

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.62-006

© Коллектив авторов, 2024

В.Н. Павлов, М.Ф. Урманцев, Т.Р. Хамидуллин, М.Р. Бакеев
МИКРОБИОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

Микробиом – это совокупность микроорганизмов, обнаруженных в определенной биологической среде. Учеными было доказано, что дисбиоз (нарушение состава микробиома) может быть связан с развитием многих заболеваний. До недавних пор исследований микробиома мочевого пузыря не проводились. Раньше считалось, что мочевой пузырь здоровых людей не содержит микроорганизмы. Но с развитием молекулярной биологии данное утверждение подверглось сомнению. С открытием микробиома мочевого пузыря стало понятным, что данная микрофлора может играть роль в развитии рака мочевого пузыря. Дисбиоз мочевого пузыря может приводить к развитию хронического воспаления уротелия с дальнейшей трансформацией в рак мочевого пузыря. Характеристика микрофлоры мочевыводящих путей может помочь в стратификации пациентов по риску возникновения и рецидива рака мочевого пузыря, а также помочь в его лечении.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, микробиом, микробиота, мочевыводящий путь, БЦЖ терапия.

V.N. Pavlov, M.F. Urmantsev, T.R. Khamidullin, M.R. Bakeev
BLADDER MICROBIOME AND BLADDER CANCER

A microbiome is a collection of microorganisms found in a specific biological environment. A number of scientists have proven that dysbiosis (a violation of the composition of the microbiome) can be associated with the development of many diseases. Until recently, studies on the bladder microbiome have not been conducted. Previously, it was believed that the bladder of healthy people does not contain microorganisms. But with the development of molecular biology, this statement has been questioned. The discovery of the bladder microbiome made it clear that this microflora may play a role in the development of bladder cancer. Bladder dysbiosis can lead to the development of chronic inflammation of the urothelium, and subsequently lead to bladder cancer. The characteristics of the urinary tract microflora can help in stratifying patients according to the risk of occurrence and recurrence of the bladder cancer, as well as in treating such patients.

Key words: bladder cancer, microbiome, microbiota, urinary tract, BCG therapy.

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает 9-е место в мире по его распространенности. В среднем заболеваемость раком мочевого пузыря у мужчин в мире занимает 6-е место [1,2]. Рак мочевого пузыря делится на немышечно-инвазивный (НМИ РМП) и мышечно-инвазивный рак (МИ РМП). Примерно 70 - 80% РМП составляет НМИ РМП низкой и высокой степеней злокачественности, и только у 20-30% пациентов диагностируется МИ РМП [3]. Показатель общей выживаемости при НМИ РМП составляет 85-90%, а при МИ РМП – всего 10-15% [4]. В зависимости от морфологического типа различаются и методы лечения: так, при НМИ РМП рекомендована трансуретральная резекция мочевого пузыря (ТУР МП) с внутривезикулярной терапией бациллой Кальметта–Герена (БЦЖ) при среднем и высоком риске [5]. При МИ РМП стандартным лечением является радикальная цистэктомия. Для рака мочевого пузыря характерна высокая частота рецидивов – до 60-70%.

Многие десятилетия считалось, что мочевой пузырь не содержит микроорганизмов, однако с помощью метода секвенирования 16S рибосомальной РНК (16S рРНК) опровергнута эта парадигма. Было обнаружено, что в моче содержатся разнообразные микроорганизмы. Помимо бактерий были описаны грибки, виру-

сы и археи [6,7]. Микробиом мочевого пузыря участвует в местных иммунных и воспалительных реакциях при заболеваниях мочевыводящих путей. Это может влиять на заболевания, в основе которых лежит воспалительный процесс [8,9]. Было доказано, что микрофлора мочевого пузыря связана с урологическими заболеваниями, например такими, как интерстициальный цистит, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря и другие [10,11].

Характеристика микробиома мочевого пузыря. Состав микробиома зависит от множества факторов, таких как возраст, пол, образ жизни, наличие инфекционных заболеваний, гормональный статус и др. Отличия микрофлоры мочевого пузыря у мужчин и женщин незначительны, но характеризуются различием в разнообразии таксономических групп микроорганизмов. Наиболее часто встречающимися в моче у здоровых людей являются бактерии родов: *Revotella*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Lactobacillus* и *Citrobacter*. У женщин число микроорганизмов рода *Lactobacillus* выше, в то время как у мужчин преобладают бактерии рода *Corynebacterium* и *Streptococcus* [13-15].

Курение является одним из важных факторов в развитии РМП [16]. Имеются дан-

ные о том, что курение может способствовать изменению состава микробиома мочи, вследствие чего способствовать развитию или повышению риска развития РМП. В исследовании [17] было включено 26 человек. Одинадцать из них здоровые (контрольная группа), а пятнадцать мужчин – больные РМП. Исследуемые были разделены на группы по факту курения. В результате исследования было выявлено различие в альфа- и бета-разнообразии (альфа-разнообразие – разнообразие видов микроорганизмов в составе микробиоты у одного индивида; бета-разнообразие – различия в видовом разнообразии микробиоты между отдельными индивидами) с более высоким альфа-разнообразием у курильщиков. Микробиом курильщиков был богат *Bacteroidaceae*, *Erysipelotrichales*, *Lachnospiraceae* и *Bacteroides* [17]. Таким образом, состав микрофлоры в мочевом пузыре тесно связан с курением табака.

Влияние микробиома мочевого пузыря на возникновение хронического воспаления. Физиологические процессы, вызываемые микрофлорой, влияют на различные ключевые аспекты, включая биодоступность биоактивных веществ путем синтеза или поглощения, усвоение питательных веществ, развитие иммунной системы и вытеснение патогенной микрофлоры, изменения которой связаны с развитием различных заболеваний, включая рак. Механизмы, связанные с хроническим воспалением во время инициации и прогрессирования РМП, могут включать в себя устойчивое воспалительное микроокружение из-за дисбиоза. За счет изменения микробиома может усиливаться бактериальная транслокация, которая приводит к усилению воспалительного процесса.

Воспаление может поддерживаться и регулироваться молекулярными паттернами, ассоциированными с патогенной микрофлорой (MAMPs), которые активируют Toll-подобные рецепторы (TLR) во многих клетках, что в итоге активирует сигнальные пути, связанные с процессом канцерогенеза мочевого пузыря. В процессе воспаления происходит активация Janus-киназы ((JAK)-STAT3, NF-κB и фосфоинозитид-3 киназы (PI3K)-Akt), которые являются мишенью рапамицина (mTOR) у млекопитающих [18]. Кроме того, микробиом может напрямую опосредовать генотоксические эффекты, высвобождая различные бактериальные генотоксины. Активные формы кислорода (АФК) и активные формы азота, высвобождающиеся из клеток, участвуют в воспалительном процессе и могут быть гено-

токсичными [19]. Кроме того, микробиом может влиять на метаболизм канцерогенов, таких как ацетальдегид, пищевые нитрозамины и др., что в итоге может усилить провоспалительное микроокружение мочевого пузыря и привести к большему повреждению. В итоге канцерогенез напрямую связан с воспалением и генотоксичностью. В исследовании H. El-Mosalamy et al. пришли к выводу, что *E. coli* может способствовать возникновению рака мочевого пузыря через активацию сигнального пути NF-κB, приводящего к ингибированию апоптоза и усилению воспаления [20]. В исследовании Y. Guo et al. было показано, что уропатогенная *E. coli* способствует прогрессированию рака мочевого пузыря, усиливая ангиогенез опухоли мочевого пузыря и индуцируя цитотоксический некротизирующий фактор1 через экспрессию фактора эндотелиального роста [21].

Роль микробиома мочевого пузыря в развитии рака мочевого пузыря. При сравнении микробиом мочи больных раком мочевого пузыря и лиц контрольной группы в исследовании A.A. Hussein et al. [22] не было обнаружено различия в альфа-разнообразии, но бета-разнообразие значительно отличалось. При этом *Actinomyces*, *Achromobacter*, *Brevibacterium* и *Brucella* были значительно более распространены в образцах мочи больных раком мочевого пузыря. Также при сравнении микробиомов пациентов с НМИ РМП и МИ РМП обнаружилось, что *Hemophilus* и *Veillonella* были значительно более распространены в моче пациентов с МИ РМП, в то время как *Cupriavidus* был значительно более распространен у пациентов с НМИ РМП. В исследовании H. Bi, et al. [23] в образцах, взятых у больных РМП, было выявлено высокое содержание микроорганизмов вида *Actinomyces europaeus*, в контрольной же группе выявили высокую численность родов бактерий *Streptococcus*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Veillonella*. Таким образом, можно сказать, что определенные микроорганизмы могут способствовать развитию РМП.

В ряде исследований было доказано, что микробиом различается в зависимости от стадии, риска прогрессирования и рецидива РМП, что может быть использовано для стратификации риска в будущем. В исследовании J. Zeng et al. [24] обнаружили повышение содержания бактерий родов *Anoxybacillus*, *Massilia*, *Thermomonas*, *Brachyбактерium*, *Micrococcus*, *Nocardioideis*, *Larkinella*, *Jeotgali-bacillus* и *Geomicrobium* в моче у пациентов с рецидивом. В другом исследовании Y. Qiu et

al. [25] было выявлено повышенное число микроорганизмов родов *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium* и *Acinetobacter*. P. Wu et al. [26] установили, что содержание бактерий родов *Herbaspirillum*, *Porphyrobacter*, *Bacteroides* и *Marmoricola* было повышено в группе высокого риска прогрессирования, а бактерий родов *Herbaspirillum*, *Gemella*, *Bacteroides*, *Porphyrobacter*, *Faecalibacterium* и *Aeromonas* - в группе высокого риска рецидива. Благодаря этим исследованиям была выдвинута гипотеза о том, что микроорганизмы влияют на эффект внутрипузырной БЦЖ-терапии у пациентов с НМИ РМП. R.F. Sweis et al. [27] обнаружили, что микробиому пациентов без рецидива опухоли, получавших внутрипузырную терапию БЦЖ, содержит большое количество бактерий типа *Firmicutes*, в частности *Lactobacillales*, а у пациентов в группе с рецидивом рака мочевого пузыря обнаружили высокое содержание протеобактерий. Таким образом, можно сказать, что микробиом может как положительно, так и отрицательно влиять на эффект внутрипузырной терапии БЦЖ.

Достоверно неизвестен механизм влияния микробиома на риск рецидива НМИ РМП. В результате исследований были получены данные о том, что рецидивирование РМП обусловлено взаимодействием белковых рецепторов PD-L1 раковых клеток с микробиотой мочевого пузыря [28]. Белок PD-L1 присутствует в опухолевых клетках при раке мочевого пузыря, что помогает им избежать иммунного ответа. Считали, что микробиом мочи может учувствовать в прогрессировании и рецидивировании НМИ РМП путем усиления экспрессии PD-L1. Поэтому был проанализирован микробиом мочи у пациентов НМИ РМП с экспрессией PD-L1 и без экспрессии PD-L1. Исследователи обнаружили увеличение содержания микроорганизмов у пациентов с экспрессией PD-L1. Также обнаружили

увеличение микроорганизмов родов *Leptotrichia*, *Roseomonas* и *Propionibacterium* у PD-L1 положительных пациентов, а *Prevotella* и *Massilia* – у PD-L1 отрицательных [29].

Выводы

Несмотря на достижения в понимании развития рака и методов его диагностики, РМЖ продолжает представлять серьезную проблему, характеризующуюся высокой частотой рецидивов и неблагоприятным прогнозом, особенно на поздних стадиях. Недавние исследования показали потенциальное влияние микробиоты мочевого пузыря на терапевтический ответ при системном лечении РМП.

На сегодняшний день в качестве потенциальных биомаркеров РМП предложено несколько бактерий, включая *Cupriavidus spp.*, *Brucellaceae*, *Acinetobacter*, *Anoxybacillus*, *Escherichia-Shigella*, *Sphingomonas*, но для подтверждения их участия в канцерогенезе необходимы более масштабные исследования.

Терапевтические подходы к лечению РМЖ включают использование БЦЖ в качестве золотого стандарта адъювантной терапии НМИ РМП, стимулирующей провоспалительный иммунный ответ. Однако возникают проблемы из-за ряда побочных эффектов, при этом симбионтный микробиом мочевыводящих путей, возможно, влияет на эффективность терапии БЦЖ. Иммунотерапия ингибиторами контрольных точек иммунитета: нацеленная на пути PD-1 / PD-L1 и CTLA-4, демонстрирует значительную противоопухолевую активность, при этом резистентность к данной терапии связана с аномальным составом микробиома.

Необходимы дополнительные исследования, чтобы лучше изучить взаимосвязь между раком и микробиомом мочевого пузыря. Эти исследования потенциально могут способствовать разработке новых подходов в лечении и профилактике РМП.

Сведения об авторах статьи:

Павлов Валентин Николаевич – академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pavlov@bashgmu.ru.

Урманцев Марат Фаязович – к.м.н., доцент кафедры урологии, доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: urmantsev85@mail.ru.

Хамидуллин Тимур Ринатович – врач-онколог онкологического отделения Клиники БГМУ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450083, г. Уфа, ул. Шафиева, 2. E-mail: Htimur21@mail.ru.

Бакеев Марат Радикович – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: m.r.bakeev@bk.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung [et al.] // CA Cancer J. Clin. – 2021. – Vol. 71. – P. 209-249. doi: 10.3322/caac.21660
2. GLOBOCAN 2022: Bladder cancer 9th most common worldwide [Электронный ресурс] URL: https://worldbladdercancer.org/news_events/globocan-2022-bladder-cancer-is-the-9th-most-commonly-diagnosed-worldwide/ (date of access 25.04.2024)

3. Inamura, K. Bladder Cancer: New Insights into Its Molecular Pathology / K. Inamura // *Cancers*. – 2018. – Vol. 10. – P. 100. doi: 10.3390/cancers10040100.
4. Berdik, C. Unlocking bladder cancer / C. Berdik // *Nature*. – 2017. – Vol. 551. – P. 34-35. doi: 10.1038/551S34a.
5. The Urinary Microbiome and Bladder Cancer: Susceptibility and Immune Responsiveness / C. Andolfi [et al.] // *Bladder Cancer*. – 2020. – Vol. 6. – P. 225-235. doi: 10.3233/BLC-200277.
6. Wolfe, A.J. “Sterile Urine” and the Presence of Bacteria / A.J. Wolfe, L. Brubaker // *Eur. Urol.* – 2015. – Vol. 68. – P. 173-174. doi: 10.1016/j.eururo.2015.02.041.
7. Brubaker, L. The urinary microbiota: A paradigm shift for bladder disorders? / L. Brubaker, A. Wolfe // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 28. – P. 407-412. doi: 10.1097/GCO.0000000000000298.
8. The microbiome and host mucosal interactions in urinary tract diseases / B. Jones-Freeman [et al.] // *Mucosal Immunol.* – 2021. – Vol. 14. – 779-792. doi: 10.1038/s41385-020-00372-5.
9. El-Deeb, O.S. The interplay between microbiota-dependent metabolite trimethylamine N-oxide, Transforming growth factor beta/SMAD signaling and inflammasome activation in chronic kidney disease patients: A new mechanistic perspective / O.S. El-Deeb, M.M. Atef, Y.M. Hafez // *J. Cell. Biochem.* – 2019. – Vol. 120. – P. 14476–14485. doi: 10.1002/jcb.28707.
10. Integrated next-generation sequencing of 16S rDNA and metaproteomics differentiate the healthy urine microbiome from asymptomatic bacteriuria in neuropathic bladder associated with spinal cord injury / D.E. Fouts [et al.] // *J. Transl. Med.* – 2012. – Vol. 10. – P. 174. doi: 10.1186/1479-5876-10-174.
11. Abernethy, M.G. The bladder microbiome and interstitial cystitis: Is there a connection? / M.G. Abernethy, A. Tsuei // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2021. – Vol. 33. – P. 469-473. doi: 10.1097/GCO.0000000000000747
12. Sex-specific Alterations in the Urinary and Tissue Microbiome in Therapy-naïve Urothelial Bladder Cancer Patients / F. Pederzoli [et al.] // *Eur. Urol. Oncol.* – 2020. – Vol. 3. – P. 784-788
13. Integrated next-generation sequencing of 16S rDNA and metaproteomics differentiate the healthy urine microbiome from asymptomatic bacteriuria in neuropathic bladder associated with spinal cord injury / D.E. Fouts [et al.] // *J. Transl. Med.* – 2012. – Vol. 10. – P. 174.
14. Changes in Urinary Microbiome Populations Correlate in Kidney Transplants with Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy Documented in Early Surveillance Biopsies / B.D. Modena [et al.] // *Am. J. Transplant.* – 2017. – Vol. 17. – P. 712-723.
15. The urinary microbiota of men and women and its changes in women during bacterial vaginosis and antibiotic treatment / C. Gottschick [et al.] // *Microbiome*. – 2017. – Vol. 5. – P. 99. doi: 10.1186/s40168-017-0305-3.
16. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies / FH van Osch [et al.] // *Int J Epidemiol.* – 2016. – Vol. 45: DOI: 10.1093/ije/dyw044; 867
17. Can Smoking Cause Differences in Urine Microbiome in Male Patients With Bladder Cancer? / Ma Wenchao [et al.] // *A Retrospective Study*. – 2021 DOI: 10.3389/fonc.2021.677605 – 1-3
18. The inflammatory microenvironment and the urinary microbiome in the initiation and progression of bladder cancer / X. Huang [et al.] // *Genes Dis.* – 2020, Oct.13. – Vol. 8, N 6. – P.781-797. doi: 10.1016/j.gendis.2020.10.002.
19. The discovery of bacterial biofilm in patients with muscle invasive bladder cancer / N. Nadler [et al.] // *APMIS*. – 2021. – Vol. 129. – P. 265-270. doi: 10.1111/apm.13097. P. 3-4
20. Role of chronic *E. coli* infection in the process of bladder cancer- an experimental study / H. El-Mosalamy [et al.] // *Infect. Agents Cancer*. – 2012. – Vol. 7. – P. 19. doi: 10.1186/1750-9378-7-19.
21. Cytotoxic necrotizing factor 1 promotes bladder cancer angiogenesis through activating RhoC / Y. Guo [et al.] // *FASEB J.* – 2020. – Vol. 34. – P. 7927-7940.
22. Investigating the association between the urinary microbiome and bladder cancer: An exploratory study / A.A. Hussein [et al.] // *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* – 2021. – Vol. 39. – P. 370.e9–370.e19. doi: 10.1016/j.urolonc.2020.12.011.
23. Urinary microbiota—A potential biomarker and therapeutic target for bladder cancer / H. Bi [et al.] // *J. Med. Microbiol.* – 2019. – Vol. 68. – P. 1471-1478. doi: 10.1099/jmm.0.001058
24. Alterations in Urobiome in Patients With Bladder Cancer and Implications for Clinical Outcome: A Single-Institution Study. / J. Zeng [et al.] // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 555508. doi: 10.3389/fcimb.2020.555508.
25. Deciphering the influence of urinary microbiota on FoxP3+ regulatory T cell infiltration and prognosis in Chinese patients with non-muscle-invasive bladder cancer / Y. Qiu [et al.] // *Hum. Cell.* – 2022. – Vol. 35. – P. 511-521. doi: 10.1007/s13577-021-00659-0.
26. Profiling the urinary microbiota in male patients with bladder cancer in China / P. Wu [et al.] // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2018. – Vol. 8. – P. 167. doi: 10.3389/fcimb.2018.00167.
27. Association of the commensal urinary microbiome with response to Bacillus Calmette-Guérin (BCG) immunotherapy in nonmuscle invasive bladder cancer / R.F. Sweis [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2019. – Vol. 37. – P. 423. doi: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.423
28. The effect of BCG intravesical therapy and recurrence on PDL1 expression in non-invasive bladder cancers / M. Hurwitz [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2015. – Vol. 33. – P. e15504.
29. Urogenital Microbiota: Potentially Important Determinant of PD-L1 Expression in Male Patients with Non-muscle Invasive Bladder Cancer / C. Chen [et al.] // *BMC Microbiol.* – 2022. – Vol. 22. – P. 7. doi: 10.1186/s12866-021-02407-8.

REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021;71:209–249. (in Engl) doi: 10.3322/caac.21660
2. GLOBOCAN 2022: Bladder cancer 9th most common worldwide: URL: https://worldbladdercancer.org/news_events/globocan-2022-bladder-cancer-is-the-9th-most-commonly-diagnosed-worldwide/ (in Engl)
3. Inamura K. Bladder Cancer: New Insights into Its Molecular Pathology. *Cancers*. 2018;10:100. (in Engl) doi: 10.3390/cancers10040100.
4. Berdik C. Unlocking bladder cancer. *Nature*. 2017;551:34–35. (in Engl) doi: 10.1038/551S34a.
5. Andolfi C., Bloodworth J.C., Papachristos A., Sweis R.F. The Urinary Microbiome and Bladder Cancer: Susceptibility and Immune Responsiveness. *Bladder Cancer*. 2020;6:225–235. (in Engl) doi: 10.3233/BLC-200277.
6. Wolfe A.J., Brubaker L. “Sterile Urine” and the Presence of Bacteria. *Eur. Urol.* 2015;68:173–174. (in Engl) doi: 10.1016/j.eururo.2015.02.041.
7. Brubaker L., Wolfe A. The urinary microbiota: A paradigm shift for bladder disorders? *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2016;28:407–412. (in Engl) doi: 10.1097/GCO.0000000000000298.
8. Jones-Freeman B., Chonwerawong M., Marcelino V.R., Deshpande A.V., Forster S.C., Starkey M.R. The microbiome and host mucosal interactions in urinary tract diseases. *Mucosal Immunol.* 2021;14:779–792. (in Engl) doi: 10.1038/s41385-020-00372-5.
9. El-Deeb O.S., Atef M.M., Hafez Y.M. The interplay between microbiota-dependent metabolite trimethylamine N-oxide, Transforming growth factor beta/SMAD signaling and inflammasome activation in chronic kidney disease patients: A new mechanistic perspective. *J. Cell. Biochem.* 2019;120:14476–14485. (in Engl) doi: 10.1002/jcb.28707.
10. Fouts D.E., Pieper R., Szpakowski S., Pohl H., Knoblich S., Suh M.J., Huang S.T., Ljungberg I., Sprague B.M., Lucas S.K., et al. Integrated next-generation sequencing of 16S rDNA and metaproteomics differentiate the healthy urine microbiome from asymptomatic bacteriuria in neuropathic bladder associated with spinal cord injury. *J. Transl. Med.* 2012;10:174. (in Engl) doi: 10.1186/1479-5876-10-174.
11. Abernethy M.G., Tsuei A. The bladder microbiome and interstitial cystitis: Is there a connection? *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2021;33:469–473. (in Engl) doi: 10.1097/GCO.0000000000000747

12. Pederzoli F., Ferrarese R., Amato V., Locatelli I., Alchera E., Luciano R., Nebuloni M., Briganti A., Gallina A., Colombo R., et al. Sex-specific Alterations in the Urinary and Tissue Microbiome in Therapy-naïve Urothelial Bladder Cancer Patients. *Eur. Urol. Oncol.* 2020;3:784–788 (in Engl)
13. Fouts D.E., Pieper R., Szpakowski S., Pohl H., Knoblach S., Suh M., Huang S., Ljungberg I., Sprague B.M., Lucas S.K., et al. Integrated next-generation sequencing of 16S rDNA and metaproteomics differentiate the healthy urine microbiome from asymptomatic bacteriuria in neuropathic bladder associated with spinal cord injury. *J. Transl. Med.* 2012;10:174. (in Engl)
14. Modena B.D., Milam R., Harrison F., Cheeseman J.A., Abecassis M.M., Friedewald J.J., Kirk A.D., Salomon D.R. Changes in Urinary Microbiome Populations Correlate in Kidney Transplants with Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy Documented in Early Surveillance Biopsies. *Am. J. Transplant.* 2017;17:712–723. (in Engl)
15. Gottschick C., Deng Z.L., Vital M., Masur C., Abels C., Pieper D.H., Wagner-Döbler I. The urinary microbiota of men and women and its changes in women during bacterial vaginosis and antibiotic treatment. *Microbiome.* 2017;5:99. (in Engl) doi: 10.1186/s40168-017-0305-3.
16. van Osch FH, Jochems SH, van Schooten FJ, Bryan RT, Zeegers MP. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. *Int J Epidemiol.* 2016;45: DOI: 10.1093/ije/dyw044; 867 (in Engl)
17. Wenchao Ma, Wentao Zhang, Liliang Shen, Ji Liu, Fuhang Yang, Niraj Maskey, Hong Wang, Junfeng Zhang1, Yang Yan, Xudong Yao. Can Smoking Cause Differences in Urine Microbiome in Male Patients With Bladder Cancer? A Retrospective Study. 2021 DOI: 10.3389/fonc.2021.677605 – 1-3 (in Engl)
18. Huang X, Pan T, Yan L, Jin T, Zhang R, Chen B, Feng J, Duan T, Xiang Y, Zhang M, Chen X, Yang Z, Zhang W, Ding X, Xie T, Sui X. The inflammatory microenvironment and the urinary microbiome in the initiation and progression of bladder cancer. *Genes Dis.* 2020 Oct 13;8(6):781-797. (in Engl) doi: 10.1016/j.gendis.2020.10.002. P. 783
19. Nadler N., Kvich L., Bjarnsholt T., Jensen J.B., Gögenur I., Azawi N. The discovery of bacterial biofilm in patients with muscle invasive bladder cancer. *APMIS.* 2021;129:265–270. doi: 10.1111/apm.13097. P. 3-4 (in Engl)
20. El-Mosalamy H., Salman T.M., Ashmawey A.M., Osama N. Role of chronic E. coli infection in the process of bladder cancer- an experimental study. *Infect. Agents Cancer.* 2012;7:19. (in Engl) doi: 10.1186/1750-9378-7-19.
21. Guo Y., Wang J., Zhou K., Lv J., Wang L., Gao S., Keller E.T., Zhang Z.S., Wang Q., Yao Z. Cytotoxic necrotizing factor 1 promotes bladder cancer angiogenesis through activating RhoC. *FASEB J.* 2020;34: P 7927–7940. (in Engl)
22. Hussein A.A., Elsayed A.S., Durrani M., Jing Z., Iqbal U., Gomez E.C., Singh P.K., Liu S., Smith G., Tang L., et al. Investigating the association between the urinary microbiome and bladder cancer: An exploratory study. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* 2021;39:370.e9–370.e19. (in Engl) doi: 10.1016/j.urolonc.2020.12.011.
23. Bi H., Tian Y., Song C., Li J., Liu T., Chen Z., Chen C., Huang Y., Zhang Y. Urinary microbiota—A potential biomarker and therapeutic target for bladder cancer. *J. Med. Microbiol.* 2019;68:1471–1478. (in Engl) doi: 10.1099/jmm.0.001058
24. Zeng J., Zhang G., Chen C., Li K., Wen Y., Zhao J., Wu P. Alterations in Urobiome in Patients With Bladder Cancer and Implications for Clinical Outcome: A Single-Institution Study. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020;10:555508. (in Engl) doi: 10.3389/fcimb.2020.555508.
25. Qiu Y., Gao Y., Chen C., Xie M., Huang P., Sun Q., Zhou Z., Li B., Zhao J., Wu P. 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;35:511–521. (in Engl) doi: 10.1007/s13577-021-00659-0.
26. Wu P., Zhang G., Zhao J., Chen J., Chen Y., Huang W., Zhong J., Zeng J. Profiling the urinary microbiota in male patients with bladder cancer in China. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2018;8:167. (in Engl) doi: 10.3389/fcimb.2018.00167.
27. Sweis R.F., Golan S., Barashi N., Hill E., Andolfi C., Werntz R.P., Bloodworth J., Steinberg G.D. Association of the commensal urinary microbiome with response to Bacillus Calmette-Guérin (BCG) immunotherapy in nonmuscle invasive bladder cancer. *J. Clin. Oncol.* 2019;37:423. (in Engl) doi: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.423
28. Hurwitz M., Adeniran A., Yao X., Hafez N., Schalper K., Rimm D., Petrylak D. The effect of BCG intravesical therapy and recurrence on PDL1 expression in non-invasive bladder cancers. *J Clin Oncol.* 2015;33:e15504. (in Engl)
29. Chen C., Huang Z., Huang P., Li K., Zeng J., Wen Y., Li B., Zhao J., Wu P. Urogenital Microbiota: Potentially Important Determinant of PD-L1 Expression in Male Patients with Non-muscle Invasive Bladder Cancer. *BMC Microbiol.* 2022;22:7. doi: 10.1186/s12866-021-02407-8. (in Engl)

УДК 575

© Коллектив авторов, 2024

Ю.В. Шарифьянова, К.И. Еникеева, Г.А. Рафикова, А.А. Ванзин, Л.И. Калимуллина
МИКРОРНК КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ НЕИНВАЗИВНЫЕ
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Рак мочевого пузыря представляет собой распространенное, агрессивное и до сих пор труднопрогнозируемое заболевание. Установление точных неинвазивных диагностических маркеров в анализах мочи и крови при раке мочевого пузыря значительно облегчила бы выявление и ведение заболевания с высокой частотой рецидивов и прогрессирования. В качестве нового диагностического инструмента можно рассматривать микроРНК, обширная потенциальная роль которых, была идентифицирована во многих аспектах канцерогенеза.

Целью данной статьи являлся обзор результатов научных исследований для оценки диагностической ценности микроРНК как неинвазивных биомаркеров рака мочевого пузыря.

Заключение. Диагностический потенциал микроРНК в моче и в сыворотке крови обуславливает их перспективность как альтернативных биомаркеров.

Ключевые слова: микроРНК, диагностические биомаркеры, рак мочевого пузыря.

Yu.V. Sharifyanova, K.I. Enikeeva, G.A. Rafikova, A.A. Vanzin, L.I. Kalimullina
MICRONAS AS POTENTIAL NON-INVASIVE
DIAGNOSTIC BIOMARKERS OF BLADDER CANCER

Bladder cancer is a common, aggressive and still difficult to predict disease. The development of accurate, noninvasive urine and blood tests for bladder cancer would greatly facilitate the detection and management of a disease with a high rate of recurrence and progression. MicroRNAs, whose extensive potential roles have been identified in many aspects of carcinogenesis, can be con-