

Роль уромікробіому в патогенезі раку сечового міхура (Огляд літератури)

С. В. Головка, М. О. Ясинецький

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Рак сечового міхура (PCM) посідає 9-те місце серед усіх злоякісних новоутворень, складаючи близько 3% від загальної онкологічної захворюваності. Це новоутворення частіше діагностується в економічно розвинених країнах. У чоловіків PCM виявляється приблизно в 3,7 раза частіше, ніж у жінок. Його розвиток зумовлюють як зовнішні фактори ризику, так і внутрішні тригери. Таким чином, комплексний аналіз факторів ризику є запорукою своєчасної профілактики цієї онкологічної патології. Нові підходи до вивчення ролі мікробіому сечостатевої системи дозволяють правильно оцінювати зміни бактеріального спектра від здорових осіб до пацієнтів із PCM. Це відкриває додаткові можливості для виявлення бактеріальних маркерів, удосконалення діагностики PCM та розробки перспективних терапевтичних стратегій. Хоча мікробіом сечі у хворих на PCM загалом подібний до уромікробіому здорових осіб, у групі онкологічних пацієнтів спостерігаються певні відмінності мікробного складу. Зазначені відмінності на видовому рівні включають домінування *Howardella*, *Streptococcus*, *Sphingobacterium*, *Actinomyces*, *Achromobacter*, *Brevibacterium*, *Anaerococcus*, *Pseudomonas*, *Fusobacterium nucleatum* та *Ralstonia* з переважанням *Cutibacterium*, *Proteobacteria*, *Firmicutes* та *Actinobacteria* на родовому рівні. Відповідний мікробіом сечі може впливати на екстрацелюлярний матрикс, що сприяє подальшому метастазуванню пухлини.

Стаття присвячена огляду літературних джерел щодо ролі мікробіому сечі як потенційного фактора виникнення та прогресування PCM.

Систематичний огляд ролі мікробіому як фактора ризику розвитку PCM проведено за допомогою баз даних PubMed, Embase та Scopus (включно до серпня 2024 р.). Згідно з гістологічними даними, усі хворі мали уротеліальний PCM. У дослідженні використовували як людські, так і тваринні моделі. До аналізу включалися статті, що відповідали таким критеріям: дослідження, у яких порівнювали групу пацієнтів із PCM та контрольну групу (дослідження «випадок – контроль»); клінічні дослідження із застосуванням метааналізу; роботи, у яких безпосередньо повідомлялося про збільшення або зменшення кількості певних мікробних таксономічних одиниць у групі онкологічних пацієнтів або контрольній групі. Дослідження з недостатньо обґрунтованими даними виключалися з аналізу.

Проаналізовано 214 статей, присвячених вивченню ролі мікробіому сечі в патогенезі PCM. Після процесу дедуплікації виключено 128 робіт. За результатами додаткового відбору до огляду включено 61 дослідження.

Згідно з даними GLOBOCAN, у 2020 р. поширеність PCM становила 573 000 нових випадків у всьому світі, а смертність – 213 000 випадків. Основними факторами ризику розвитку цього захворювання є тютюнопаління, вплив професійних шкідливих чинників (ароматичних амінів і поліциклічних ароматичних гідрокарбонатів). Окрім того, мікробіом сечі може відігравати важливу роль у патогенезі PCM. *Cutibacterium*, *Proteobacteria*, *Firmicutes* та *Actinobacteria* домінували на родовому рівні. Факторами ризику на видовому рівні слід вважати *Howardella*, *Streptococcus*, *Sphingobacterium*, *Actinomyces*, *Achromobacter*, *Brevibacterium*, *Anaerococcus* та *Pseudomonas*. *Fusobacterium* та *Ralstonia* можуть бути додатковими маркерами на видовому (генному) рівні.

Отже, тютюнопаління та специфічні професійні шкідливі чинники є одними з найважливіших факторів ризику розвитку PCM. Мікробіом сечі у хворих на PCM може відображати вплив тютюнопаління, забруднення навколишнього середовища та харчування. Наявність поліциклічних ароматичних гідрокарбонатів сприяє формуванню специфічної метаболічної ніші, забезпечуючи необхідні метаболічні ресурси для існування певних видів бактерій та обмежуючи розмноження інших таксономічних одиниць. Однак для підтвердження цих результатів необхідні додаткові високоякісні дослідження із застосуванням 16S rRNA-генного секвенування. Це дозволить розробити ефективні стратегії ранньої профілактики та лікування PCM.

Ключові слова: рак сечового міхура, мікробіом сечі, екстрацелюлярний матрикс, фактори ризику.

The role of the uromicrobiome in the pathogenesis of bladder cancer (literature review)

S. V. Golovko, M. O. Yasynetskyi

Bladder cancer (BC) is the 9th most common cancer in the world that makes it 3% of the global neoplasms. BC is prevalent in the developed countries. BC is nearly 3.7 times more common in men than in women. External risk factors and internal triggers contribute to the development of BC. Thus, comprehensive analysis of these risk factors leads to timely prevention of indicated oncologic pathology. New approaches in understanding the role of urine microbiome allow us to correctly estimate bacterial spectrum changes from healthy individual to the patient with BC. This offers us new opportunities in receiving bacterial markers in diagnostics of BC and application perspective therapeutic options. Despite the fact that urinary microbiome is mainly similar to microbiome of healthy person, there are some differences in the urine microbiome between BC and various control groups. These distinctions include dominance of *Howardella*, *Streptococcus*, *Sphingobacterium*, *Actinomyces*, *Achromobacter*, *Brevibacterium*, *Anaerococcus*, *Pseudomonas*, *Fusobacterium nucleatum* and *Ralstonia* at the genus level, with prevalence of *Cuti-*

bacterium, Proteobacteria, Firmicutes and Actinobacteria at the phylum level. Appropriate urinary microbiome may influence an extracellular matrix that promotes further tumor metastasis.

The article is devoted to a review of literary sources on the role of urinary microbiome as a potential risk factor of BC.

We conducted a systemic review of the role of the microbiome as a risk factor for the development of BC using PubMed, Embase and Scopus (up to August 2024). Histologically all patients suffered from the urothelial BC. We used both human and animal models. All studies that respond next criteria were included to our study: research that compared patients with BC and control group (case-controlled studies); clinical studies that used meta-analysis; studies which gave data with increased or decreased uropathogens in oncologic or control groups. Studies with insufficient data were excluded from our research.

We analyzed a total of 214 papers that studied the role of microbiome in the epidemiology of BC. After deduplication, 128 studies were excluded from our work. 61 studies were included in our review after additional screening. According to GLOBOCAN, there were 573,000 new BC cases and 213,000 deaths worldwide in 2020. Smoking and occupational exposures (aromatic amines and polycyclic aromatic hydrocarbons) are the most common risk factors. Urinary microbiome is able to cause the BC. *Cutibacterium, Proteobacteria, Firmicutes and Actinobacteria* had prevalence at the genus level. *Howardella, Streptococcus, Sphingobacterium, Actinomyces, Achromobacter, Brevibacterium, Anaerococcus* and *Pseudomonas* were risk factor at the phylum level. Additional risk markers at the species (gene) level were *Fusobacterium* and *Ralstonia*.

Thus, smoking tobacco and specific occupational exposures are the most important risk factors for BC. Urinary microbiome in the patients with BC may be the result of smoking exposure, pollution of external environment and diet. The presence of polycyclic aromatic hydrocarbons provides a specific metabolic niche and supports necessary metabolic resources for survival of appropriate bacterial genus, which inhibits the reproduction of other taxonomic units. But additional high-quality studies with useful 16S rRNA gene sequencing are required to confirm initial results that will support timely prevention and BC treatment.

Keywords: bladder cancer, urinary, microbiome, extracellular matrix, risk factors.

Рак сечового міхура (PCM) посідає 9-те місце серед усіх онкологічних захворювань [1, 2]. Ризик розвитку цього захворювання майже у 3,7 раза вище у чоловіків, ніж у жінок [3]. Водночас підвищена частота захворювання спостерігається у більш розвинених країнах [4]. Найбільш частою формою PCM є уротеліальний рак. Близько 65% уротеліальних пухлин представлено нем'язово-інвазивним PCM (НМІPCM) [5]. Значна поширеність НМІPCM зумовлена його індолентним перебігом і високою частотою рецидивування. Уротелій сечового міхура, як і всі сечовивідні шляхи, постійно зазнає впливу зовнішніх потенційно мутагенних агентів, що фільтруються нирками та виводяться із сечею [6]. Не дивно, що 90% випадків PCM, особливо в розвинених країнах, виникають у клітинах уротеліального епітелію, найчастіше в сечовому міхурі й значно рідше – в уротелії верхніх сечових шляхів. Тютюнопаління та професійні шкідливі фактори вважаються двома основними чинниками ризику розвитку PCM [7].

Сечовий мікробіом відіграє важливу роль у підтриманні мікросередовища сечового міхура, впливаючи як на уротелій здорових осіб, так і на перебіг PCM. Мікробіом сечі змінюється залежно від застосування антибіотиків, анатомічних особливостей, наявності хірургічних втручань, дієти, генетичних факторів, віку та статі [8]. Деякі автори вважають, що порушення мікробіому сечі може бути пов'язане з розвитком PCM [9–11]. Такі зміни можуть спричиняти активацію запальних механізмів, які, своєю чергою, потенційно зумовлюють розвиток PCM [12]. Крім того, численні епідеміологічні дослідження підтверджують важливу роль інфекцій сечових шляхів у розвитку канцерогенезу сечового міхура [13, 14]. Дослідження впливу мікробіому сечі на виникнення PCM є перспективним напрямом, що може сприяти ідентифікації діагностичних маркерів, покращенню прогнозування та терапевтичних корекцій [15].

У цій роботі проаналізовано основні попередні дослідження та доповнено їх сучасними даними щодо взаємозв'язку між мікробіомом сечі та PCM.

Збір доказів

Систематичний огляд ролі мікробіому як фактора ризику розвитку PCM проведено за допомогою баз даних PubMed, Embase та Scopus (включно до серпня 2024 р.). Згідно з гістологічними даними, усі хворі мали уротеліальний PCM. У дослідженні використовували як людські, так і тваринні моделі. До аналізу включалися статті, що відповідали таким критеріям: дослідження, у яких порівнювали групу пацієнтів із PCM та контрольну групу (дослідження «випадок – контроль»); клінічні дослідження із застосуванням метааналізу; роботи, у яких безпосередньо повідомлялося про збільшення або зменшення кількості певних мікробних таксономічних одиниць у групі онкологічних пацієнтів або контрольній групі. Дослідження з недостатньо обґрунтованими даними виключалися з аналізу.

Синтез доказів

Під час дослідження проаналізовано 214 статей, присвячених вивченню ролі мікробіому сечі в патогенезі PCM. Після процесу дедуплікації виключено 128 робіт. За результатами додаткового відбору до огляду включено 61 дослідження.

Згідно з даними GLOBOCAN, у 2020 р. поширеність PCM становила 573 000 нових випадків у всьому світі, а смертність – 213 000 випадків. Основними факторами ризику розвитку цього захворювання є тютюнопаління, вплив професійних шкідливих чинників (ароматичних амінів і поліциклічних ароматичних гідрокарбонатів). Окрім того, мікробіом сечі може відігравати важливу роль у патогенезі PCM. *Cutibacterium, Proteobacteria, Firmicutes* та *Actinobacteria* домінували на родовому рівні. Факторами ризику на видовому рівні слід вважати *Howardella, Streptococcus, Actinomyces, Achromobacter, Brevibacterium, Anaerococcus* та *Pseudomonas*. Додатковими маркерами на видовому рівні можуть бути *Fusobacterium nucleatum* та *Ralstonia*.

Мікробіом сечі та PCM

На сьогодні етіологія та патофізіологія PCM залишаються недостатньо вивченими. Основними фактора-

ми ризику розвитку РСМ вважаються паління тютюну, вплив канцерогенів, вживання хлорованої питної води та, можливо, застосування циклофосфаміду [16]. Внаслідок комплексної взаємодії між організмом хазіяна, запаленням і мікробіомом деякі захворювання можуть бути пов'язаними зі зміною нормального локального стану та виникненням дисбіозу – дисбалансу мікробіому. Деякі автори вважають некоректною усталену думку, що сеча здорової людини повинна бути стерильною [17]. На додаток, було показано, що дисбіоз мікробіому сечі може спричиняти різні урологічні порушення, як-от стресове нетримання сечі, інтерстиціальний цистит і гіперактивний сечовий міхур [18]. Імовірно, зміни в мікробіомі сечі можуть бути пов'язані з розвитком РСМ [9]. Хоча наразі немає переконливих доказів щодо впливу мікробіому сечі на виникнення РСМ, відомо, що інтравезикальні інстиляції баціл Кальметта – Герена можуть знижувати ймовірність рецидиву онкозахворювання [19]. Тому останні дослідження розглядають мікробіом сечі як фактор ризику розвитку РСМ. Необхідні подальші дослідження щодо уточнення ролі дисбіозу сечі як новітньої прогностичної ознаки РСМ [10].

Наразі залишається нез'ясованим, чи зумовлює мікробіом сечі виникнення РСМ, або, навпаки, саме РСМ призводить до змін у співвідношенні уропатогенів [20].

У дослідженні Wu et al. проаналізовано мікробіом сечі хворих на РСМ та продемонстровано значне збільшення кількості уропатогенів при цьому захворюванні [9]. Крім того, у пацієнтів із прогресуючим або рецидивним перебігом захворювання спостерігалось підвищення мікробного різноманіття та збільшення кількості бактерій у сечі. На підставі проведеного дослідження автори дійшли висновку, що різноманіття бактеріального складу в поєднанні з високою мікробною щільністю може бути потенційним фактором ризику рецидиву та прогресії РСМ [9]. Хоча відомо, що при деяких захворюваннях кишечника, як-от виразковий коліт, хвороба Крона та колоректальний рак, спостерігається зниження чисельності та різноманітності бактеріального спектра мікробіому [21].

Відносна поширеність бактерій сечі у хворих на РСМ та в контрольній групі

На типовому рівні у мікробіоті сечі спостерігається домінування *Proteobacteria* (39,7 у групі РСМ проти 49,0% у групі контролю) та *Firmicutes* (32,8 проти 28,1%). У меншій кількості наявні *Actinobacteria* (7,0 у групі РСМ проти 6,2% у групі контролю) та *Bacteroidetes* (3,9 проти 9,4%). Попри певні відмінності у відносному домінуванні окремих типів, класів або порядків бактерій у хворих на РСМ та контрольній групі, при застосуванні Metastasis algorithm не виявлено статистично значущої різниці між онкологічною та неонкологічною когортами. Однак слід зазначити, що у контрольній групі статистично достовірно переважали *Sphingobacteriacea* ($p = 0,047$) та *Thermoactinomycetaceae* ($p = 0,005$) на рівні сімейства, тоді як у групі онкологічних пацієнтів статистично значуще домінувала *Acinetobacter* ($p = 0,048$) на видовому рівні. Крім того, було встановлено, що бактерії *Serratia* ($p = 0,003$), *Proteus* ($p = 0,003$) та *Laceyella* ($p = 0,003$) у підвищеній

кількості наявні в неонкологічній групі на видовому рівні. Ці дані є статистично достовірними [9].

Специфічні мікробні роди, пов'язані з РСМ

Хоча мікробіом хворих на РСМ є подібним до мікробіому відносно здорових осіб, нещодавно були виявлені відмінності у рівні певних видів бактерій, як-от *Fusobacterium nucleatum* та *Ralstonia*, а також *Cutibacterium* на родовому рівні [20].

Дослідження Wu et al. (LEfSe-аналіз, що дозволяє ідентифікувати специфічні таксономічні одиниці, пов'язані з РСМ) продемонструвало значне композиційне домінування *Acinetobacter*, *Anaerococcus*, *Rubrobacter*, *Sphingobacterium*, *Atopostipes*, *Geobacillus* у хворих на РСМ та *Serratia*, *Proteus*, *Roseomonas*, *Ruminiclostridium-6* і *Eubacterium xylanophilum* у контрольній групі на родовому рівні [9]. Подальший аналіз показав, що *Acinetobacter* (група хворих на РСМ проти групи контролю: 31 із 31 проти 15 з 18, $p = 0,044$), *Anaerococcus* (19 із 31 проти 5 з 18, $p = 0,035$), *Rubrobacter* (30 із 31 проти 11 з 18, $p = 0,002$), *Sphingobacterium* (13 із 31 проти 2 із 18, $p = 0,024$), *Atopostipes* (13 із 31 проти 2 із 18, $p = 0,024$) та *Geobacillus* (12 із 31 проти 1 з 18, $p = 0,017$) виявлялися у зразках онкологічної групи значно частіше, ніж у зразках пацієнтів контрольної групи (дані статистично достовірні) [9].

Враховуючи певні відмінності у мікробному профілі зазначених груп, що мали різний ризик рецидиву та прогресії, Wu et al. ідентифікували специфічні таксономічні одиниці, пов'язані з високим ризиком рецидиву та прогресії РСМ [9]. Результати показали, що 6 родів бактерій виявлялися найчастіше серед пацієнтів із високим ризиком рецидиву, тоді як 4 роди були найбільш характерними для групи пацієнтів із високим ризиком прогресії. Ці роди включали *Herbaspirillum*, *Gemella*, *Bacteroides*, *Porphyrubacter*, *Faecalibacterium*, *Aeromonas* у групі високого ризику рецидиву та *Herbaspirillum*, *Porphyrubacter*, *Bacteroides*, *Marmaricola* у групі високого ризику прогресії [9].

Попередні дослідження також показали підвищену кількість *Acinetobacter*, *Anaerococcus* [9], *Fusobacterium* та *Campylobacter* [10] у сечі хворих на РСМ. Зв'язок між хронічною інфекцією, спричиненою *Schistosoma haematobium*, та РСМ є надійно доведеним, водночас інфікування N-нітрозамін-формуєчими бактеріями (наприклад, *Pseudomonas*, *Proteus*, *E. coli*) вважається додатковим синергічним фактором виникнення РСМ [22].

Згідно з даними L. Bukavina et al., деякі бактерії були виявлені у підвищеній кількості в сечі пацієнтів із РСМ. Важливою особливістю зазначеного мікробіому є здатність деяких бактерій руйнувати тютюнові канцерогени [23]. Використання методів секвенування наступного покоління дало змогу глибше схарактеризувати мікробіом сечових шляхів. Попри численні дослідження, що демонструють взаємозв'язок між мікробіомом сечі та РСМ, отримані результати залишаються недостатньо обґрунтованими, що підкреслює необхідність подальших фундаментальних досліджень [24]. Yasouba et al. також відзначили підвищену кількість *Veillonella*, *Acinetobacter*, *Anaerococcus* та *Pseudomonas* у хворих на РСМ [24].

Після корекції географічної варіативності та виключення катетер-асоційованої контамінації L. Bukavina et al. надали результати виявлення базисних видів бактерій у хворих на РСМ, що включали *Enterococcus*, *Acinetobacter*, *Micrococcus* та *Ralstonia* [23]. Оцінка таксономічного профілю в дослідженні також базувалася на визначенні гена 16S rRNA шляхом секвенування [23]. Важливо зазначити, що всі виявлені бактерії здатні метаболізувати поліциклічні ароматичні вуглеводні (ПАВ), відомі як канцерогени, що наявні в тютюні [25].

Географічні варіації мікробіому сечі у хворих на РСМ

L. Bukavina et al. першими проаналізували склад індивідуальної мікробної композиції в різних країнах, визначивши види бактерій та рівні їх домінування [23]. Порівнюючи мікрофлору хворих на РСМ та групи здорових осіб, було виявлено, що найбільш поширеними родами бактерій у групі онкологічних пацієнтів були *Clostridiales*, *Enterobacterales* і *Bacteroides* у порядку спадання. Імовірно, географічні відмінності мікробіому сечі можуть бути пов'язані з різним рівнем забруднення навколишнього середовища. Це, своєю чергою, залежить від високого ступеня ПАВ [26].

Усі країни, включені в дослідження, показали стабільно високий рівень домінування видів бактерій *Escherichia/Shigella*, *Streptococcus* та *Gardnerella* у когорті хворих на РСМ. Водночас у здоровій популяції спостерігався високий рівень видів *Alloscardovia*, *Millisia*, *Lactobacillus* та *Finegolla* при невисокому рівні *Bifidobacteriales* та *Bacillales*. Окрім того, відзначено мінімальні відмінності в α -індексі різноманітності (alpha diversity index) між когортами здорових чоловіків та жінок і хворими на РСМ у Китаї та Хорватії. Водночас у США спостерігалися статистично значущі відмінності між мікробіомом здорової та онкологічної когорт ($p < 0,05$). Ці диференціації можуть бути зумовлені наявністю РСМ високого грейду. Як і в інших країнах, у хворих на РСМ у США зафіксовано високий рівень *Acinetobacter* та *Escherichia/Shigella* [23]. Аналіз даних, проведений угорськими дослідниками, показав відсутність суттєвих відмінностей між мікробіомами хворих на РСМ та здорових осіб (AUC = 0,994) [23].

Що стосується глобальної поширеності, Mai et al. виявили кілька родів бактерій, які асоціюються з РСМ. Цей мікробіом включав *Clostridiales*, *Peptoniphilus*, *Mycoplasma*, *Cupriavidus*, *Lachnospiraceae*, *Ureaplasma*, *Delftia*, *Rhizobiales*, *Corynebacterium*, *Acinetobacter*, *Enterococcus*, *Hydrogenophilus*, *Prevotella* та ін. (усього 31 рід) [27]. L. Bukavina et al. зазначили, що спостерігається зменшення наявності *Lactococcus*, *Leuconostococcus* та *Enterococcus* у хворих на РСМ з підтвердженням підвищеним рівнем виявлення *Acinetobacter* майже на усіх континентах. Наявність *Acinetobacter* у хворих на РСМ продемонстрована в багатьох когортах і валідована в США. Також автори відмічають, що *Turicibacter* наявна у сечі хворих на РСМ, хоча ніколи не ідентифікувалась у сечі здорових осіб. Крім того, у здорових учасників було виявлено більше *Lactococcus* порівняно з групою хворих на РСМ [23].

Seo et al. проаналізували групу виключно катетеризованих хворих та ідентифікували статистично зна-

чушу мікрофлору, пов'язану з РСМ. Вона включала *Enterococcus*, *Acinetobacter*, *Micrococcus* та *Ralstonia*. Отримані дані були представлені бактеріями, здатними метаболізувати ПАВ [25].

Слід зазначити, що включення даних із країн, де для забору зразків сечі використовувалася виключно катетеризація, значно покращило діагностичну точність досліджень і дозволило сформувати збалансовану групу хворих на РСМ та здорових осіб попри географічну варіативність [23].

Значний вплив методології забору сечі на результати мікробіомної композиції підкреслює необхідність адекватного аналізу бактеріальних компонентів, які історично можуть бути зумовлені шкірною та вагінальною флорою. Наприклад, дослідження бактеріальних штамів із Китаю та Хорватії показало високу поширеність *Gardnerella* [28], *Fannyhessea* [29], *Fenollaria* та *Ezakiella*, які є представниками мікробіому жіночого репродуктивного тракту, а також *Corticoccus*, *Enhydrobacter* і *Staphylococcus*, що є представниками шкірної флори. France et al. також відзначили, що види *Fenollaria* та *Ezakiella* є двома облигатними анаеробними бактеріями, що часто наявні у вагінальному середовищі [30].

Вплив методології забору сечі на результати дослідження мікробіому та РСМ

Дослідження мікробіоти сечі супроводжується додатковими труднощами через низьку кількість вказаних бактерій та можливу контамінацію зразків [31]. Цікаво відзначити, що методика забору сечі в деяких випадках продемонструвала більшу варіативність, ніж наявність самої онкологічної хвороби [23]. Наприклад, виявлено уретральну, вагінальну та шкірну контамінацію у групі некатетеризованого забору сечі порівняно зі зменшеною контамінацією в групі катетеризованого забору. Катетеризовані зразки сечі показали низьку наявність *Lactobacillus*, *Cutibacterium* і *Corynebacterium*, які виявлялися переважно в групі пацієнтів зі шкірною контамінацією [32]. L. Bukavina et al. у проведеному дослідженні повідомляють, що, попри переважно чоловічу когорту пацієнтів, можна висунути гіпотезу про уретральну контамінацію, пов'язану із сексуальною активністю, яка здатна генерувати мікробіом, подібний до вагінального тракту [23].

За даними Yasouba et al., під час дослідження мікробіому неопластичних тканин не було зафіксовано підвищення жодної таксономічної групи, хоча була відзначена підвищена поширеність *Lactobacillus* у тканинах, що не є неопластичними (на видовому рівні). Водночас у катетеризованих пацієнтів *Veillonella* була найбільш поширеною у хворих на РСМ порівняно з контрольною групою на видовому рівні. У некатетеризованій сечі *Acinetobacter*, *Actinomyces*, *Aeromonas*, *Anaerococcus*, *Pseudomonas* і *Tepidomonas* переважали порівняно з *Lactobacillus*, *Roseomonas* та *Veillonella* у контрольній групі [24].

Роль окремих уропатогенів в ініціації РСМ

У дослідженнях, в яких аналізують варіанти мікробних популяцій у хворих на РСМ, також визначають роль *Lactobacillus* у попередженні цієї патології [33].

Більшість авторів, що проводили мікробіомні дослідження, відзначають відсутність суттєвого впливу цього роду бактерій на ініціацію РСМ [34, 35]. Враховуючи те, що штами *Lactobacillus* є цитотоксичними щодо лінії клітин РСМ людини *ex vivo* [36], імовірно, підвищена кількість *Lactobacillus* у хворих, що одужали, є відображенням нормального гомеостазу уробіому та захисної дії пробіотиків [37]. Min et al. продемонстрували можливість лікувальної дії *Lactococcus* spp. та *Lactobacillus* spp. у хворих на РСМ [38].

У дослідженні Chorbinska et al. доведено, що вид *Lactobacillus* виявляли у більшій кількості хворих із позитивною відповіддю на БЦЖ-терапію [39]. Крім того, автори показали, що *Howardella* та *Streptococcus* були домінуючими в мікробіомі хворих на РСМ [39]. Дослідження Xu et al. також продемонструвало підвищену кількість *Streptococcus* spp. у сечі хворих на уретеліальну карциному (n = 8) порівняно зі здоровими чоловіками та жінками [40].

Вучевић-Поповић et al. виявили значне підвищення *Fusobacterium* у сечі хворих на РСМ. У ході тестування туморозних тканин 42 хворих на РСМ було виявлено, що в 11 з них (26,2%) підтверджено наявність *Fusobacterium nucleatum* [10]. *Streptococcus* та *Fusobacterium* також були виявлені у дослідженні Wu et al. [9]. Попри те, що *Fusobacterium* є складовою частиною орального мікробіому, цей вид бактерій є умовно патогенною флорою з доведеним канцерогенним потенціалом [41]. Найбільш імовірним механізмом, за допомогою якого *Fusobacterium nucleatum* ініціює туморогенез, є активація сигнальних шляхів клітин бета-катеніну, що призводить до клітинної проліферації [42].

Крім того, Forster et al. визначили, що таксон *Gardnerella* та *Bifidobacterium* був статистично значуще пов'язаним із РСМ в експериментальному дослідженні [43].

ПАВ та РСМ

Мікробіота сечі у хворих на РСМ може відображати вплив поліциклічних ароматичних гідрокарбонатів на формування специфічної групи ПАВ-деградуючих бактерій. Своєю чергою, утворення ПАВ ініціюється впливом шкідливих факторів: тютюнопаління, забруднення навколишнього середовища або вживання певних харчових продуктів. Наявність ПАВ у сечі хворих на РСМ спричиняє формування унікальної метаболічної ніші, у якій можуть існувати лише бактерії, здатні викликати ПАВ-деградацію. Таким чином, мікробіом сечі цієї категорії пацієнтів має містити бактерії, що мають властивість руйнувати тютюнові канцерогени.

Слід взяти до уваги, що метааналіз мікробіому складу показав метаболічні зв'язки між продуктами деструкції ПАВ (наприклад, *Acinetobacter*, *Micrococcus* і *Pseudomonas*) та процесом онкогенезу при РСМ внаслідок потенційного утворення ПАВ зазначеними бактеріями [23]. Цікаво, що *Sphingomonas*, *Acinetobacter* і *Micrococcus* є одними з небагатьох родів бактерій, здатних руйнувати ПАВ, які класифікуються як канцерогени РСМ. Здатність руйнувати ПАВ у сечі забезпечує *Sphingomonas* та *Acinetobacter* конкурентні переваги, сприяючи їхньому домінуванню в мікробіомі сечі у хворих на РСМ [44]. На додаток, серед мікроорганізмів,

виявлених у значній кількості у всіх досліджуваних групах хворих на РСМ, переважали *Enterobacter* та *Ralstonia*, відомі як ПАВ-метаболізатори [45].

Мікробіота сечі у хворих на РСМ може відображати вплив ПАВ на тлі тютюнопаління, забруднення довкілля або шкідливого харчування, і водночас не бути безпосередньою причиною розвитку захворювання [26]. Іншими словами, бактерії, здатні руйнувати ПАВ, створюють для себе унікальне метаболічне середовище, в якому інші бактерії не можуть існувати.

Загалом відомо 16 ПАВ у тютюні, які Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами (FDA, USA) класифікує як потенційно небезпечні та канцерогенні [46]. Розпад ПАВ як джерела вуглецю для вказаних бактерій призводить до створення анаеробного середовища. Попередні дослідження мікробіому проксимального гастроінтестинального тракту курців і некурців показали, що зміни парціального тиску кисню часто призводять до надмірного розмноження стрептококу внаслідок утворення біоплівки та його здатності руйнувати ПАВ [47].

Таким чином, L. Bukavina et al. підтримують гіпотезу про те, що біологічне середовище, насичене ПАВ (особливо у курців), асоціюється з канцерогенезом і змінами мікробіому сечі внаслідок змін парціального тиску кисню у поєднанні з особливостями харчування [23].

Статеві особливості мікробіому сечі у хворих на РСМ

У 4 дослідженнях вивчали модифікацію мікробіоти сечі залежно від статі [48–51]. Два з них показали статистично значуще підвищення виключно виду *Actinotignum* у групі жінок, тоді як вид *Streptococcus* був підвищений у чоловіків.

Попри те, що деякі епідеміологічні дослідження вказують на існування асоціації між інфекцією сечових шляхів (ІСШ) і РСМ [52], інші роботи не підтримують взаємозв'язок між ІСШ та РСМ у чоловіків і жінок. На додаток, Jiang et al. повідомляють про значне зниження ризику виникнення РСМ серед жінок за наявності множинних (> 3) епізодів ІСШ [53].

Обговорення

Відповідно до результатів попередніх досліджень мікробіому сечі здорових осіб, Perez-Carrasco et al. підтверджують, що *Streptococcus*, *Lactococcus*, *Enterococcus* і *Citrobacter* стабільно виявляються у сечі здорових осіб [54]. При аналізі мікрофлори катетеризованих пацієнтів із РСМ Maunsur et al. доводять основну роль таких збудників, як *Sphingomonas*, *Acinetobacter* і *Micrococcus*, у розвитку РСМ [48].

Alfano et al. повідомили, що деякі патогенні бактерії здатні ініціювати та сприяти подальшому розвитку пухлинного процесу. Своєю чергою, тумор-асоційоване мікросередовище, ймовірно, селективно сприяє росту специфічних бактерій [12]. Домінування *Herbaspirillum*, *Porphyrobacter* і *Bacteroides* спостерігалось у всіх хворих на РСМ з високим ризиком рецидиву та прогресії. Це дає підстави припустити, що наведені види можуть бути потенційними біомаркерами стратифікації ризику та прогнозування перебігу захворювання. Крім того, враховуючи перспективні результати транс-

плантації фекальної мікробіоти, що використовується для відновлення природного балансу в кишковому середовищі при лікуванні деяких рефрактерних гастроінтестинальних розладів, стратегія щодо відновлення нормального міхурово-асоційованого мікросередовища може бути потенційною опцією для зменшення частоти виникнення або рецидивування РСМ [9].

У дослідженні Wu et al. проаналізували мікробіом сечі за допомогою секвенування гена 16S rRNA. Результати показали, що мікробний склад у хворих на РСМ був значно різноманітнішим, ніж у групі здорових осіб. Крім того, мікробіом сечі виявився ще більш різноманітним у хворих із високим ризиком рецидиву та прогресії. Це дає підстави вважати, що підвищення різноманітності мікробного спектра може бути потенційним індикатором високої ймовірності рецидиву та прогресії НМІРСМ [9].

З іншого боку, Vučević-Popović et al. повідомили, що не було виявлено статистично достовірних відмінностей у загальному мікробіомі сечі між хворими на РСМ (n = 12) та контрольною групою (n = 11) [10]. Можливими причинами відмінностей результатів досліджень Wu et al. та Vučević-Popović et al. можуть бути різна кількість пацієнтів, етнічні особливості, а також гендерна та вікова диференціація [9].

Два види бактерій (*Acinetobacter* та *Anaerococcus*) виявлені у великій кількості хворих на РСМ порівняно з контрольною неонкологічною групою. Roperto et al. повідомили, що штами *Acinetobacter* є одними з найбільш поширених грамнегативних бактерій, отриманих із сечі великої рогатої худоби з уротеліальним РСМ. *Acinetobacter* є доведеним видом, що асоціюється з розвитком нозокоміальних інфекцій, зокрема інфекцій сечових шляхів [55]. Фактор вірулентності *Acinetobacter baumannii*, підвиду *Acinetobacter*, ідентифікований останнім часом, включає формування біоплівки, адгезії та інвазії в епітеліальні клітини, бактеріальну дисемінацію шляхом деградації фосфоліпідів (а саме слизового бар'єра), уникнення імунної відповіді хазяїна [56]. Подібно *Anaerococcus*, як повідомляють деякі автори, окремі грампозитивні коки здатні викликати запалення шляхом ремоделювання екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ) та механізмів реепітелізації [57]. Базуючись на наведеному аналізі, ми вважаємо вірогідною можливість того, що взаємодія між ЕЦМ, мікробіомом і супутнім запаленням може відігравати потенційну роль у канцерогенезі РСМ.

Взаємозв'язок між хронічним запаленням, мікробіомом і виникненням та прогресією солідних пухлин було підтверджено для різних неопластичних хвороб, зокрема колоректального раку [58]. Хоча слід зазначити, що жодних змін мікробіому не було виявлено у хворих на рак простати [59].

Що стосується РСМ, одне велике епідеміологічне дослідження показало, що регулярні загострення циститу можуть підвищити ризик розвитку РСМ [60]. Крім того, Alfano et al. повідомили, що бактерії, які продукують протеазу, мають додатковий фактор вірулентності, здатний відігравати важливу роль у деградації тканин хазяїна. Це пояснюється можливістю подолання дії імунної системи хворого, деструкцією захисних фізіологічних бар'єрів хазяїна, подальшою підтримкою запалення, ремоделю-

ванням ЕЦМ та генерацією кисневих радикалів, що призводить до мутагенезу й зумовлює розвиток раку [12].

У дослідженні Wu et al. [9] зафіксовано підвищення кількості бактеріальних штамів *Sphingobacteriaceae-Sphingobacterium* у хворих на РСМ. Крім того, A. Lambiase продемонстровано, що цераміди та сфінгофосфоліпіди *S. spiritovorum* (один із підвидів *Sphingobacterium*) здатні підвищувати фрагментацію ДНК, активувати каспази-3 та скорочувати клітинний цикл [61].

Wu et al. за допомогою аналізу PICRUSt (Phylogenetic Investigation of Communities by Reconstruction of Unobserved States) показали, що, порівняно з контрольною групою, у хворих на РСМ спостерігалось підвищення частоти інфікування *Staphylococcus aureus* [9]. Ці бактерії здатні продукувати різноманітні ензими, як-от лужні протеази, еластази та фосфоліпази С, які можуть викликати руйнування компонентів ЕЦМ та еластину, пошкоджувати епітеліальні тканини й руйнувати фосфоліпідні з'єднання. Зазначений аналіз також показав можливість створення мікробіом-модифікованих модифікацій ЕЦМ, що спричиняє супутнє запалення, яке може відігравати роль у подальшому розвитку РСМ. Однак це дослідження не змогло відповісти на важливе питання: чи справді зміни в мікробіомі сприяють розвитку РСМ, чи все відбувається навпаки? Потрібні подальші дослідження для того, щоб відповісти на нього та проаналізувати зв'язок між мікробіомним профілем і канцерогенезом сечового міхура.

ВИСНОВКИ

Тютюнопаління та специфічні професійні шкідливі чинники є одними з найважливіших факторів ризику розвитку РСМ. Попри наявність низки досліджень, що порівнювали мікробіом сечі у хворих на РСМ та здорових осіб, їхні результати залишаються неоднозначними. Це зумовлено недостатнім врахуванням географічних особливостей мікробіому та методології отримання зразків мікрофлори.

Коректні метааналітичні дослідження відзначають негативний вплив контамінації уретри під час забору сечі некатетеризаційними методами. Крім того, сучасні дослідження демонструють, що мікробний спектр, асоційований із РСМ, часто пов'язаний із можливістю ПАВ-метаболізації.

На основі отриманих результатів деякі автори висунувають гіпотезу, що специфічний мікробіом формується як адаптивна реакція на вплив тютюнових речовин, тому менш імовірно може самостійно сприяти розвитку РСМ.

Щоб розкрити молекулярні механізми впливу тютюнопаління на мікробіом та РСМ, у подальших дослідженнях необхідно проаналізувати мікробіом у курців, які не хворіють на РСМ, а також токсичний вплив ПАВ на мікрофлору сечі. Крім того, майбутні дослідження мікробіому слід проводити виключно із застосуванням катетеризації, що дозволить мінімізувати вплив уретральної та вагінальної контамінації на результати мікробіологічних досліджень у хворих на РСМ. Також необхідні додаткові високоякісні дослідження з використанням 16S rRNA-генного секвенування для підтвердження попередніх результатів.

Відомості про авторів

- Головко Сергій Вікторович** – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 633-80-03. E-mail: sgoluro@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9479-2675
- Ясинецький Микола Олександрович** – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (097) 606-69-97. E-mail: yasynetskiy.nick@ukr.net
ORCID: 0000-0002-4426-1769

Information about the authors

- Golovko Sergii V.** – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (067) 633-80-03. E-mail: sgoluro@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9479-2675
- Yasynetskiy Mykola O.** – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (097) 606-69-97. E-mail: yasynetskiy.nick@ukr.net
ORCID: 0000-0002-4426-1769

ПОСИЛАННЯ

- Golovko S. Epidemiology of bladder cancer: Current insight. *Health Man.* 2024;(1):69-77. doi: 10.30841/2786-7323.1.2024.303382.
- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancer in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-63. doi: 10.3322/caac.21834.
- Freedman ND, Silverman DT, Holtenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA.* 2011;306(7):737-45. doi: 10.1001/jama.2011.1142.
- Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Padala SA. Epidemiology of bladder cancer. *Med Sci (Basel).* 2020;8(1):15. doi: 10.3390/medsci8010015.
- Catto JWF, Gordon K, Collinson M, Poad H, Twiddy M, Johnson M, et al. Radical Cystectomy Against Intravesical BCG for High-Risk High-Grade Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: Results From the Randomized Controlled BRAVO-Feasibility Study. *J Clin Oncol.* 2021;39(3):202-14. doi: 10.1200/JCO.20.01665.
- Mushtaq J, Thuraiyair R, Nair R. Bladder cancer. *Surgery.* 2019;37(9):529-37. doi: 10.1016/j.mpsur.2019.07.003.
- Kates M, Bivalacqua TJ. Tumors of the bladder. In: Partin AW, Dmochowski RR, Kavusi LR, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh-Wein Urology.* 12th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020, p. 3073. doi: 10.1007/978-3-031-10668-2_6.
- Andolfi C, Bloodworth JC, Papachristos A, Sweis RF. The urinary microbiome and bladder cancer. Susceptibility and immune responsiveness. *Bladder Cancer.* 2020;6(3):225-35. doi: 10.3233/BLC-200227.
- Wu P, Zhang G, Zhao J, Chen J, Chen Y, Huang W, 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.
- Bučević PV, Šitum M, Chow CT, Chan LS, Roje B, Terzić J. The urinary microbiome associated with bladder cancer. *Sci Rep.* 2018;8(1):12157. doi: 10.1038/s41598-018-29054-w.
- Bukavina L, Calaway A, Isali I, Prunty M, Ghannoum M, Retuerto M, et al. Characterization and functional analysis of microbiome in bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40(6):541. doi: 10.1200/JCO.2022.40.6.suppl.541.
- Alfano M, Canducci F, Nebuloni M, Clementy M, Montorsi F, Salonia A. The interplay of extracellular matrix and microbiome in urothelial bladder cancer. *Nat Rev Urol.* 2016;13(2):77-90. doi: 10.1038/nrurol.2015.292.
- Bayne CE, Farah D, Herbst KW, Hsieh MH. Role of urinary tract infection in bladder cancer: a systemic review and meta-analysis. *World J Urol.* 2018;36(8):1181-90. doi: 10.1007/s00345-018-2257-z.
- Akhtar S, Al-Shammari A, Al-Abkal J. Chronic urinary tract infection and bladder carcinoma risk: a meta-analysis of case-control and cohort studies. *World J Urol.* 2018;36(6):839-48. doi: 10.1007/s00345-018-2206-x.
- Kiraly O, Gong G, Olipitz W, Mulptalani S, Engelward BP. Inflammation-induced cell proliferation potentiates DNA damage-induced mutations in vivo. *PLoS Genet.* 2015;11(2):e1004901. doi: 10.1371/Journal.pgen.1004901.
- Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, Dominguez Escrig JL, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). *Eur Urol.* 2022;81(1):75-94. doi: 10.1016/j.eururo.2021.08.010.
- Whiteside SA, Razi H, Dave S, Reid G, Burton JP. The microbiome of the urinary tract—a role beyond infection. *Nat Rev Urol.* 2015;12(2):81-90. doi: 10.1038/nrurol.2014.361.
- Wu P, Chen Y, Zhao J, Zhang G, Chen J, Wang J, et al. Urinary microbiome and psychological factors in women with overactive bladder. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;(7):488. doi: 10.3389/fcimb.2017.00488.
- Zitvogel L, Dailère R, Roberti MP, Routy B, Kroemer G. Anticancer effects of the microbiome and its products. *Nat Rev Microbiol.* 2017;15(8):465-78. doi: 10.1038/nrmicro.2017.44.
- Pallares-Mendes R, Brassetti A, Bove AM, Simone G. Insights into the interplay between the urinary microbiome and bladder cancer: A Comprehensive review. *J Clin Med.* 2024;13(16):4927. doi: 10.3390/jcm13164927.
- Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vázquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B, et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe.* 2014;15(3):382-92. doi: 10.1016/j.chom.2014.02.005.
- Markowski MC, Boorjian SA, Burton JP, Hahn NM, Ingersoll MA, Maleki VS, et al. The microbiome and genitourinary cancer: A Collaborative review. *Eur Urol.* 2019;75(4):637-46. doi: 10.1016/j.eururo.2018.12.043.
- Bukavina L, Isali I, Ginwala R, Sindhani M, Calaway A, Magee D, et al. Global meta-analysis of urinary microbiome: colonization of polycyclic aromatic hydrocarbon degrading bacteria among bladder cancer patients. *Eur Urol Oncol.* 2023;6(2):190-203. doi: 10.1016/j.euo.2023.02.004.
- Yacouba A, Tijani AM, Lagier JC, Dubourg G, Raouf D. Urinary microbiota and bladder cancer: A systematic review and a focus on uropathogens. *Semin Cancer Biol.* 2022;86(3):875-84. doi: 10.1016/j.semicancer.2021.12.010.
- Seo JS, Keum YS, Li QX. Bacterial degradation of aromatic compounds. *Int J Environ Res Public Health.* 2009;6(1):278-309. doi: 10.3390/ijerph6010278.
- Boada LD, Henríquez-Hernández LA, Navarro P, Zumbado M, Almeida-González M, Camacho M, et al. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and bladder cancer: evaluation from a gene-environment perspective in a hospital-based case-control study in the Canary Islands (Spain). *Int J Occup Environ Health.* 2015;21(1):23-30. doi: 10.1179/2049396714Y.0000000085.
- Mai G, Chen L, Li R, Liu Q, Zhang H, Ma Y. Common Core Bacterial Biomarkers of Bladder Cancer Based on Multiple Datasets. *BioMed Res Int.* 2019;2019:4824909. doi: 10.1155/2019/4824909.
- Chen X, Lu Y, Li R. The Female Vaginal Microbiome in Health and Bacterial Vaginosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;(11):631972. doi: 10.3389/fcimb.2021.631972.
- Carter KA, Balkus JE, Anzala O, Kimani J, Hoffman NG, Fiedler TL, et al. Association Between Vaginal Bacteria and Bacterial Vaginosis Signs and Symptoms: A Comparative Study of Kenyan and American Women. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;(12):801770. doi: 10.3389/fcimb.2022.801770.
- France MT, Clifford J, Narina S, Rutt L, Ravel J. Complete Genome Sequences of *Esakiella coagulans* C0061C1 and *Fenolilaria massiliensis* C0061C2. *Microbiol Resour Announc.* 2022;11(7):e0044422. doi: 10.1128/mra.00444-22.
- Isalia I, Helstrom EK, Uzso N, Lakshmanan A, Nandwana D, Valentine H, et al. Current Trends and Challenges of Microbiome Research in Bladder Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2024;26:292-8. doi: 10.1007/s11912-024-01508-7.
- Byrd AL, Belkaid Y, Serge JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(3):143-55. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157.
- Martin A, Woolbright BL, Umar S, Ingersoll MA, Taylor JA 3rd. Bladder cancer, inflammaging and microbiomes. *Nat Rev Urol.* 2022;19(8):495-509. doi: 10.1038/s41585-022-00611-3.
- Zeng J, Zhang G, Chen C, Li K, Wen Y, Zhao J, 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.
- Sweis R, Golan S, Barashi N, Hull E, Andolfi C, Wertz RP, et al. Association of the commensal urinary microbiome with response to bacillus Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy in nonmuscle invasive bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(7):423. doi: 10.1200/JCO.2019.37.7.suppl.423.
- Seow SW, Rahmat JN, Mohamed AA, Mahendran R, Lee YK, Bay BH. Lactobacillus species is more cytotoxic to human bladder cancer cells than *Mycobacterium bovis* (bacillus Calmette-Guerin). *J Urol.* 2002;168(5):2236-9. doi: 10.1016/s0022-5347(05)64362-5.
- Song CH, Kim YH, Naskar M, Hayes BW, Abraham SN, Noh JH, et al. Lactobacillus crispatus limits bladder uropathogenic *E. coli* infection by triggering a host type 1 interferon response. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2022;119(33):e2117904119. doi: 10.1073/pnas.2117904119.

38. Min K, Kim H, Lee EH, Park H, Ha Y-S. Bacteria for Treatment: Microbiome in Bladder Cancer. *Biomedicines*. 2022;10(8):1783. doi: 10.3390/biomedicines10081783.
39. Chorbinska J, Krajewski W, Novak L, Bardowska K, Zebrowska-Rozanska P, Laczanski L, et al. Is the urinary and gut microbiome associated with bladder cancer? *Clin Med Insights Oncol*. 2023;17:11795549231206796. doi: 10.1177/11795549231206796.
40. Xu W, Yang L, Lee P, Huang WC, Nossa C, Ma Y, et al. Mini-review: perspective of the microbiome in the pathogenesis of urothelial carcinoma. *Am J Clin Exp Urol*. 2014;2(1):57-61.
41. Gholizadeh P, Eslami H, Kafili HS. Carcinogenesis mechanisms of *Fusobacterium nucleatum*. *Biomed Pharmacother*. 2017;89:918-25. doi: 10.1016/j.biopha.2017.02.102.
42. Chen Y, Peng Y, Yu J, Chen T, Wu Y, Shi L, et al. Invasive *Fusobacterium nucleatum* activates beta-catenin signalling in colorectal cancer via a TLR4/P-PAK1 cascade. *Oncotarget*. 2017;19(8):31802-14. doi: 10.18632/oncotarget.15992.
43. Forster CS, Cody J, Hsieh Y-J, Lamanina O, Farah D, Stroud C, et al. Profiling of urine bacterial DNA to identify an "Onco-biom" in a mouse model of bladder cancer [Internet]. *Health Science Research Commons* [Preprint]. 2018. Available from: https://hsrc.himmelfarb.gwu.edu/gw_research_days/2018/SMHS/118/.
44. Zhou M, Liu Z, Wang J, Zhao Y, Hu B. *Sphingomonas* relies on chemotaxis to degrade polycyclic aromatic hydrocarbons and maintain dominance in coking sites. *Microorganisms*. 2022;10(1):1109. doi: 10.3390/microorganisms10061109.
45. Srivastava S, Anand V, Singh P, Roy A. Microbial systems as a source of novel genes for enhanced phytoremediation of contaminated soils. *Microbe mediated remediation of environmental contaminants*. Chapter 16. Woodhead Publishing; 2021, p. 177-98. doi: 10.1016/B978-0-12-821199-1.00016-X.
46. Lawal AT. Polycyclic aromatic hydrocarbons. A review. *Cogent Environ Sci*. 2017;3(3):1339841. doi: 10.1080/23311843.2017.1339841.
47. Shanahan ER, Shah A, Koloski N, Walker MM, Talley NJ, Morrison M, et al. Influence of cigarette smoking on the human duodenal mucosa associated microbiota. *Microbiome*. 2018;6(1):150. doi: 10.1186/s40168-018-0531-3.
48. Mansour B, Monyok A, Makra N, Gajdacs M, Vadnay I, Ligeti B, 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.
49. Pederzoli F, Ferrarese R, Amato V, Locatelli I, Alchera E, Lucianò R, et al. Sex-specific Alterations in the Urinary and Tissue Microbiome in Therapy-naïve Urothelial Bladder Cancer Patients. *Eur Urol Oncol*. 2020;3(6):784-8. doi: 10.1016/j.euo.2020.04.002.
50. Hourigan SK, Zhu W, Wong W, Clemency NC, Provenzano M, Vilboux T, et al. Studying the urine microbiome in superficial bladder cancer: samples obtained by midstream voiding versus cystoscopy. *BMC Urol*. 2020;20(1):5. doi: 10.1186/s12894-020-0576-z.
51. Hussein AA, Elsayed AS, Durrani M, Jing Z, Iqbal U, Gomez EC, et al. Investigating the association between the urinary microbiome and bladder cancer: An exploratory study. *Urol Oncol*. 2021;39(6):370.e9-e19. doi: 10.1016/j.urolonc.2020.12.011.
52. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Savoldelli R, Franceschi S. Genital and urinary tract diseases and bladder cancer. *Cancer Res*. 1991;51(2):629-31.
53. Jiang X, Castelao JE, Groshen S, Cortessis VK, Shibata D, Conti DV, et al. Urinary tract infections and reduced risk of bladder cancer in Los Angeles. *Br J Cancer*. 2009;100(5):834-9. doi: 10.1038/sj.bjc.6604889.
54. Perez-Carrasco V, Soriano-Lerma A, Soriano M, Gutiérrez-Fernández J, Garcia-Salcedo JA. Urinary Microbiome: Yin and Yang of the Urinary Tract. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:617002. doi: 10.3389/fcimb.2021.617002.
55. Roperto S, Di Guadio G, Leonardi L, Pagnini U, Manco E, Paciello O, et al. Bacterial isolates from the urine of cattle affected by urothelial tumors of the urinary bladder. *Res Vet Sci*. 2012;93(3):1361-6. doi: 10.1016/j.rvsc.2012.06.009.
56. McConnell MJ, Actis L, Pachón J. *Acinetobacter baumannii*: human infections, factors contributing to pathogenesis and animal models. *FEMS Microbiol Rev*. 2013;37(2):130-55. doi: 10.1111/j.1574-6976.2012.00344.x.
57. Murphy EC, Frick IM. Gram-positive anaerobic cocci-commensals and opportunistic pathogens. *FEMS Microbiol Rev*. 2013;37(4):520-53. doi: 10.1111/1574-6976.12005.
58. Irrazabal T, Belcheva A, Girardin SE, Martin A, Philpott DJ. The multifaceted role of the intestinal microbiota in colon cancer. *Mol Cell*. 2014;54(2):309-20. doi: 10.1016/j.molcel.2014.03.039.
59. Shrestha E, White JR, Yu SH, Kulac I, Ertunc O, De Marzo AM, et al. Profiling the urinary microbiome in men with positive versus negative biopsies for prostate cancer. *J Urol*. 2018;199(1):161-71. doi: 10.1016/j.juro.2017.08.001.
60. Vermeulen SH, Hanum N, Grotenhuis AJ, Castano-Vinyals G, van der Heijden AG, Aben KK, et al. Recurrent urinary tract infection and risk of bladder cancer in the Nijmegen study. *Br J Cancer*. 2015;112(3):594-600. doi: 10.1038/bjc.2014.601.
61. Lambiase A. The family *Sphingobacteriaceae*. In: *The prokaryotes: other major lineages of bacteria and the archaea*. Berlin: Springer; 2014, p. 907-14. doi: 10.1007/978-3-642-38954-2_136.

Стаття надійшла до редакції 07.02.2025. – Дата першого рішення 17.02.2025. – Стаття подана до друку 20.03.2025