, способствуя прикреплению и инвазии этого микроорганизма, что активирует передачу сигналов β -катенина. Данный механизм, подробно описанный в работе M.R. Rubinstein и соавт. (2013), приводит к экспрессии транскрипционных факторов, онкогенов и др., что вызывает стимуляцию роста раковых клеток [22, 23]. Крупные и множественные исследования микробиоты и микробиома кишечника, их взаимосвязи с другими биотопами организма человека (кожа, ротовая полость и глотка, респираторный тракт) не могли не натолкнуть на мысль об ассоциации кишечной микробиоты с органами мочевой системы.

Еще в 90-е годы 20-го века и начале 21-го века были предприняты немногочисленные попытки повлиять на развитие и течение РМП путем использования бактериальных препаратов. Так, в 1995 г. в двойном слепом исследовании показано превентивное влияние перорального приема препарата, содержащего *Lactobacillus casei*, на рецидивы немышечно-инвазивного РМП [24]. Результаты исследования «случай — контроль», проведенного Y. Ohashi и соавт. (2002), показали, что регулярный прием молочнокислых бактерий из штаммов *Lactobacillus casei* Shirota снижает риск развития РМП в здоровой популяции [25]. Позднее в небольших исследованиях были приведены результаты приема (в течение 1 года) оральных пробиотиков, содержащих штаммы *Lactobacillus casei* Shirota, свидетельствующие о снижении уровня рецидивов немышечно-инвазивных опухолей мочевого пузыря после их трансуретральной резекции [26, 27]. В обзоре M. Monachese и соавт. (2012) была предложена гипотеза о том, что некоторые комменсалы кишечника, в частности представители грампозитивной микробиоты (*Bacillus* spp., *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Propionibacterium* spp.), за счет высокого содержания в клеточной стенке пептидогликана и тейхоевых кислот обладают высокой адсорбционной способностью, что позволяет им связывать на своей поверхности вещества, которые провоцируют развитие РМП (тяжелые металлы, кадмий, пестициды) [28].

Таким образом, результаты проанализированных исследований поддерживают гипотезу о том, что микробиота кишечника может быть вовлечена в процессы канцерогенеза и прогрессирования РМП.

Однако конкретные патофизиологические связи кишечной микробиоты со злокачественными поражениями мочевых путей не были предложены [29].

В известной мере это оказалось обусловлено старым мифом о стерильности мочи, до сих пор бытующим в современной научной среде урологов и микробиологов.

Представление о микробиоме мочи/мочевого пузыря

История его открытия началась в 2000-х годах, когда к бактериологическому исследованию мочи был применен расширенный набор питательных сред. Предшествующий бактериологический подход заключался в использовании нескольких питательных сред (Blood Agar, MacConkey Agar) для выявления в моче легкокультивируемых аэробных патогенов, в частности представителей семейства *Enterobacteriaceae*, вызывающих инфекции мочевых путей [30–33]. В первых публикациях, основанных на мультимедийном анализе микробиоты мочи, показан широкий спектр аэробных и анаэробных бактерий в моче как у здоровых женщин, мужчин, детей, так и при инфекциях мочевых путей [32, 34–38]. Новый прорыв в понимании микробиоты мочи произошел в связи с разработкой методологии геномного секвенирования бактерий. Высокопроизводительное секвенирование ДНК 2-го поколения (NGS) позволило идентифицировать в моче геномные ДНК бактерий и секвенировать ген *16S rRNA*, нуклеотидные последовательности в котором характеризуют определенный вид бактерии. Изучение микробиома мочи во многих позициях подтвердило результаты расширенных бактериологических исследований мочи у здоровых лиц о наличии в ней более 40 видов различных бактерий [39]. В дальнейшем были изучены микробные паттерны при послеоперационных инфекциях мочевых путей, стрессовом недержании мочи, рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей, гиперактивном мочевом пузыре у женщин [40–43]. Были показаны гендерные различия микробиоты мочи [44, 45]. Таким образом, догма о стерильности мочи была дезавуирована, но понимание того, что мочевой пузырь обладает своей особенной исконно природной микробиотой, еще не наступило.

Итак, для изучения микробиоты мочевого пузыря/мочи был применен расширенный культуральный подход, заключающийся в использовании питательных сред не только для аэробных микроорганизмов, но и для анаэробных. Аэробы выделяли на средах MacConkey Agar, HiCrome Klebsiella Selective Agar Base, HiCrome Candida Differential Agar, HiCrome Enterococci Agar, HiCrome Aureus Agar Base, Blood Agar Base, Streptococcus Selection Agar, а неклостридиальные анаэробы — на Rogosa Agar Modified, Anaerobic Agar, Shaedler Agar, Shaedler Broth, Bacteroides Bile Esculinum Agar [46–48].

Это позволило идентифицировать в моче при уровне бактериурии 10^2 – 10^{10} КОЕ/мл до 15 аэробов и 10–15 анаэробов. В целом расширенная культуральная

программа позволяет определить 30 различных родов и/или видов бактерий и грибов [32, 37].

Исследование микробиома мочи основано на секвенировании гена *16S rRNA*. Данный тест является очень чувствительным и подтверждает наличие в моче ДНК определенных бактерий. Вместе с тем остается неизвестным факт жизнеспособности данных бактерий. Это можно определить исключительно культуральным исследованием мочи. В связи с этим и в научных, и в практических целях эти два метода дополняют, а не исключают друг друга. Культуральный метод однозначно подтверждает жизнеспособность тех бактерий, которые выявлены путем секвенирования *16S rRNA* [37, 49].

Рак мочевого пузыря

Задолго до исследования микробиоты мочи А. Моралес (1972) впервые в мире для лечения немышечно-инвазивного РМП применил введение в мочевой пузырь вакцины бациллы Кальмета–Герена (БЦЖ), произведенной на основе живого аттенуированного штамма бактерии *Mycobacterium bovis* [50]. Благодаря исследованиям А. Morales и его последователей в 1990 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США допустила вакцину БЦЖ для клинического использования при немышечно-инвазивном РМП высокого риска прогрессирования. Таким образом, впервые было показано влияние бактериального субстрата на эффективность лечения РМП, частоту его рецидивов и прогрессирования.

Результаты дальнейших исследований многочисленных биомаркеров для прогнозирования ответа на БЦЖ-терапию позволили утвердиться в необходимости изучения влияния микробиома мочевого пузыря на эффекты БЦЖ-терапии. В частности, было показано, что *Lactobacillus iners* мобилизует фибронектин, который участвует в регуляции активности связывания БЦЖ с уротелием [51]. Также изучены другие виды лактобацилл, в частности *Lactobacillus rhamnosus*, для лечения немышечно-инвазивного РМП в качестве альтернативы БЦЖ-терапии [52].

Однако до сих пор очень мало исследований по изучению микробиоты/микробиома мочи при РМП и основаны они на небольших группах пациентов.

Впервые W. Xu и соавт. (2014) по данным 8 пациентов с РМП и 6 лиц контрольной группы с использованием секвенирования *16S rRNA* средней порции мочи сообщили, что род *Streptococcus* чаще выявляется при РМП и уротелиальная карцинома ассоциирована с альтерацией микробиоты мочевого тракта [53]. Р. Wu и соавт. (2018) провели более масштабное исследование микробиома средней порции мочи у 31 больного РМП и 18 мужчин контрольной группы, установив при РМП повышение количественных показателей для родов *Acinetobacter*, *Anaerococcus*, *Sphingobacterium* и снижение для *Serratia*, *Proteus* и *Roseomonas* по сравнению

с контрольной группой. При этом в моче больных группы высокого риска рецидива и прогрессирования было отмечено более высокое содержание *Herbaspirillum*, *Porphyrobacter* и *Bacteroides*. Это позволило исследователям предположить о том, что данные роды могут быть потенциальными биомаркерами для стратификации риска [54]. Подобно кишечному микробиому в микробиоме мочевого тракта также существует гетерогенность между индивидуальными микробными сообществами, которая зависит от множества генетических факторов и факторов окружающей среды. Однако наличие дисбиотических нарушений может являться благоприятным фоном и в некоторых случаях триггером развития РМП. Еще в 2013 г. R.F. Schwabe и С. Jobin было показано, что изменения состава микробиоты приводят к изменению ее функций, что может способствовать канцерогенезу и прогрессии опухолей в зонах дисбиоза [55]. Однако V. Bucevic Popovic и соавт. (2017) в своем исследовании РМП на малой выборке (12 больных РМП и 11 пациентов без рака) не обнаружили значимых различий в микробиоме мочи исследуемых групп. Тем не менее авторами было определено, что в моче больных РМП по сравнению с контрольной группой увеличено количество *Fusobacterium*, а в контрольной группе возростала частота обнаружения некоторых таксонов: *Veilonella*, *Streptococcus* и *Corynebacterium* [56]. Таким образом, различия микробных паттернов в моче все же были отмечены. Однако пока невозможно ответить на вопрос о том, можно ли считать разнообразие спектра бактерий или их количество биомаркерами в диагностике рака или мишенями для его лечения.

Результаты исследования Н. Vi и соавт. (2019), выполненного в Пекинском университете с участием 29 больных РМП и 26 пациентов без рака, продемонстрировали большое генетическое разнообразие 16S rRNA бактерий в группе больных РМП ($p < 0,015$). Различия были определены для 26 бактериальных родов, при этом 5 родов (*Streptococcus*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Veilonella* и *Actinomyces*) присутствовали во всех образцах, но со значительными различиями в исследуемых группах ($p < 0,05$). Авторы обратили особое внимание на род *Actinomyces europaicus*, который возможно имеет положительную корреляцию с РМП [57]. Результаты этого исследования показали соответствие некоторым данным прежних публикаций Н. Siddigni и соавт. (2011), Е.Е. Niet и соавт. (2014), Р. Wu и соавт. (2018) [32, 39, 54]. В то же время следует отметить отсутствие подобия в результатах анализируемых работ, что может быть связано с различиями в географических точках, возрасте, поле, расе, образе жизни, внешней среде обитания как больных РМП, так и представителей контрольных групп.

Следует обратить внимание на то обстоятельство, что во всех цитированных нами исследованиях авторы проводили геномный анализ микробиоты в средней

порции свежесобранной мочи. В этом смысле результаты данных исследований могут считаться сопоставимыми.

Вместе с тем важно отметить, что большинство исследований характеристики микробиома мочи и его особенностей при доброкачественных урологических состояниях были выполнены с мочой, полученной уретральным катетером и в группах лиц разного пола [41, 49, 53, 58]. В связи с этим сравнение результатов многих публикаций сделать невозможно, так как к настоящему времени убедительно доказано, что характеристика бактериальных ДНК из средней порции мочи и катетерной мочи существенно различается, а бактериальная ДНК катетерной мочи имеет профиль, подобный таковому для мочи, полученной путем надлонной пункции [40, 59]. Поэтому будущие исследования микробиоты и микробиома мочи целесообразно проводить на катетерной моче, поскольку именно она находится в непосредственном контакте с уротелием [29].

Еще один важный аспект роли микробиоты/микробиома заключается в том, что мочепузырную мочу в настоящее время изучают в связи с разработкой и клиническими исследованиями при далеко зашедших и метастатических стадиях опухолей с помощью иммунотерапии, включающей ось PD-1/PD-L1. Самые новые исследования изучают ассоциации микробиома кишечника и эффективность анти-PD-1-терапии [60–62]. Для меланомы эта связь была показана на присутствии в образцах *Bifidobacterium longum*, *Enterococcus faecium*, *Collinsella aerofaciens*. Подобных исследований по микробиоте пузырной мочи и кишечника при метастатическом РМП еще не опубликовано.

Заключение

Текущее время отмечено экспоненциально возрастающим интересом к исследованию микробиоты/микробиома человека в связи с инициацией и прогрессированием различных заболеваний, которые ранее не рассматривались с точки зрения их инфекционной природы. Новые технологии культуральных методик привели к новому пониманию микробиоты, а развитие методологии секвенирования генов — к рождению представлений о микробиоме. Такие подходы только начинают реализовываться относительно злокачественных новообразований урогенитального тракта. Первые шаги сделаны и в исследовании микробиома в развитии и течении РМП. Важно достичь понимания в стандартизации исследований, роли антибиотиков в трансформации мочевого микробиома, а также влияния различных хирургических технологий на ее динамику. Уже сегодня можно обсуждать роль тех или иных бактерий мочевого пузыря в генезе малигнизации уротелия, использование бактерий в качестве биомаркеров рака и возможное их участие в его

иммунотерапии. Интрига в познании микробиоты только начинается, необходимо сконцентрировать

усилия и развить методологию, что позволит повлиять на заболеваемость и смертность от РМП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.)].
2. Richters A., Aben K.K.H., Kiemeny L.A. The global burden of urinary bladder cancer: an update. *World J Urol* 2019. DOI: 10.1007/s00345-019-02984-4.
3. Babjuk M., Böhle A., Burger M. et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol* 2017;71(3):447–61. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.05.041.
4. Costello E.K., Stagaman K., Dethlefsen L. et al. The application of ecological theory toward an understanding of the human microbiome. *Science* 2012;336(6086):1255–62. DOI: 10.1126/science.1224203.
5. Parkin D.M. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006;118(12):3030–44. DOI: 10.1002/ijc.21731.
6. Shiff C., Veltri R., Naples J. et al. Ultrasound verification of bladder damage is associated with known biomarkers of bladder cancer in adults chronically infected with *Schistosoma haematobium* in Ghana. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003;100(9):847–57. DOI: 10.1016/j.trstmh.2005.10.010.
7. Zaghloul M.S. Bladder cancer and schistosomiasis. *J Egypt Natl Cancer Inst* 2012;24(4):151–9. DOI: 10.1016/j.jnci.2012.08.002.
8. Bicher K.H., Feil G., Zumbärgel A. et al. Schistosomiasis: a critical review. *Curr Opin Urol* 2001;11(1):97–101. DOI: 10.1097/00042307-200101000-00015.
9. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. *Biological Agents* 2012;100B:35–44.
10. Jørgensen K.R., Jensen J.B. Human papillomavirus and urinary bladder cancer revisited. *APMIS* 2020;128(2):72–9. DOI: 10.1111/apm.13016.
11. Simoneau M., LaRue H., Fradet Y. Low frequency of human papillomavirus infection in initial papillary bladder tumors. *Urol Res* 1999;27(3):180–4. DOI: 10.1007/s002400050107.
12. Shigehara K., Sasagawa T., Kawaguchi S. et al. Etiologic role of human papillomavirus infection in bladder carcinoma. *Cancer* 2011;117(10):2067–76. DOI: 10.1002/cncr.25777.
13. Pichler R., Borena W., Schäfer G. et al. Low prevalence of HPV detection and genotyping in non-muscle invasive bladder cancer using single-step PCR followed by reverse line blot. *World J Urol* 2015;33(12):2145–51. DOI: 10.1007/s00345-015-1539-y.
14. Jørgensen K.R., Høyer S., Jakobsen J.K. et al. Human papillomavirus and squamous cell carcinoma of the urinary bladder: DaBlaCa-10 study. *Scand J Urol* 2018;52(5–6):371–6. DOI: 10.1080/21681805.2018.1531920.
15. Li N., Yang L., Zhang Y. et al. Human papillomavirus infection and bladder cancer risk: a meta-analysis. *J Infect Dis* 2011;204(2):217–23. DOI: 10.1093/infdis/jir248.
16. Dzutsev A., Goldszmid R.S., Viaud S. et al. The role of the microbiota in inflammation, carcinogenesis, and cancer therapy. *Eur J Immunol*. 2015;45(1):17–31. DOI: 10.1002/eji.201444972.
17. Roy S., Trinchieri G. Microbiota: a key orchestrator of cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2017;17(5):271–85. DOI: 10.1038/nrc.2017.13.
18. De Martel C., Ferlay J., Franceschi S. et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012;13(6):607–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70137-7.
19. Garrett W.S. Cancer and the microbiota. *Science* 2015;348(6230):80–6. DOI: 10.1126/science.aaa4972.
20. NIH HMP Working Group, Peterson J., Garges S. et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res* 2009;19(12):2317–23. DOI: 10.1101/gr.096651.109.
21. Brawner K.M., Morrow C.D., Smith P.D. Gastric microbiome and gastric cancer. *Cancer J* 2014;20(3):211–6. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000043.
22. Arends M.J. Pathways of colorectal carcinogenesis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2013;21(2):97–102. DOI: 10.1097/PAI.0b013e31827ea79e.
23. Rubinstein M.R., Wang X., Liu W. et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/beta-catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe* 2013;14(2):195–206. DOI: 10.1016/j.chom.2013.07.012.
24. Aso Y., Akaza H., Kotake T. et al. Preventive effect of a *Lactobacillus casei* preparation on the recurrence of superficial bladder cancer in a double-blind trial. *BLP Stud Group Eur Urol* 1995;27(2):104–9. DOI: 10.1159/000475138.
25. Ohashi Y., Nakai S., Tsukamoto T. et al. Habitual intake of lactic acid bacteria and risk reduction of bladder cancer. *Urol Int* 2002;68(4):273–80. DOI: 10.1159/000058450.
26. O'Donnell M.A. Does the probiotic *L. casei* help prevent recurrence after transurethral resection for superficial bladder cancer? *Nat Clin Pract Urol* 2008;5(10):526–7. DOI: 10.1038/ncpuro.1199.
27. Hoesl C.E., Altwein J.E. The probiotic approach: an alternative treatment option in urology. *Eur Urol* 2005;47(3):288–96. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.09.011.
28. Monachese M., Burton J.P., Reid G. Bioremediation and tolerance of humans to heavy metals through microbial processes: a potential role for probiotics? *Appl Environ Microbiol* 2012;78(18):6397–404. DOI: 10.1128/AEM.01665-12.
29. Bajic P., Wolfe A.J., Gupta G.N. The urinary microbiome: implications in bladder cancer pathogenesis and therapeutics. *Urology* 2019;126:10–5. DOI: 10.1016/j.urolgy.2018.12.034.
30. Копейка А.А., Савицкая К.И., Пономарь В.К. и др. Характеристика бактериурии при некоторых урологических заболеваниях. *Урология и нефрология* 1995;(4):12–3. [Koreyka A.A., Savitskaya K.I., Ponomar V.K. et al. Characterization of bacteriuria in some urological diseases. *Urologiya i nefrologiya* = *Urology and Nephrology* 1995;(4):12–3. (In Russ.)].
31. Деревянко И.И., Котлярова Г.А., Кондратьева Е.М. и др. Этиологическая структура воспалительных неспецифических заболеваний и динамика их резистентности к широко применяемым антибиотикам. *Урология и нефрология* 1997;(3):3–8. [Derevyanko I.I., Kotlyarova G.A., Kondratyev E.M. et al. The etiological structure of inflammatory non-specific diseases and the dynamics of their resistance to widely used antibiotics. *Urologiya i nefrologiya* = *Urology and Nephrology* 1997;(3):3–8. (In Russ.)].
32. Hilt E.E., McKinley K., Pearce M.M. et al. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident

- bacterial flora in the adult female bladder. *J Clin Microbiol* 2014;52(3):871–6. DOI: 10.1128/JCM.02876-13.
33. Madigan M.T., Martinko J.M., Stahl D. et al. *Brock Biology of Microorganisms* (13th Edition). San Francisco: Pearson education, 2012.
 34. Набока Ю.Л. Характеристика дисбиотических изменений микрофлоры толстого кишечника, небных миндалин и мочевыводящих путей при пиелонефрите у детей. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки 2004;10:83–91. [Naboka Yu.L. Characterization of dysbiotic changes in the microflora of the large intestine, palatine tonsils and urinary tract with pyelonephritis in children. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Severo-Kavkazskiy region. Estestvennye nauki* = Bulletin of higher educational institutions. North Caucasus region. *Natural Sciences* 2004;10:83–91. (In Russ.)].
 35. Набока Ю.Л. Этиологическая структура острого пиелонефрита у детей. Вестник Оренбургского государственного университета 2005;5:31–4. [Naboka Yu.L. The etiological structure of acute pyelonephritis in children. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta* = Bulletin of the Orenburg State University 2005;5:31–4. (In Russ.)].
 36. Набока Ю.Л., Коган М.И., Гудима И.А. и др. Роль неклостридиальных анаэробов в развитии инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочевой и половой систем. *Урология* 2013;(6):118–21. [Naboka Yu.L., Kogan M.I., Gudima I.A. et al. The role of non-clostridial anaerobes in the development of infectious and inflammatory diseases of the urinary and reproductive organs. *Urologiya* = *Urology* 2013;(6):118–21. (In Russ.)].
 37. Khasriya R., Sathiananthamoorthy S., Ismail S. et al. Spectrum of bacterial colonization associated with urothelial cells from patients with chronic lower urinary tract symptoms. *J Clin Microbiol* 2013;51(7):2054–62. DOI: 10.1128/JCM.03314-12.
 38. Зверев В.В., Быков А.С. *Медицинская микробиология, вирусология и иммунология*. М.: МИА, 2016. 816 с. [Zverev V.V., Bykov A.S. *Medical Microbiology, Virology and Immunology*. Moscow: MIA, 2016. 816 p. (In Russ.)].
 39. Siddiqui H., Nederbragt A.J., Lagesen K. et al. Assessing diversity of the female urine microbiota by high throughput sequencing of 16S RNA amplicons. *BMC Microbiol* 2011;11:244. DOI: 10.1186/1471-2180-11-244.
 40. Wolfe A.J., Toh E., Shibata N. et al. Evidence of uncultivated bacteria in the adult female bladder. *J Clin Microbiol* 2012;50(4):1376–83. DOI: 10.1128/JCM.05852-11.
 41. Pearce M.M., Hilt E.E., Rosenfeld A.B. et al. The female urinary microbiome: a comparison of women with and without urgency urinary incontinence. *mBio* 2014;5(4):e01283–14. DOI: 10.1128/mBio.01283-14.
 42. Karstens L., Asquith M., Davin S. et al. Does the urinary microbiome play a role in urgency urinary incontinence and its severity? *Front Cell Infect Microbiol* 2016;6:78. DOI: 10.3389/fcimb.2016.00078.
 43. Mulvey M.A., Klumpp D.J., Stapleton A.E. *Urinary tract infections: molecular pathogenesis and clinical management*. Washington, 2017. P. 550.
 44. Dong Q., Nelson D.E., Toh E. et al. The microbial communities in male first urine are highly similar to those in paired urethral swab specimens. *PLoS One* 2011;6(5):e19709. DOI: 10.1371/journal.pone.0019709.
 45. Nelson D.E., Dong Q., Van der Pol B. et al. Bacterial communities of the coronal sulcus and distal urethra of adolescent males. *PLoS One* 2012;7(5):e36298. DOI: 10.1371/journal.pone.0036298.
 46. Набока Ю.Л. Микробный спектр биоптатов почек и интраоперационной мочи у детей с обструктивной урологической патологией. Сибирь-Восток. Всероссийский медицинский научно-производственный журнал 2005;3:17–9. [Naboka Yu.L. Microbial spectrum of biopsy samples of kidneys and intraoperative urine in children with obstructive urological pathology. *Sibir'-Vostok Vserossiyskiy meditsinskiy nauchno-proizvodstvennyy zhurnal* = *Siberia-East All-Russian Medical Scientific and Production Journal* 2005;3:17–9. (In Russ.)].
 47. Коган М.И., Набока Ю.Л., Васильева Л.И. и др. Этиологическая структура и антибиотикочувствительность возбудителей острого необструктивного пиелонефрита у детей. *Лечащий врач* 2009;(8):8–11. [Kogan M.I., Naboka Yu.L., Vasilyeva L.I. et al. Etiological structure and antibiotic sensitivity of pathogens of acute non-obstructive pyelonephritis in children. *Lechashchij vrach* = *Attending Doctor* 2009;(8):8–11. (In Russ.)].
 48. Глыбочко П.В., Коган М.И., Набока Ю.Л. *Инфекции и воспаления в урологии*. М.: Медфорум-Альфа, 2019. С. 18–19. [Glybochko P.V., Kogan M.I., Naboka Yu.L. *Infections and inflammations in urology*. Moscow: Medforum-Alfa, 2019. Pp. 18–19. (In Russ.)].
 49. Price T.K., Dune T., Hilt E.E. et al. The clinical urine culture: enhanced techniques improve detection of clinically relevant microorganisms. *J Clin Microbiol* 2016;54(5):1216–22. DOI: 10.1128/JCM.00044-16.
 50. Herr H.W., Morales A. History of bacillus Calmette–Guerin and bladder cancer: an immunotherapy success story. *J Urol* 2008;179(1):53–6. DOI: 10.1016/j.juro.2007.08.122.
 51. McMillan A., Macklaim J.M., Burton J.P., Reid G. Adhesion of *Lactobacillus iners* AB-1 to human fibronectin: a key mediator for persistence in the vagina? *Reprod Sci* 2013;20(7):791–6. DOI: 10.1177/1933719112466306.
 52. Seow S.W., Rahmat J.N., Bay B.H. et al. Expression of chemokine/cytokine genes and immune cell recruitment following the instillation of *Mycobacterium bovis*, bacillus Calmette–Guerin or *Lactobacillus rhamnosus* strain GG in the healthy murine bladder. *Immunology* 2008;124(3):419–27. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2007.02792.x.
 53. 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.
 54. Wu P., Zhang G., Zhao J. et al. Profiling the urinary microbiota in male patients with bladder cancer in China. *Front Cell Infect Microbiol* 2018;8:167. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00167.
 55. Schwabe R.F., Jobin C. The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer* 2013;13(11):800–12. DOI: 10.1038/nrc3610.
 56. Bucevic Popovic V., Situm M., Chow C.T. et al. The urinary microbiome associated with bladder cancer. *Sci Rep* 2018;8(1):12157. DOI: 10.1038/s41598-018-29054-w.
 57. Bi H., Tian Y., Huang Y., Zhang Y. Urinary microbiota – a potential biomarker and therapeutic target for bladder cancer. *Eur Urol Suppl* 2019;18(1):e1462. DOI: 10.1016/s1569-9056(19)31053-x.
 58. Fok C.S., McKinley K., Mueller E.R. et al. Day of surgery urine cultures identify urogynecologic patients at increased risk for postoperative urinary tract infection. *J Urol* 2013;189(5):1721–4. DOI: 10.1016/j.juro.2012.11.167.
 59. Bajic P., van Kuiken M.E., Burge B.K. et al. Male bladder microbiome relates to lower urinary tract symptoms. *Eur Urol Focus* 2020;6(2):376–82. DOI: 10.1016/j.euf.2018.08.001.
 60. Matson V., Fessler J., Bao R. et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science* 2018;359(6371):104–8. DOI: 10.1126/science.aao3290.
 61. Vetzou M., Trinchieri G. Anti-PD1 in the wonder-gut-land. *Cell Res* 2018;28(3):263–4. DOI: 10.1038/cr.2018.12.
 62. Patel J., Crawford J.M. Microbiota-regulated outcomes of human cancer immunotherapy via the PD-1/PD-L1 axis. *Biochemistry* 2018;57(6):901–3. DOI: 10.1021/acs.biochem.7b01249.

Вклад авторов

М.И. Коган: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, определение структуры статьи;

Ю.Л. Набока: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

А.В. Рыжкин, О.Н. Васильев: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

M.I. Kogan: reviewing of publications of the article's theme, article writing, article structure;

Yu.L. Naboka: reviewing of publications of the article's theme, article writing;

A.V. Ryzhkin, O.N. Vasilyev: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.И. Коган / M.I. Kogan: <https://orcid.org/0000-0002-1710-0169>

Ю.Л. Набока / Yu.L. Naboka: <https://orcid.org/0000-0002-0937-4573>

А.В. Рыжкин / A.V. Ryzhkin: <https://orcid.org/0000-0001-7035-5665>

О.Н. Васильев / O.N. Vasilyev: <https://orcid.org/0000-0001-5642-4521>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 19.02.2020. **Принята к публикации:** 28.05.2020.

Article submitted: 19.02.2020. **Accepted for publication:** 28.05.2020.