



Влияние микробиома человека на развитие рака предстательной железы

Е.А. Боряев¹, Р.С. Низамова¹, А.В. Лямин², Р. Д. Андреева¹, Е.И. Канаев¹

Кафедра урологии¹ и медицинской микробиологии и иммунологии² ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Контакты: Румия Сахабовна Низамова, r.s.nizamova@samsmu.ru

Растущее количество данных свидетельствует о значимой роли микробиома человека, особенно кишечного и уrogenитального тракта, в развитии и прогрессировании различных онкологических заболеваний, включая рак предстательной железы. Дисбиоз микробиоты может модулировать локальное и системное воспаление, метаболизм гормонов и канцерогенез. Цель – обобщить современные знания о взаимосвязи между дисбиозом микробиома и риском развития рака предстательной железы. Обзор литературы демонстрирует, что специфические изменения в составе микробиоты кишечника и мочевыводящих путей ассоциированы с риском развития РПЖ. Ключевые механизмы включают: индукцию хронического воспаления, продукцию микробных метаболитов, влияющих на пролиферацию клеток и сигнальные пути, модуляцию иммунного ответа хозяина и потенциальное влияние на метаболизм андрогенов и эстрогенов.

Ключевые слова: рак предстательной железы, микробиом человека, дисбиоз, кишечная микробиота, риск развития рака.

Для цитирования: Боряев Е.А., Низамова Р.С., Лямин А.В., Андреева Р.Д., Канаев Е.И. Влияние микробиома человека на развитие рака предстательной железы.

Influence Of The Human Microbiome On The Development Of Prostate Cancer

E.A. Boryaev¹, R.S. Nizamova¹, A.V. Lyamin², R.D. Andreeva¹, E.I. Kanaev¹

Department of Urology¹ and Medical Microbiology and Immunology². Samara State Medical University, Samara, 443099, Russia

Contacts: Rumiya Sakhabovna Nizamova, r.s.nizamova@samsmu.ru

A growing body of evidence suggests a significant role of the human microbiome, particularly of the gut and urogenital tract, in the development and progression of various cancers, including prostate cancer. Dysbiosis of the microbiota can modulate local and systemic inflammation, hormone metabolism, and carcinogenesis. The aim is to summarize current knowledge on the relationship between microbiome dysbiosis and the risk of developing prostate cancer. A review of the literature demonstrates that specific changes in the composition of the intestinal and urinary tract microbiota are associated with the risk of developing prostate cancer. Key mechanisms include: induction of chronic inflammation, production of microbial metabolites affecting cell proliferation and signaling pathways, modulation of the host immune response, and potential impact on the metabolism of androgens and estrogens.

Keywords: prostate cancer, human microbiome, dysbiosis, gut microbiota, risk of cancer.

For citation: Boryaev E.A., Nizamova R.S., Lyamin A.V., Andreeva R.D., Kanaev E.I. The Influence of the Human Microbiome on the Development of Prostate Cancer.



Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) в структуре онкологической заболеваемости среди мужского населения в России занимает второе место и третье по причинам смертности от онкологических заболеваний, что составляет 15,1 % и 8,6% соответственно [1]. В мире ежегодно выявляют более 1,6 млн случаев РПЖ, а 366 тыс. мужчин ежегодно умирают от этой патологии [2, 3]. Несмотря на это, выживаемость при данном заболевании достаточно высокая. Так при локализованном форме рака 5-летняя выживаемость после РПЭ (радикальная простатэктомия) может достигать 100% [4, 5]. Активное внедрение программ по скринингу РПЖ позволяет диагностировать заболевание на ранних стадиях и правильно подобрать метод лечения [6].

В настоящее время активно изучаются и обсуждаются вопросы о взаимосвязи между микроорганизмами и развитием опухолевого процесса.

Известно, что существует тесная связь между раком и специфической микрофлорой различных типов рака [7, 8]. Литературные данные свидетельствуют о роли микробиоты в поддержании хронического воспаления и ее влиянии на развитие РПЖ [9].

Имеется множество доказательств, подтверждающих, что воспаление всегда сопровождает онкологический процесс [10]. В процессе хронического воспаления микроорганизмы могут вызывать и регулировать экспрессию различных цитокинов и хемокинов в этих клетках [11]. Указанные вещества, выделяемые в микроокружении предстательной железы, могут дополнительно координировать различные механизмы. Например, воспалительные факторы IL-6, IL-8 и TNF- α могут вызывать экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и активировать NF- κ B, EGFR, TLR и другие сигнальные пути, тем самым стимулируя пролиферацию опухолевых клеток. Эти процессы обладают канцерогенным и антиапоптотическим действием [12].

Несмотря на большое количество работ, посвященных взаимосвязи персистенции микроорганизмов в тканях простаты с развитием онкологического процесса в ней, указанная тематика все еще находится на стадии активного обсуждения.

Цель исследования – обобщение результатов исследований о влиянии микробиоты на развитие рака предстательной железы.

Предстательная железа (ПЖ) отличается специфическим набором микроорганизмов, составляющих ее собственный микробиом [13]. Анатомическое расположение ПЖ, которая находится в непосредственной близости с урогенитальным трактом и кишечником, делает этот орган уязвимым для миграции и персистенции микроорганизмов. Исследования некоторых

авторов показывают, что микробиом простаты похож на микробиом уретры, что доказывает миграцию микроорганизмов из уретры в ПЖ [14]. При этом хроническое воспаление в железе, обусловленное микробиомом урогенитального тракта, может протекать бессимптомно.

Также необходимо учитывать внутрипростатический рефлюкс мочи. При каждом акте мочеиспускания у мужчин происходит попадание микробиома мочи в ПЖ. Несмотря на малый объем забрасываемой мочи, эти ежедневные явления могут вызывать изменения в микросреде ПЖ и, в свою очередь, привести к хроническому воспалению в ней [15].

Shrestha E. et al. (2018) провели исследование образцов мочи у мужчин перед биопсией простаты, с целью выявления влияния микробиома мочи на развитие РПЖ. Изучение показало, что у мужчин с подтвержденным РПЖ по данным биопсии имеется более высокая концентрация микроорганизмов, часто ассоциирующихся с урогенитальными инфекциями, такими как простатит, бактериальный вагиноз у партнерши и инфекции мочевыводящих путей, по сравнению с образцами при отрицательном результате биопсии. Кроме этого, данными авторами определен бактериальный кластер, включающий *Streptococcus anginosus*, *Anaerococcus lactolyticus*, *Anaerococcus obesiensis*, *Actinobaculum schaalii*, *Varibaculum cambriense* и *Propionimicrobium lymphophilum*, связанный с повышенным риском развития РПЖ (70,8% – в группе раковых образцов и 46,7% – в группе образцов без рака, $p = 0,041$), что указывает на потенциальную связь между этими микроорганизмами, урогенитальными инфекциями и риском развития рака данного органа [16].

Hurst R. et al. (2022) установили корреляцию между развитием РПЖ и составом микробиома мочи, а также уровнем ПСА, баллом по шкале Глиссон, стадией заболевания. Авторы выявили ряд анаэробных бактерий (*Fenollaria*, *Peptoniphilus*, *Porphyromonas*, *Anaerococcus* и *Fusobacterium*), потенциально связанных с неблагоприятным прогнозом при РПЖ. При этом отношение рисков на основе регрессионной модели Кокса было равно 2,60 (95 % ДИ: 1,39–4,85; $p = 0,003$) [17].

В работе Tsai K.Y. et al. [2022] обнаружены статистически значимые различия микробиома мочи у пациентов с нарушением мочеиспускания на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и РПЖ ($p < 0,001$) [18].

В другой научной работе Alanee S. et al. [2019] исследовали постмассажную мочу и констатировали повышенное содержание *Veillonella*, *Streptococcus* и *Bacteroides* и пониженное содержание *Faecalibacterium*, *Lactobacilli* и *Actinobacter* у пациентов со



злокачественными новообразованиями простаты по сравнению с образцами здоровых пациентов [19].

Barykova Y.A. et al. [2011] с помощью ПЦР-анализа биоптатов простаты выявили инфекцию *M. Hominis* у большей части мужчин с интраэпителиальной неоплазией предстательной железы высокой степени (HGPIN) или РПЖ (>50 %) и только у 20 % мужчин с ДГПЖ, а также отсутствие данной инфекции у мужчин со здоровой ПЖ. Авторы продемонстрировали статистически достоверную связь между наличием микоплазменной инфекции в ПЖ и развитием рака в ней по сравнению с контрольной группой без поражения органа ($p = 0,0001$) или пациентами с ДГПЖ ($p = 0,002$) [20].

Важным источником микробиоты предстательной железы считаются инфекции, связанные с инвазивными манипуляциями на органах мочевыделительной системы [21]. Применение уретральных катетеров, мочеточниковых и уретральных стентов, нефростом является фактором риска развития инфекции мочевых путей (ИМП), значительно увеличивает бактериурию [22]. К тому же данные микроорганизмы способны образовывать биопленки, поэтому обладают высокой резистентностью к антибиотикам и защитным иммунным механизмам организма [23].

Существует множество противоречивых выводов о роли инфекций, передающихся половым путем, в возникновении РПЖ.

Vázquez-Salas R.A. et al. (2016) в своем исследовании подтвердили статистически значимое влияние инфекций, передающихся половым путем (ИППП), в частности гонореи, в повышении риска развития РПЖ [24].

Следует отметить, что проспективное исследование Huang W.Y. et al. (2008), куда вошли 868 пациентов с семьей ИППП (*Chlamydia trachomatis*, вирус папилломы человека-16 и -18, вирус простого герпеса-2, цитомегаловирус и вирус герпеса человека-8) в анамнезе, не выявило взаимосвязи между развитием РПЖ и этими инфекциями [25].

По результатам работы Sarma A.V. et al. (2006) наличие в анамнезе гонореи и простатита у чернокожих мужчин увеличивало вероятность развития РПЖ в 1,78 раза (95% ДИ: 1,13-2,79) и в 4,93 раза (95% ДИ: 2,79-8,74) соответственно [26].

Benli E. et al. (2022) показали, что у пациентов с диагнозом «рак предстательной железы» было значительно больше сексуальных партнеров, чем в контрольной группе, выше частота эякуляций и достоверное превышение параметров воспалительных маркеров в сыворотке крови [27].

По данным ряда авторов, *Trichomonas vaginalis* повышает риск развития РПЖ. При воспалении,

обусловленном *Trichomonas vaginalis*, вырабатываются цитокины IL-6, IL-8, нарушается регуляторная роль ядерного фактора транскрипции NF- κ B. Цитокины взаимодействуют с фактором, ингибирующим миграцию макрофагов, PIM-1, и простатспецифическим антигеном (ПСА), поляризуя макрофаги в направлении M2, вызывая тем самым пролиферацию и метастазирование раковых клеток ПЖ [28, 29].

При заражении бактериями *Gardnerella vaginalis* наблюдается торможение или удаление генов LPCAT2, TLR3 и TGFB2, а утрата функции этих генов напрямую ведет к прогрессированию РПЖ [30].

Также исследованием И.М. Петяева с соавт. (2019) было обнаружено, что *in vitro* *Chlamydia trachomatis* может размножаться в злокачественных клетках ПЖ и приводить к усилению транскрипции генов IL-6 и FGF-2. Безусловно, IL-6 является хорошо известным индуктором химиорезистентности, прогрессирования и метастатической трансформации РПЖ, в то время как FGF-2 может способствовать васкуляризации первичных опухолей и образованию метастатических очагов [31].

Основная часть микробиома ПЖ представлена микроорганизмами, однако в настоящее время отдельное место уделяют и вирусам, которые могут длительно и бессимптомно персистировать в ткани простаты [13].

В качестве возможного механизма канцерогенеза обсуждаются воспалительный каскад реакций, возникающий на фоне сопутствующей вирусной инфекции, гормональные перестройки, запускаемые вирусами локально в тканях ПЖ, а также непосредственный онкогенный эффект, связанный с генетическими перестройками и дисрегуляцией клеточного цикла [32].

Наиболее распространенным вирусом, вызывающим рак шейки матки, головы и шеи, является вирус папилломы человека (ВПЧ). Однако влияние этого вируса на развитие рака простаты до конца не изучено. Большая часть исследований подтверждает роль ВПЧ инфекции в развитии РПЖ.

Так, систематический обзор с участием 26 исследований установил, что доля ВПЧ высокого онкогенного риска при раке простаты (22,6%) значительно выше ($p = 0,001$), чем при доброкачественных опухолях и здоровом органе (8,6%) [33].

Исследования Fatemipour M. et al. (2021) и Nahand J.S. et al. (2021) показали, что средние уровни экспрессии медиаторов воспаления (IL-17, IL-6, TNF- α , NF- κ B, VEGF, ROS и RNS), антиапоптотических медиаторов (Bcl2 и Survivin) и средние уровни факторов, препятствующих апоптотической гибели клеток (N-кадгерин, Twist, и SLUG), были значительно повышены в образцах, положительных на ВПЧ. При этом средние уровни экспрессии белков-супрессоров



опухолей (p53 и pRb) и антиапоптотических медиаторов (Bcl2 и Survivin) и средние уровни экспрессии генов Е-кадгерина (ингибитор апоптоза) и RPTN13 (повышает устойчивость к апоптозу) были значительно снижены. Авторы предполагают: ВПЧ-инфекция может стать как этиологическим фактором развития РПЖ, так и участвовать в метастазировании рака предстательной железы, регулируя поведение раковых клеток [34, 35].

По данным Whitaker N.J. et al. (2013), ВПЧ 18-го типа обладает высоким онкогенным потенциалом и может быть ассоциирован с некоторыми видами РПЖ. Выявленные клетки плоского эпителия (койлоциты) в образцах тканей при этом заболевании свидетельствовали о наличии в них ВПЧ-инфекции и потенциальном карциногенном воздействии вируса [36].

В другом исследовании, проведенном Камаловым А.А. с соавт. (2025), определялась встречаемость различных вирусов в тканях простаты при доброкачественной гиперплазии и раке. Авторы установили, что наиболее распространенными вирусами в структуре микробиома ПЖ были вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ), вирус герпеса 6-го типа (HHV-6), цитомегаловирус (ЦМВ), а также ВПЧ (все типы). Для пациентов со злокачественными опухолями более характерными оказались HHV-6 ($p < 0,001$) и ЦМВ ($p = 0,027$), в то время как для пациентов с ДГПЖ – ВПЧ (все типы) ($p = 0,018$), а распределение отдельных подтипов ВПЧ среди пациентов с ДГПЖ и РПЖ существенно не отличались. ВЭБ одинаково часто встречался среди пациентов с ДГПЖ и РПЖ [37].

Грибы рода *Candida albicans*, бластомикоз и криптококкоз в микробиоте предстательной железы определяются достаточно редко. Хотя продукты метаболизма этих грибов, известные как микотоксины, являются канцерогенными, однако роль последних в онкогенезе РПЖ не была доказана [38].

Немаловажный фактор в развитии рака предстательной железы – микробиом кишечника. Как известно, нарушение микрофлоры кишечника может вызывать различные опухоли в организме [39]. Golombos D.M. et al. (2018) в исследовании методом «случай – контроль» сравнили микробиом кишечника пациентов со злокачественными и доброкачественными новообразованиями простаты на основе анализа ректальных мазков и выявили достоверно большее распространение *Bacteroides* spp. при РПЖ и *Faecalibacterium prausnitzii* и *Eubacterium* spp. – при ДГПЖ [40].

В процессе жизнедеятельности бактерии *Faecalibacterium prausnitzii* производят бутират натрия, наиболее распространенную соль короткоцепочечной жирной (масляной) кислоты в толстой кишке, которая обладает противоопухолевой активностью за счет

индукции апоптоза и снижения пролиферации, а также за счет усиления дифференциации клеток и ингибирования гистондеацетилазы в раковых клетках [41, 42].

Между тем Liss M.A. et al. (2018) написали, что микробиом кишечника мужчин с диагнозом «рак простаты» и без него в основном одинаков, а развитие РПЖ связано с метаболическим путем нарушения обмена фолиевой кислоты и аргинина [43].

Фолиевая кислота необходима для синтеза нуклеотидов и метилирования ДНК. Дефицит фолиевой кислоты вызывает нестабильность ДНК и высокую частоту мутаций [44].

Однако, по мнению Jane C. Figueiredo et al. (2009), только натуральные источники фолиевой кислоты защищают от рака простаты [45].

Исходя из предположения о возможном происхождении микрофлоры предстательной железы (из уретры и кишечного тракта) нельзя отрицать влияние на микрофлору предстательной железы лекарств и диеты.

Например, об изменении микрофлоры кишечника и уретры под действием лекарственных препаратов и диеты сообщили Crocetto F. et al. (2020) и Shoemaker R. et al. (2021) [46, 47]. Было доказано, что чрезмерное или длительное применение основных классов антибиотиков (бета-лактамов, цефалоспоринов и хинолонов) достоверно повышает риск развития злокачественных опухолей, в том числе и РПЖ (ОР = 1,25; 95% ДИ: 1,1–1,4; $p < 0,001$) [48]. При этом, по данным Boursi B. et al. (2015), риск развития рака простаты при приеме пенициллинов, хинолонов, сульфаниламидов и тетрациклинов также возрастал (ОР = 1,2; 95% ДИ: 1,1–1,3) [49].

В экспериментальной работе Tulstrup M.V. et al. (2015) 60 крысам линии Вистар Ганновер в течение 10 дней перорально вводили амоксициллин, цефотаксим, ванкомицин, метронидазол и воду. Три антибиотика значительно меняли микрофлору кишечника и содержание короткоцепочечных жирных кислот в кишечнике, снижали разнообразие кишечных микроорганизмов и увеличивали относительную численность протеобактерий, метаболиты и токсины которых могут способствовать злокачественному перерождению клеток. При этом авторы не выявили статистически значимых изменений микробиоты после лечения метронидазолом [50].

Диета играет непосредственную роль в формировании микробиома кишечника и предстательной железы. В работах Erridge C. et al. (2007) и Levels J.H. et al. (2001) указывается, что увеличение веса, диета с высоким содержанием жиров и воздействие жирных кислот влияют на кишечный барьер, ослабляя его, способствуют транслокации липополисахаридов, что может



изменить состав сообщества микробиоты кишечника и, как следствие, служить триггером канцерогенеза в ПЖ [51, 52].

Это подтверждает и экспериментальная работа Matsushita M. et al. (2022). Исследователи установили, что высокожировая диета у мышей стимулирует рост рака предстательной железы посредством передачи сигналов гистамина через тучные клетки. При этом дисбактериоз кишечника, обусловленный избыточным содержанием жиров, может способствовать развитию воспалительного рака [53].

Помимо увеличения риска развития РПЖ, хроническое воспаление повышает риск прогрессирования злокачественной опухоли за счет пролиферации, выживания клеток, уклонения от иммунного надзора, ремоделирования тканей, выработки ангиогенных факторов, метастатического распространения и устойчивости к терапевтическим агентам [54].

Воспалительный процесс всегда проявляется на ранних стадиях канцерогенеза и может подтверждаться гистологически в виде пролиферативной воспалительной атрофии в периферической зоне предстательной железы, где возникает большинство случаев рака [55].

При этом предшественником РПЖ часто выступает интраэпителиальная неоплазия предстательной железы, которая диагностируется по данным гистологического исследования при биопсии и всегда сопровождается гистологической картиной хронического воспалительного процесса.

Подтверждением воспалительной гипотезы развития РПЖ служат два экспериментальных исследования, проведенных на мышах. В первой научной работе у мышей, инфицированных полиомавирусом, развилась интраэпителиальная неоплазия предстательной железы на вентральной и дорсальной сторонах простаты, а анализ транскрипционной карты показал, что регулируется при этом множество путей, и в наибольшей степени активируются NF- κ B и воспалительные пути [56].

В другой, с использованием мышинной модели простатита, вызванного кишечной палочкой, было обнаружено, что степень атипии и дисплазии тканей предстательной железы различается, а окислительное повреждение ДНК и пролиферация эпителиальных клеток в этих измененных тканях сильнее, чем в нормальных тканях предстательной железы [57].

Описанные две работы позволяют предположить, что определенные бактерии могут вызывать гиперпластическую воспалительную атрофию предстательной железы (PIA) и интраэпителиальную неоплазию предстательной железы (PIN) посредством воспаления и окислительного стресса.

В популяционном исследовании Doat S. et al. (2017) методом «случай — контроль» было выявлено, что частый и длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов снижает риск развития РПЖ на 23% (ОР = 0,77; 95% ДИ: 0,61–0,98), главным образом у мужчин, принимающих НПВП, преимущественно ингибирующие активность ЦОГ-2 (ОР = 0,48; 95% ДИ: 0,28–0,79), и особенно при агрессивных формах заболевания (ОР = 0,49; 95% ДИ: 0,27–0,89). Причем наиболее выраженная зависимость при приеме этих лекарственных средств наблюдалась у мужчин с простатитом в анамнезе (ОР = 0,21; 95% ДИ: 0,07–0,59), подтверждая гипотезу о благоприятных условиях для бластомогенного процесса в ПЖ при наличии воспаления [58].

Другое исследование показало статистически значимое снижение относительного риска развития РПЖ на 21% при приеме аспирина. Причем длительный прием (более 5 лет) и ежедневный прием низких доз лекарственного препарата был связан с более выраженным уменьшением риска — ОР = 0,76; 95% ДИ: 0,61 – 0,96 и ОР = 0,71; 95% ДИ: 0,56 – 0,90, соответственно [59].

Заключение

Микробиом предстательной железы разнообразен и индивидуален. На его составляющую влияет множество факторов: состояние уrogenитального тракта, микробиом кишечника, прием лекарственных препаратов, питание и многие другие. Однако именно микрофлора в микроокружении предстательной железы влияет на развитие РПЖ, инвазии, метастазирования и биохимического рецидива за счет различных биологических механизмов, регулируемых различными микроорганизмами и их метаболитами.

Эти механизмы не только регулируют трансформацию здоровых клеток в злокачественные, но и способствуют прогрессии заболевания или подавлению бластомогенного процесса. Стоит также отметить существенную роль воспалительного процесса в патогенезе развития рака предстательной железы. Именно он является предвестником онкогенеза. Учитывая существенную роль микробиома предстательной железы в развитии РПЖ, применение комбинированных методов лечения, основанных на микробиологии, может стать прорывом в лечении онкологических больных. Все это доказывает, что изучение этиологии и патогенеза развития рака предстательной железы на микробиологическом уровне является актуальным и перспективным направлением.



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с. [Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertzena — filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ).]
2. Global cancer observatory. WHO IARC.-URL: <https://gco.iarc.fr/> (18.02.2024).
3. Pernar C.H., Ebot E.M., Wilson K.M., Mucci L.A. The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018 Dec 3;8(12):a030361. doi: 10.1101/cshperspect.a030361. PMID: 29311132; PMCID: PMC6280714.
4. Киприянов Е.А., Карнаух П.А., Важенин И.А. и др. Эффективность применения лучевых методов лечения пациентов с локализованным раком предстательной железы в условиях одного стационара. *Онкоурология.* 2017; 13(2): 74-78. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2017-13-2-74-78>. [Kipriyanov E.A., Karnauh P.A., Vazhenin I.A. et al. The effectiveness of radiotherapy in patients with localized prostate cancer in a single hospital setting. *Oncourol.* 2017; 13(2): 74-78. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2017-13-2-74-78>. (In Russ).]
5. Wang Y., Gieschen H., Greenberger M. et al. Survival after robotic-assisted prostatectomy for localized prostate cancer: an epidemiologic study. *Ann Surg.* 2021; 274(6): e507-e514. doi: 10.1097/SLA.0000000000003637. PMID: 31663972.
6. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021 Jan;71(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21654. Epub 2021 Jan 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2021 Jul;71(4):359. doi: 10.3322/caac.21669. PMID: 33433946.
7. Poore G.D., Kopylova E., Zhu Q. et al. Microbiome Analyses of Blood and Tissues Suggest Cancer Diagnostic Approach. *Nature* (2020) 579:567–74. doi: 10.1038/s41586-020-2095-1.
8. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Фиев Д.Н. и др. Возможно ли влияние микоплазменной инфекции на патогенез рака предстательной железы? *Онкоурология.* 2010;6(1):28-32. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2010-6-1-28-32>. [Alyayev Yu.G., Vinarov A.Z., Fiyev D.N., et al. Can mycoplasma infection affect the pathogenesis of prostate cancer? *Cancer Urology.* 2010;6(1):28-32. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2010-6-1-28-32>.]
9. Sfanos K.S., Yegnasubramanian S., Nelson W.G., De Marzo A.M. The inflammatory microenvironment and microbiome in prostate cancer development. *Nat. Rev. Urol.* 2018; Jan;15(1):11-24. doi: 10.1038/nrurol.2017.167. Epub 2017 Oct 31. PMID: 29089606.
10. Colotta F., Allavena P., Sica A. et al. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis.* 2009 Jul;30(7):1073-81. doi: 10.1093/carcin/bgp127. Epub 2009 May 25. PMID: 19468060.
11. Kistowska M., Meier B., Proust T. et al. Propionibacterium acnes promotes Th17 and Th17/Th1 responses in acne patients. *J Invest Dermatol.* 2015 Jan;135(1):110-118. doi: 10.1038/jid.2014.290. Epub 2014 Jul 10. PMID: 25010142.
12. Sellami H., Said-Sadier N., Znazen A. et al. Chlamydia trachomatis infection increases the expression of inflammatory tumorigenic cytokines and chemokines as well as components of the Toll-like receptor and NF- κ B pathways in human prostate epithelial cells. *Mol Cell Probes.* 2014 Aug;28(4):147-54. doi: 10.1016/j.mcp.2014.01.006. Epub 2014 Mar 12. PMID: 24613856.
13. Banerjee S., Alwine J.C., Wei Z. et al. Microbiome signatures in prostate cancer. *Carcinogenesis.* 2019; Jul 6; 40(6):749-764. doi: 10.1093/carcin/bgz008. PMID: 30794288.
14. Клинические рекомендации по андрологической урологии/ под ред. П. А. Щеплева. М.: Медфорум. 2016. 120 с. [Clinical guidelines on andrological urology/ edited by P. A. Shcheplev. Moscow: Medforum. 2016. 120 p. (In Russ).]
15. Funahashi Y., Majima T., Matsukawa Y. et al. Reflux of Urine Induces Inflammation in a Rat. *Prostate.* 2017 Feb;77(2):164-172. doi: 10.1002/pros.23257. Epub 2016 Sep 29. PMID: 27683251.
16. Shrestha E., White J.R., Yu S.H. et al. Profiling the Urinary Microbiome in Men with Positive versus Negative Biopsies for Prostate Cancer. *J Urol.* 2018 Jan;199(1):161-171. doi: 10.1016/j.juro.2017.08.001. Epub 2017 Aug 7. PMID: 28797714; PMCID: PMC5937117.
17. Hurst R., Meader E., Gihawi A. et al. Microbiomes of Urine and the Prostate Are Linked to Human Prostate Cancer Risk Groups. *Eur Urol Oncol.* 2022 Aug;5(4):412-419. doi: 10.1016/j.euo.2022.03.006. Epub 2022 Apr 18. PMID: 35450835.
18. Tsai K.Y., Wu D.C., Wu W.J. et al. Exploring the Association between Gut and Urine Microbiota and Prostatic Disease including Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer Using 16S rRNA Sequencing. *Biomedicines.* 2022 Oct 23;10(11):2676. doi: 10.3390/biomedicines10112676. PMID: 36359196; PMCID: PMC9687995.
19. Alanee S., El-Zawahry A., Dynda D. et al. A prospective study to examine the association of the urinary and fecal microbiota with prostate cancer diagnosis after transrectal biopsy of the prostate using 16sRNA gene analysis. *Prostate.* 2019 Jan;79(1):81-87. doi: 10.1002/pros.23713. Epub 2018 Aug 16. PMID: 30117171.
20. Barykova Y.A., Logunov D.Y., Vinarov A.Z. et al. Association of Mycoplasma hominis infection with prostate cancer. *Oncotarget.* 2011 Apr;2(4):289-97. doi: 10.18632/oncotarget.256. PMID: 21471611; PMCID: PMC3248169.
21. Johnson A.O., Forsyth V., Smith S.N. et al. Transposon Insertion Site Sequencing of Providencia stuartii: Essential Genes, Fitness Factors for Catheter-Associated Urinary Tract Infection, and the Impact of Polymicrobial Infection on Fitness Requirements. *mSphere.* 2020 May 27;5(3):e00412-20. doi: 10.1128/mSphere.00412-20. PMID: 32461277; PMCID: PMC7253602.
22. Hooton T.M., Bradley S.F., Cardenas D.D. et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010 Mar 1;50(5):625-63. doi: 10.1086/650482. PMID: 20175247.
23. Morris N.S., Stickler D.J., McLean R.J. The development of bacterial biofilms on indwelling urethral catheters. *World J Urol.* 1999 Dec;17(6):345-50. doi: 10.1007/s003450050159. PMID: 10654364.
24. Vázquez-Salas R.A., Torres-Sánchez L., López-Carrillo L. et al. History of gonorrhea and prostate cancer in a population-based case-control study in Mexico. *Cancer Epidemiol.* 2016 Feb;40:95-101. doi: 10.1016/j.canep.2015.12.001. Epub 2015 Dec 17. PMID: 26706364.
25. Huang W.Y., Hayes R., Pfeiffer R. et al. Sexually transmissible infections and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008 Sep;17(9):2374-81. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0173. PMID: 18768506; PMCID: PMC2559953.
26. Sarma A.V., McLaughlin J.C., Wallner L.P. et al. Sexual behavior, sexually transmitted diseases and prostatitis: the risk of prostate cancer in black men. *J Urol.* 2006 Sep;176(3):1108-13. doi: 10.1016/j.juro.2006.04.075. PMID: 16890703.
27. Benli E., Yuce A., Cirakoglu A. et al. Comparison of Sexual Behavior and Inflammatory Parameters in Prostate Cancer Patients with Control Group: Prospective Controlled Study. *Urol J.* 2022 May 15;19(2):101-105. doi: 10.22037/uj.v18i.6464. PMID: 34302738.
28. Han I.H., Song H.O., Ryu J.S. IL-6 produced by prostate epithelial cells stimulated with Trichomonas vaginalis promotes proliferation of prostate cancer cells by inducing M2 polarization of THP-1-derived macrophages. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020 Mar 20;14(3):e0008126. doi: 10.1371/journal.pntd.0008126. PMID: 32196489; PMCID: PMC7138318.



29. Kushwaha B., Devi A., Maikhuri J.P. et al. Inflammation driven tumor-like signaling in prostatic epithelial cells by sexually transmitted *Trichomonas vaginalis*. *Int J Urol*. 2021 Feb;28(2):225-240. doi: 10.1111/iju.14431. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33251708.
30. Ma J., Gnanasekar A., Lee A. et al. Influence of Intratumor Microbiome on Clinical Outcome and Immune Processes in Prostate Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020 Sep 5;12(9):2524. doi: 10.3390/cancers12092524. PMID: 32899474; PMCID: PMC7564876.
31. Petyaev I.M., Zigangirova N.A., Morgunova E.Y. et al. Chlamydia trachomatis Growth and Cytokine mRNA Response in a Prostate Cancer Cell Line. *Adv Urol*. 2019 Jan 17;2019:6287057. doi: 10.1155/2019/6287057. PMID: 30800160; PMCID: PMC6360031.
32. Abidi S.H., Bilwani F., Ghias K., Abbas F. Viral etiology of prostate cancer: Genetic alterations and immune response. A literature review. *Int J Surg*. 2018 Apr;52:136-140. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.02.050. Epub 2018 Feb 26. PMID: 29496646.
33. Lawson J.S., Glenn W.K. Evidence for a causal role by human papillomaviruses in prostate cancer - a systematic review. *Infect Agent Cancer*. 2020 Jul 14;15:41. doi: 10.1186/s13027-020-00305-8. PMID: 32684946; PMCID: PMC7359253.
34. Fatemipour M., Nahand J.S., Fard Azar M.E. et al. Human papillomavirus and prostate cancer: The role of viral expressed proteins in the inhibition of anoikis and induction of metastasis. *Microb Pathog*. 2021 Mar;152:104576. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104576. Epub 2020 Oct 18. Erratum in: *Microb Pathog*. 2023 Mar;176:105998. doi: 10.1016/j.micpath.2023.105998. PMID: 33086103.
35. Nahand J.S., Khanaliha K., Mirzaei H. et al. Possible role of HPV/EBV coinfection in anoikis resistance and development in prostate cancer. *BMC Cancer*. 2021 Aug 17;21(1):926. doi: 10.1186/s12885-021-08658-y. PMID: 34399719; PMCID: PMC8369687.
36. Whitaker N.J., Glenn W.K., Sahrudin A. et al. Human papillomavirus and Epstein Barr virus in prostate cancer: Koilocytes indicate potential oncogenic influences of human papillomavirus in prostate cancer. *Prostate*. 2013 Feb 15;73(3):236-41. doi: 10.1002/pros.22562. Epub 2012 Jul 31. PMID: 22851253.
37. Камалов А.А., Михалева Л.М., Карпов В.К. и др. Вирусный микробиом ткани предстательной железы при доброкачественной гиперплазии и раке предстательной железы. *Онкоурология*. 2025;21(1):25-34. doi: 10.17650/1726-9776-2025-21-1-25-34. [Kamalov A.A., Mikhaleva L.M., Karpov V.K. et al. Viral microbiome of prostate tissue in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Cancer Urology*. 2025;21(1):25-34. (In Russ.). doi:10.17650/1726-9776-2025-21-1-25-34].
38. Wise G.J., Shteynshlyuger A. How to diagnose and treat fungal infections in chronic prostatitis. *Curr Urol Rep*. 2006 Jul;7(4):320-8. doi: 10.1007/s11934-996-0012-2. PMID: 16930504.
39. Hullar M.A., Burnett-Hartman A.N., Lampe J.W. Gut microbes, diet, and cancer. *Cancer Treat Res*. 2014;159:377-99. doi: 10.1007/978-3-642-38007-5_22. PMID: 24114492; PMCID: PMC4121395.
40. Golombos D.M., Ayangbesan A., O'Malley P. et al. The Role of Gut Microbiome in the Pathogenesis of Prostate Cancer: A Prospective, Pilot Study. *Urology*. 2018 Jan;111:122-128. doi: 10.1016/j.urology.2017.08.039. Epub 2017 Sep 6. PMID: 28888753.
41. Zhang J., Yi M., Zha L., Chen S. et al. (2016) Sodium Butyrate Induces Endoplasmic Reticulum Stress and Autophagy in Colorectal Cells: Implications for Apoptosis. *PLoS ONE* 11(1):e0147218. doi: 10.1371/journal.pone.0147218.
42. Wei W., Sun W., Yu S. et al. Butyrate production from high-fiber diet protects against lymphoma tumor. *Leuk Lymphoma*. 2016 Oct;57(10):2401-8. doi: 10.3109/10428194.2016.1144879. Epub 2016 Feb 17. PMID: 26885564.
43. Liss M.A., White J.R., Goros M. et al. Metabolic Biosynthesis Pathways Identified from Fecal Microbiome Associated with Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2018 Nov;74(5):575-582. doi: 10.1016/j.eururo.2018.06.033. Epub 2018 Jul 12. PMID: 30007819; PMCID: PMC6716160.
44. Choi S.W., Mason J.B. Folate status: effects on pathways of colorectal carcinogenesis. *J Nutr*. 2002 Aug;132(8 Suppl):2413S-2418S. doi: 10.1093/jn/132.8.2413S. PMID: 12163703.
45. Figueiredo J.C., Grau M.V., Haile R.W. et al. Folic acid and risk of prostate cancer: results from a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Mar 18;101(6):432-5. doi: 10.1093/jnci/djp019. Epub 2009 Mar 10. PMID: 19276452; PMCID: PMC2657096.
46. Crocetto F., Boccellino M., Barone B. et al. The Crosstalk between Prostate Cancer and Microbiota Inflammation: Nutraceutical Products Are Useful to Balance This Interplay? *Nutrients*. 2020 Aug 31;12(9):2648. doi: 10.3390/nu12092648. PMID: 32878054; PMCID: PMC7551491.
47. Shoemaker R., Kim J. Urobiome: An outlook on the metagenome of urological diseases. *Investig Clin Urol*. 2021 Nov;62(6):611-622. doi: 10.4111/icu.20210312. PMID: 34729961; PMCID: PMC8566783.
48. Petrelli F., Ghidini M., Ghidini A. et al. Use of Antibiotics and Risk of Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Cancers (Basel)*. 2019 Aug 14;11(8):1174. doi: 10.3390/cancers11081174. PMID: 31416208; PMCID: PMC6721461.
49. Boursi B., Mamtani R., Haynes K., Yang Y.X. Recurrent antibiotic exposure may promote cancer formation--Another step in understanding the role of the human microbiota? *Eur J Cancer*. 2015 Nov;51(17):2655-64. doi: 10.1016/j.ejca.2015.08.015. Epub 2015 Aug 31. PMID: 26338196; PMCID: PMC4663115.
50. Tulstrup M.V., Christensen E.G., Carvalho V. et al. Antibiotic Treatment Affects Intestinal Permeability and Gut Microbial Composition in Wistar Rats Dependent on Antibiotic Class. *PLoS One*. 2015 Dec 21;10(12):e0144854. doi: 10.1371/journal.pone.0144854. PMID: 26691591; PMCID: PMC4686753.
51. Erridge C., Attina T., Spickett C.M., Webb D.J. A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. *Am J Clin Nutr*. 2007 Nov;86(5):1286-92. doi: 10.1093/ajcn/86.5.1286. PMID: 17991637.
52. Levels J.H., Abraham P.R., van den Ende A., van Deventer S.J. Distribution and kinetics of lipoprotein-bound endotoxin. *Infect Immun*. 2001 May;69(5):2821-8. doi: 10.1128/IAI.69.5.2821-2828.2001. PMID: 11292694; PMCID: PMC98230.
53. Matsushita M., Fujita K., Hatano K. et al. High-fat diet promotes prostate cancer growth through histamine signaling. *Int J Cancer*. 2022 Aug 15;151(4):623-636. doi: 10.1002/ijc.34028. Epub 2022 Apr 26. PMID: 35403732.
54. Bahmad H.F., Jalloul M., Azar J. et al. Tumor Microenvironment in Prostate Cancer: Toward Identification of Novel Molecular Biomarkers for Diagnosis, Prognosis, and Therapy Development. *Front Genet*. 2021 Mar 26;12:652747. doi: 10.3389/fgene.2021.652747. PMID: 33841508; PMCID: PMC8033163.
55. De Marzo A.M., Marchi V.L., Epstein J.I., Nelson W.G. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. *Am J Pathol*. 1999 Dec;155(6):1985-92. doi: 10.1016/S0002-9440(10)65517-4. PMID: 10595928; PMCID: PMC1866955.
56. Lee S.H., Jia S., Zhu Y. et al. Transgenic expression of polyomavirus middle T antigen in the mouse prostate gives rise to carcinoma. *J Virol*. 2011 Jun;85(11):5581-92. doi: 10.1128/JVI.02609-10. Epub 2011 Mar 16. PMID: 21411524; PMCID: PMC3094993.
57. Elkahwaji J.E., Zhong W., Hopkins W.J., Bushman W. Chronic bacterial infection and inflammation incite reactive hyperplasia in a mouse model of chronic prostatitis. *Prostate*. 2007 Jan 1;67(1):14-21. doi: 10.1002/pros.20445. PMID: 17075821.
58. Doat S., C  n  e S., Tr  tarre B. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and prostate cancer risk: results from the EPICAP study. *Cancer Med*. 2017 Oct;6(10):2461-2470. doi: 10.1002/cam4.1186. Epub 2017 Sep 21. PMID: 28941222; PMCID: PMC5633590.
59. Salinas C.A., Kwon E.M., FitzGerald L.M. et al. Use of aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory medications in relation to prostate cancer risk. *Am J Epidemiol*. 2010 Sep 1;172(5):578-90. doi: 10.1093/aje/kwq175. Epub 2010 Aug 5. PMID: 20688905; PMCID: PMC2950822.



Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.
Е.А. Боряев: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи.
Р.С. Низамова: разработка дизайна исследования, идея публикации, написание текста рукописи.
А.В. Лямин: идея публикации, обзор публикаций по теме статьи.
Р.Д. Андреева: техническое редактирование, оформление библиографии.
Е.И. Канаев: идея публикации, написание текста рукописи.

Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.
E.A. Boryaev: review of publications on the topic of the article, analysis of the obtained data, review of publications on the topic of the article;
R.S. Nizamova: development of the research design, idea of the publication, writing the manuscript text;
A.V. Lyamin: idea of the publication, review of publications on the topic of the article;
R.D. Andreeva: technical editing, design of the bibliography;
E.I. Kanaev: idea of the publication, writing the manuscript text.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

Сведения об авторах

Боряев Евгений Александрович, врач-уролог, ассистент кафедры урологии СамГМУ, E-mail: boriaev.evgeny@yandex.ru, +79171080932, SPIN-код: 3998-4948, AuthorID: 783425.

Evgeny Aleksandrovich Boryaev, urologist, assistant at the Department of Urology, Samara State Medical University, E-mail: boriaev.evgeny@yandex.ru, +79171080932, SPIN-code: 3998-4948, AuthorID: 783425.

Низамова Румия Сахабовна, заведующая кафедрой урологии СамГМУ, доктор медицинских наук, профессор, E-mail: nizamovars@ya.ru, +79276035706, <https://orcid.org/0000-0003-4452-8547>, РИНЦ - SPIN-код: 7581-0539, AuthorID: 395334.

Nizamova Rumiya Sahabovna, Head of the Department of Urology, MD, Professor, Samara State Medical University, E-mail: nizamovars@ya.ru, +79276035706, <https://orcid.org/0000-0003-4452-8547>, РИНЦ - SPIN-код: 7581-0539, AuthorID: 395334.

Лямин Артем Викторович, заведующий микробиологическим отделом КДЛ, врач-медицинский биолог, д.м.н., доцент кафедры медицинской микробиологии и иммунологии СамГМУ, E-mail: a.v.lyamin@samsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>, SPIN-код: 6607-8990, AuthorID: 576480.

Lyamin Artem Viktorovich, Head of the Microbiology Department of the Clinical Laboratory, Medical Biologist, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Medical Microbiology and Immunology of Samara State Medical University, E-mail: a.v.lyamin@samsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>, SPIN-code: 6607-8990, AuthorID: 576480.

Андреева Рамиля Дамировна, ассистент кафедры урологии СамГМУ, E-mail: RaMiLyA210692@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5385-7049>, SPIN-код: 5882-3947, AuthorID: 1061971

Andreeva Ramilya Damirovna, assistant of the Department of Urology, Samara State Medical University, E-mail: RaMiLyA210692@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5385-7049>, SPIN-код: 5882-3947, AuthorID: 1061971.

Канаев Евгений Игоревич, врач-уролог, зав. отделением пересадки органов и урологии Клиник СамГМУ, ассистент кафедры урологии СамГМУ, E-mail: e.i.kanaev@samsmu.ru, +79270191027, <https://orcid.org/0009-0008-3333-2227>, SPIN-код: 3296-5085, AuthorID: 950390.

Kanaev Evgeny Igorevich, urologist, Head. Department of Organ Transplantation and Urology of SamSMU Clinics, Assistant of the Department of Urology of SamSMU, E-mail: e.i.kanaev@samsmu.ru, +79270191027, <https://orcid.org/0009-0008-3333-2227>, SPIN-code: 3296-5085, AuthorID: 950390.