

Особенности микробиома кишечника и секрета простаты у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы

Арслан Л.А.¹, Баязитов И.А.¹, Фарзалаев Р.Х.¹, Мартынова А.Г.¹,
Булыгина Е.А.¹, Ризванов А.А.^{1,2}, Мифтахова Р.Р.¹, Габдулхакова А.Г.*¹

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет. ФГАОУВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет; ФГАОУВО «КФУ», 420008, г. Казань

²Отделение медицинских и биологических наук, Академия наук Республики Татарстан, 420111, г. Казань

*Автор для корреспонденции: AiGGabdulhakova@kpfu.ru

Абстракт

Роль микробиома в развитии, течении и лечении патологий мочеполовой системы только начинает осознаваться. Накапливаются данные о том, что микробиом возможно участвует в регуляции гормонального, воспалительного, энергетического и иммунного состояний организма и отдельных органов. Кроме того, микробиом может модулировать гормональную и иммунотерапию за счет экспрессии и активации бактериальных ферментов и продукции метаболитов, вовлекаемых в пути передачи сигналов как в кишечнике, так и в предстательной железе. Интерес к микробиому секрета простаты обусловлен поиском неинвазивных маркеров озлокачествления эпителиальной гиперплазии. Тем не менее, многое еще неизвестно об оси «иммuno-онкология-микробиом», особенно в урологической онкологии [1]. В работе мы показали изменения в микробиоме кишечника у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы по сравнению со здоровыми донорами, характеризующееся повышением доли бактерий, вовлеченных в метаболизм холестерина, стероидных гормонов, короткоцепочечных жирных кислот. Анализ бактериального профиля секрета простаты показал повышение доли бактерий, ассоциированных с воспалением и гиперплазией предстательной железы.

Ключевые слова: кишечный микробиом, микробиом секрета предстательной железы, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, метаболиты

Введение

Здоровье предстательной железы (ПЖ) зависит от множества факторов, включая наследственность, образ жизни, стрессы и окружающая среда. Не менее важным фактором являются микроорганизмы, населяющие наш организм. Прямое влияние на инфицирование и на функционирование ПЖ оказывают бактерии мочеполовой системы и кишечника. И хотя к настоящему времени было проведено не так много крупномасштабных клинических исследований, накоплен ряд данных, указывающих на значимую связь между дисбиозом кишечника и воспалительными/гормональными процессами, лежащими в основе заболеваний ПЖ.

Дефицит или избыток определенных кишечных метаболитов может оказаться пусковым механизмом для развития патологических процессов. Известно, что такие бактериальные метаболиты как вторичные желчные кислоты, триметил-N-оксид, колибактин, избыток сероворода и полиаминов стимулируют канцерогенез в кишенике [2]. Короткоцепочечные жирные кислоты, в особенности бутират, напротив, оказывают противоопухолевое действие, запуская апоптоз клеток и снижая воспаление [2, 3]. Всасывание кишечных метаболитов в кровоток может привести к тому, что их действие может быть распространено на другие органы и ткани, определяя так называемые оси «кишечник-мозг», «кишечник-легкие», «кишечник-печень» и другие. Особенно критично влияние кишечных метаболитов на иммунные клетки [4]. В последние годы всё больше внимания уделяется так называемой "оси кишечник-предстательная железа" [5], которая предполагает, что кишечный микробиом может модулировать системное воспаление, гормональный баланс и местную иммунную реакцию в предстательной железе за счет следующих факторов: а) продукции бактериальных метаболитов (короткоцепочечных жирных кислот, метаболитов триптофана, вторичных желчных кислот и др.); б) регуляции проницаемости кишечного барьера и транслокации бактерий и/или их компонентов (например, липополисахаридов — ЛПС); в) влияние на метabolизм половых гормонов, особенно тестостерона и дигидротестостерона (ДГТ) [3, 6, 7]. У пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) наблюдается

характерный дисбиоз кишечного микробиома, проявляющийся снижением разнообразия, уменьшением SCFA-продуцирующих бактерий и увеличением провоспалительных таксонов [5, 8].

Микробиом ПЖ изучен в меньшей степени, чем кишечный. Инфицирование ПЖ чаще всего происходит через уретру, из мочевыводящих путей или при инфекциях, передающихся половым путём, при ретроградном токе мочи. Другими источниками заражения могут быть бактерии, распространяющиеся из прямой кишки или кровотока, а также загрязнение во время медицинских процедур, таких как биопсия простаты или катетеризация. Кроме того, бактерии могут распространяться из прямой кишки или других частей тела в предстательную железу по лимфатическим путям [9]. Бактериальная инфекция и воспаление, вызванное простатитом, могут повысить риск развития гиперплазии и рака предстательной железы [3], возможно, вызывая повреждение ДНК и слияние генов, например, слияние TMPRSS2/ERG [10]. Наиболее часто при агрессивном раке предстательной железы (РПЖ) в тканях железы выявляли бактерии *Propionibacterium* (*Cutibacterium*) *acnes* и *Escherichia* [11]. После радикальной простатоэктомии у 65 пациентов в образцах ткани были выявлены бактерии рода *Escherichia*, *Cutibacterium*, *Pseudomonas* и *Acinetobacter* [12], *P.acnes* [13], *Anaerococcus*, *Finegoldia*, *Serratia* и *Methylobacterium* [14]. Анализ биоптатов показал, что *P. acnes* чаще встречается в железе с эпителиальной гиперплазией по сравнению со здоровой тканью [15]; как показала микроскопия, у пациентов с гиперплазией и РПЖ *P.acnes* была локализована внутриклеточно либо формировала агрегаты, подобные биопленке [16], и была ассоциирована с участками воспаления [13]. Частота выявления *P. acnes* при первой отрицательной биопсии предстательной железы, выполненной в связи с повышением титров простата-специфического антигена, может быть показанием к повторной биопсии или планировании стратегий последующего наблюдения [17].

Ключевые бактериальные таксоны, которые были выявлены при ДГПЖ, это *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Enterobacteriaceae* (включая *E. coli*) и снижение *Lactobacillus* [14]. Повышенные уровни провоспалительных цитокинов

(IL-1 β , IL-6, TNF- α) в секрете простаты коррелируют с обилием *Staphylococcus* и *Streptococcus*. Локальная активация TLR2/TLR4 может способствовать пролиферации стромальных и эпителиальных клеток простаты [14]. У многих пациентов с ДГПЖ воспаление простаты может протекать бессимптомно, и оно может быть связано с персистированием бактерий или их продуктов [18]. Существует предположение, что бактериальная инфекция может запускать онкогенез вследствие окислительного стресса, повреждений ДНК, активации транскрипционных факторов (NF- κ B), модулирования метаболизма андрогенов под действием бактериальных ферментов, системного и локального воспаления. Исследования микробиома секрета простаты крайне перспективны, поскольку этот метод не требует биопсийного материала, и профиль микробиома простаты (например, соотношение *P. acnes* / *Lactobacillus*) может в будущем использоваться как биомаркер риска РПЖ или агрессивности опухоли. Мы выявили повышение представленности бактерий, продуцирующих КЖК, и незначительные изменения доли бактерий, вовлеченных в метаболизм желчных кислот и эстрогенов у пациентов с ДГПЖ по сравнению со здоровыми добровольцами. В отличие от здоровых добровольцев в некоторых образцах секрета простаты пациентов с ДПГЖ были выявлены бактерии рода *Varibaculum*. Также отмечается повышение доли бактерий рода *Peptoniphilus*, *Anaerococcus*, *Finegoldia* и *Corynebacterium* при снижении доли комменсальных бактерий рода *Prevotella* в секрете простаты пациентов с ДГПЖ по сравнению со здоровыми добровольцами.

Материалы и методы.

Для 5 пациентов с ДГПЖ и 46 здоровых доноров были проведены исследования кишечного микробиома, а также 6 образцов секрета простаты пациентов с ДГПЖ и 4 здоровых добровольца. Проведение исследования было одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет (протокол № 27 от 28.12.2020). У всех пациентов и лиц контрольной группы было получено письменное согласие на проведение данного исследования.

Выделение геномной ДНК из образцов кала проводили с помощью набора MP Fast DNA Spin Kit (MP Biomedicals, США) в соответствии с инструкцией производителя. Геномная ДНК была выделена из образцов секрета предстательной железы по протоколу к набору QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Германия). Амплификация и секвенирование были выполнены с использованием праймеров для V3-V4 регионов гена 16S рРНК. Секвенирование продуктов ПЦР было выполнено на секвенаторе NextSeq 500 (Illumina, США).

Биоинформационическую обработку полученных ридов проводили на программной платформе «QIIME2» с использованием референсной базы данных SILVA 138. Для каждого образца рассчитывали суммарное относительное обилие бактерий, для которых была показана способность к синтезу или модификации анализируемых метаболитов. На рисунках на оси Y указано медианное значение относительной доли бактерий в процентах, ответственных за продукцию метаболитов. Группы бактерий, ответственных за синтез метаболитов, были составлены на основании баз данных MedLine, Scopus, PubMed и KEGG. Разнообразие внутри выборки (альфа-разнообразие) оценивали с помощью индекса Шеннона.

Статистическую обработку полученных данных проводили непараметрическим методом U-критерий Манна-Уитни в программе GraphPadPrism8. Различия считали статистически значимыми при условии $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Характеристика участников исследования

В исследование кишечного микробиома были включены образцы 5 пациентов с ДГПЖ и 46 здоровых добровольцев. Средний возраст участников составил $56 \pm 7,5$ года в группе пациентов с ДГПЖ и $45 \pm 12,8$ года в группе здоровых добровольцев. Данные о росте, весе и индексе массы тела пациентов с ДГПЖ представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика пациентов с ДГПЖ

Пациенты с	Возраст	Рост	Масса тела	ИМТ

ДГПЖ				
1	47	183	86	25,9
2	62	177	100	31,9
3	65	172	79	26,7
4	51	183	98	29,3
5	56	170	80	27,7

Сравнение состава микробиоты кишечника у пациентов с ДГПЖ

Статистически значимых различий в α-разнообразии кишечной микробиоты между группами выявлено не было ($p = 0,690$). Среднее значение индекса Шеннона у здоровых добровольцев составило 5,50 (95 % ДИ: 5,29–5,67), а у пациентов с ДГПЖ – 4,72 (95 % ДИ: 3,60–5,10).

В группе пациентов с ДГПЖ было выявлено снижение относительной численности *g_Collinsella* ($P = 0,024$), *g_Christensenellaceae_R-7_group* ($P = 0,004$), *g_Blautia* ($P = 0,004$), *g_Dorea* ($P = 0,006$), *g_Faecalibacterium* ($P = 0,007$), *g_Subdoligranulum* ($P = 0,011$), *g_Coprococcus* ($P = 0,002$), *g_Fusicatenibacter* ($P = 0,024$), *g_Family_XIII_UCG-001* ($P = 0,024$), *g_Butyricicoccus* ($P = 0,013$), *g_[Eubacterium]_hallii_group* ($P = 0,004$) и повышение численности *g_Odoribacter* ($P = 0,004$), *g_Phascolarctobacterium* ($P = 0,002$), *g_Parasutterella* ($P = 0,018$), *g_Sutterella* ($P = 0,041$), *g_Akkermansia* ($P = 0,009$), *g_TM7x* ($P = 0,002$) по сравнению с группой здоровых добровольцев.

Оценка доли бактерий, влияющих на уровень эстрогенов

На функционирование предстательной железы влияют половые гормоны, в первую очередь тестостерон и его более активный метаболит дигидротестостерон (ДГТ), который образуется из тестостерона в клетках железы и является основным регулятором роста простаты, способствуя ее гиперплазии [19]. Эстрогены также способствуют росту предстательной железы, в частности её стромальной части. Согласно концепции «тройного удара», прогрессированию ДГПЖ способствует сочетание низкого уровня тестостерона и повышенного уровня эстрадиола [19]. Кишечный микробиом может влиять на системный уровень эстрогенов через

секрецию β -глюкуронидазы — фермента, деконъюгирующего эстрогены и способствующего их реабсорбции в кровоток, что повышает концентрацию свободных эстрогенов [20, 21]. Однако в нашем исследовании не было выявлено различий в относительной численности бактерий, обладающих β -глюкуронидазной активностью, между группами (Рис. 1, $p = 0,763$).

Оценка доли бактерий, влияющих на уровень андрогенов

В тканях тестостерон превращается в дигидротестостерон (ДГТ) с помощью фермента 5- α -редуктазы. Было показано, что повышение относительной численности бактерий *Odoribacter splanchnicus* и *Parabacteroides distasonis* в кишечном микробиоме было прямо связано с относительным количеством бактериального гена 5 α -редуктазы 1 типа [22]. Бактерии *Clostridium scindens* способны превращать глюкокортикоиды в предшественники андрогенов (по обзору [23], а кишечная бактерия *Clostridium steroidoreducens HCS.1* кодирует OsrABC редуктазы [24]. Было показано, что мужчины, у которых в кишечном микробиоме преобладают бактерии родов *Bacteroides*, *Dorea*, и *Ruminococcus*, имели более высокий уровень тестостерона в сыворотке, в то время как наличие оппортунистических патогенов и преобладание бактерий филотипа *Firmicutes* было ассоциировано с низким уровнем тестостерона (по обзору [23]. Было показано, что бактерия *Pseudomonas nitroreducens* несет ген фермента 3/17 β -hydroxysteroid dehydrogenase (3/17 β -HSD), ответственного за деградацию тестостерона, и которая была выявлена у мужчин с гиперлипидемией [25].

Эстроген-деконъюгирующие бактерии

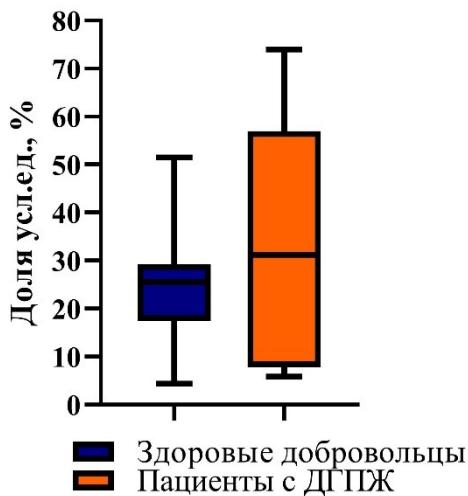


Рисунок 1 – Оценка доли кишечных бактерий, способных к деконъюгации эстрогена, в образцах пациентов с ДГПЖ и здоровых добровольцев (здесь и далее представлена суммарная доля бактерий).

Анализ метаболического потенциала бактерий кишечника пациентов с ДГПЖ

Среди ключевых метаболических факторов риска увеличения объема предстательной железы выделяют дислипидемию, характеризующуюся повышением уровня триглицеридов и снижением концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови. Кишечная микробиота участвует в регуляции липидного обмена посредством выработки таких метаболитов, как короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), желчные кислоты и trimetilamin (TMA).

КЖК способны модулировать активность ферментов липидного обмена в печени, регулируя распределение холестерина между печенью и кровью и снижая уровень триацилглицеридов и холестерина в сыворотке крови. Ранее исследователи отмечали уменьшение уровня бактерий, продуцирующих бутират, таких как *Coprococcus* [3] *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia*, *Lachnospiraceae*, что может снижать общий противовоспалительный эффект микробиоты [26]. В нашем исследовании мы не выявили достоверно значимого снижения продуцентов бутиратата в образцах пациентов с ДГПЖ (Рис.2 А). Но при этом, в группе пациентов наблюдалось достоверное увеличение

относительной численности бактерий, продуцирующих ацетат ($p = 0,018$) и пропионат ($p = 0,017$) (рис. 2, Б и В).

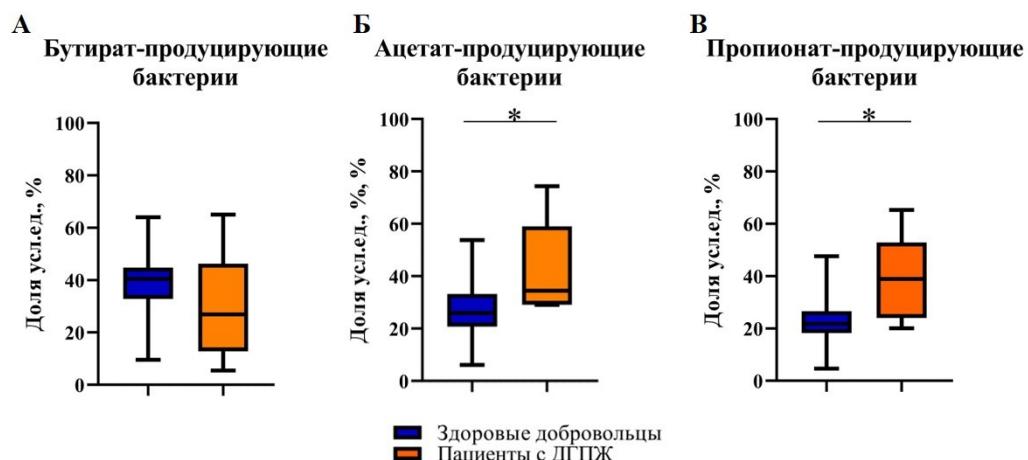


Рисунок 2 – Оценка доли бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты: бутират (А), ацетат (Б), пропионат (В)

Согласно литературным данным, избыток ацетата, вырабатываемого микробиотой, может активировать парасимпатическую нервную систему, усиливать глюкозозависимую секрецию инсулина и повышать аппетит, что в совокупности способствует нарушению липидного обмена [27]. В свою очередь, пропионат стимулирует секрецию в кишечнике гормонов сытости — пептида YY (PYY) и глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), снижая потребление энергии. Однако эти же гормоны усиливают секрецию инсулина, что в условиях хронической гиперинсулинемии может способствовать липогенезу, подавлению липолиза и развитию дислипидемии. [28]. Кроме того, КЖК усиливают продукцию противовоспалительных цитокинов и подавляют про-воспалительные цитокины, уменьшая воспаление в ПЖ и тем самым снижая риски развития РПЖ [29].

Триметиламин — метаболит, образующийся кишечными бактериями из диетических предшественников (L-карнитина, холина и фосфатидилхолина), — в печени окисляется до триметиламина-N-оксида (TMAO). Экспериментальные исследования на мышах показали, что диета, богатая холином или L-карнитином, приводит к повышению уровня TMAO, что подавляет обратный транспорт холестерина, снижает

экспрессию переносчиков желчных кислот и замедляет выведение холестерина из организма[30]. Тестостерон подавляет фермент FMO3, ответственный за образование ТМАО, в связи с чем, считается, что низкие уровни тестостерона ассоциированы с повышенным риском атеросклероза [31]. В нашем исследовании достоверных различий в относительном содержании ТМА-продуцирующих бактерий между группами выявлено не было ($p = 0,395$) (рис. 3, А).

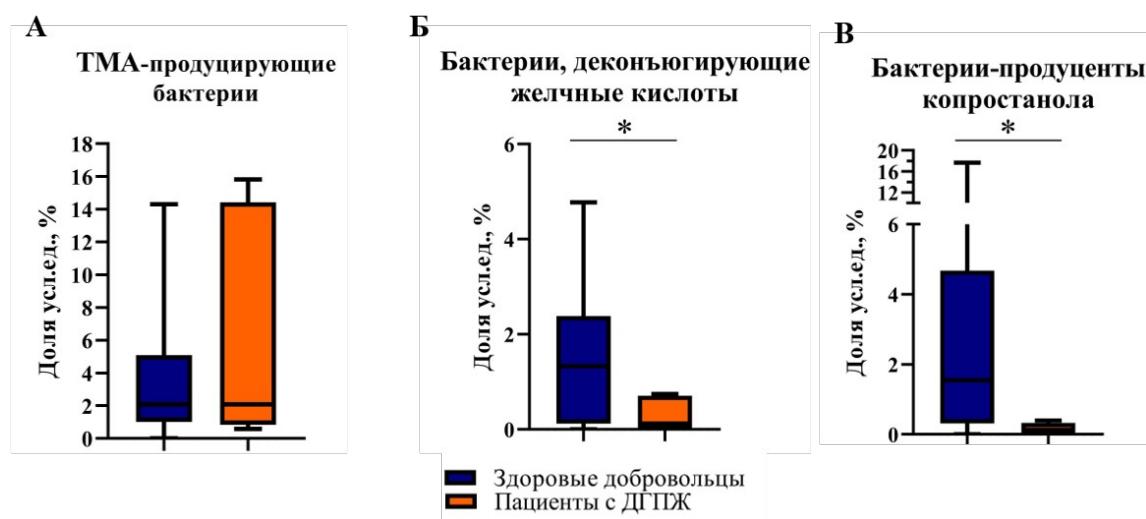


Рисунок 3 – Оценка доли бактерий, продуцирующих ТМА (А), деконъюгирующих желчные кислоты (Б) и продуцирующих копростанол (В)

Вторичные желчные кислоты участвуют в регуляции экспрессии генов, взаимодействуя с рядом ядерных и мембранных рецепторов, включая фарнезоидный X-рецептор (FXR), pregnановый X-рецептор (PXR) и сопряжённый с G-белком рецептор Такеда 5 (TGR5) [32]. Через эти пути они влияют на гомеостаз холестерина и глюкозы, энергетический обмен, воспалительные процессы, а также на метаболизм ксенобиотиков. Более того, тестостерон синтезируется в печени из желчных кислот, а микробиота, как известно, регулирует уровень вторичных желчных кислот и таким образом, она опосредованно влияет на уровень тестостерона [33].

Образование вторичных желчных кислот начинается с деконъюгации первичных желчных кислот — процесса, катализируемого ферментом гидролазой желчных солей (BSH), который присутствует у определённых видов кишечных бактерий. Этот фермент отщепляет конъюгированные аминокислоты — таурин или глицин — от

первичных желчных кислот, что является первым и необходимым этапом их последующей микробной трансформации во вторичные желчные кислоты. Согласно экспериментальным данным Лорен Н. Лукас и соавторов, в микробиоме человека было идентифицировано 44 вида бактерий, обладающих BSH-активностью (препринт Lucas, Lauren N., et al. "Investigation of Bile Salt Hydrolase Activity in Human Gut Bacteria Reveals Production of Conjugated Secondary Bile Acids." (2025).doi.org/10.1101/2025.01.16.633392).

На основании этих данных мы оценили относительное количество бактерий, производящих BSH, в двух исследуемых группах. Установлено, что у пациентов ДГПЖ доля бактерий, способных к деконъюгации желчных кислот, была значительно ниже по сравнению с группой здоровых добровольцев ($p = 0,040$) (Рис. 3, Б).

Согласно литературным данным, некоторые кишечные бактерии способны восстанавливать холестерин до копростанола — неусвояемого стерола, который выводится из организма с фекалиями. В ходе одного из исследований были идентифицированы микробные гены метаболизма стеролов A (*ismA*), кодирующие ферменты семейства холестериндегидрогеназ, катализирующие превращение холестерина в копростанол. Хотя физиологическая роль копростанола до конца не изучена, показано, что у людей, чья микробиота экспрессирует ген *ismA*, наблюдается более низкий уровень общего холестерина в сыворотке крови [30, 34]. Мы отметили достоверное снижение доли бактерий, способных к восстановлению копростанола, у пациентов с ДГПЖ ($p = 0,021$) по сравнению с контрольной группой (рис. 3 В)

Таким образом, один из потенциальных механизмов развития гиперплазии считается нарушение метаболизма стероидных гормонов: адрогенов и эстрогенов. Дисбиоз может изменять активность β -глюкуронидазы, что приводит к повторному всасыванию активных форм андрогенов, включая ДГТ — ключевой стимулятор роста простаты при ДГПЖ. В нашей работе мы отмечаем тенденцию к изменению доли бактерий, ответственных за продукцию КЖК, ТМАО, вторичных желчных кислот, копростанола и деконъюгацию эстрогенов.

Микробиом секрета простаты

Микробиом ПЖ необходимо рассматривать в нескольких аспектах: нормофлора, которая не усугубляет функционирование железы (а возможно даже является симбионтом и улучшает метаболизм); патогенная флора, которая является источником воспалительных медиаторов и запускает локальное воспаление, окислительный стресс и возможное повреждение ДНК; бактерии, способные к метаболизму эндогенных или терапевтических стероидных гормонов. Кроме того, в последнее время выявляют внутриклеточную локализацию бактерий, в частности иммунно-гистохимические исследования биоптатов ПЖ показали, что *P. acnes* чаще обнаруживается в области эпителиальной гиперплазии, внутри макрофаго-подобных клеток при скоплении других мононуклеарных иммунных клеток, а также внутри опухолевых клеток [15]. Причем, внутриклеточная локализация *P. acnes* совпадала с экспрессией ядерного фактора NF-кВ в этой клетке. Любопытное наблюдение было сделано в *in vitro* исследовании, когда обработка тестостероном 20 мкг/мл снижала способность *E.coli* пролиферировать внутри RWPE-1 клеток [35]. По всей видимости, микробиом активно вовлечен в метаболизм эндогенных и экзогенных стероидных гормонов, но процесс этот взаимозависимый. Учитывая, что бактерии часто выявляются в области гиперплазии либо внутри опухолевых клеток

Накапливается все больше данных о связи бактерий с опухолями, о том, как бактерии модулируют опухолевое микроокружение, когда бактерии позволяют опухолевым клеткам получать преимущество в метастазировании, в развитии устойчивости к химиотерапии и др. [36, 37]. В связи с чем появились термины опухоль-ассоциированные бактерии и опухоль-резидентные бактерии [38]. Более того, бактериальные сообщества обитают в высоко-иммunoупрессивных микронишах, что было выявлено с помощью современных технологий пространственного профилирования *in situ*, применяемых к плоскоклеточному раку полости рта и колоректальному раку [39]. Эти регионы характеризуются обогащением зрелыми миелоидными CD66b+клетками и повышением экспрессии иммunoупрессивной молекулы аргиназы 1 и белка иммунной контрольной точки CTLA-4. Бактериальные сообщества заселяют микрониши, которые менее

васкуляризированы и связаны с плохо пролиферирующими раковыми клетками по сравнению с бактерионегативными опухлевыми областями (doi.org/10.1038/s41586-022-05435-0). Авторы считают, что неслучайное, пространственно организованное распределение ткане-резидентных бактерий внутри опухолей поднимает интригующие вопросы о возможности перекрестных взаимодействий между тканевыми бактериями и другими компонентами опухлевого микроокружения, которые могут влиять на ключевые аспекты прогрессирования опухоли и ответа на терапию [38].

Бактерии кишечника и мочевыводящих путей *Clostridium scindens* и *Propionimicrobium lymphophilum* способны расщеплять глюкортикоиды (эндогенные кортизол, кортизон, алло-тетрагидрокортизол и экзогенные преднизон, преднизолон, дексаметазон и 9-флуорокортизол) до 11-окси-андрогенов, которые могут активировать пролиферацию опухлевых клеток [40]. Ответственными за расщепление являются дегидрогеназы, кодируемые бактериальными генами desF, desG desAB DesF desG desAB У пациентов с РПЖ были выявлены повышенные уровни бактериальных генов 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity encoded by the desG

В образцах секрета простаты мы выявили повышение суммарной доли бактерий, принадлежащих филотипу Actinobacteriota и снижение филотипа Bacteroidota (рис. 4).

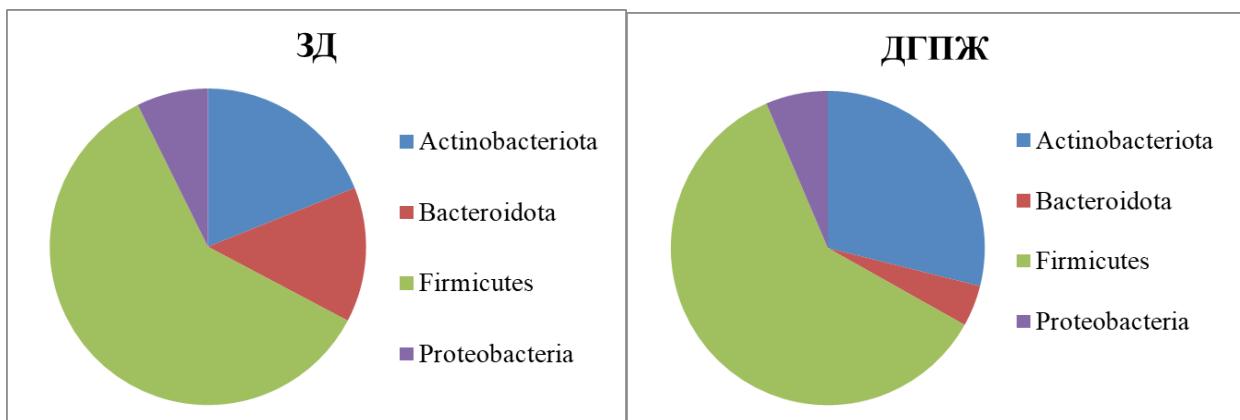


Рисунок 4 - Распределение суммарной доли бактерий основных филотипов (Actinobacteriota, Bacteroidota, Firmicutes и Proteobacteria)

Анализ бактериального состава бактериальной флоры на уровне родов выявил, что почти половина таксонов совпадает у пациентов с ДГПЖ и здоровых доноров (рис.5). При этом у пациентов с ДГПЖ было выявлено большее число таксонов (36%) по сравнению с здоровыми

добровольцами (18%). Ввиду небольшой выборки мы не можем утверждать, что данные таксоны являются уникальными представителями для данной патологии.

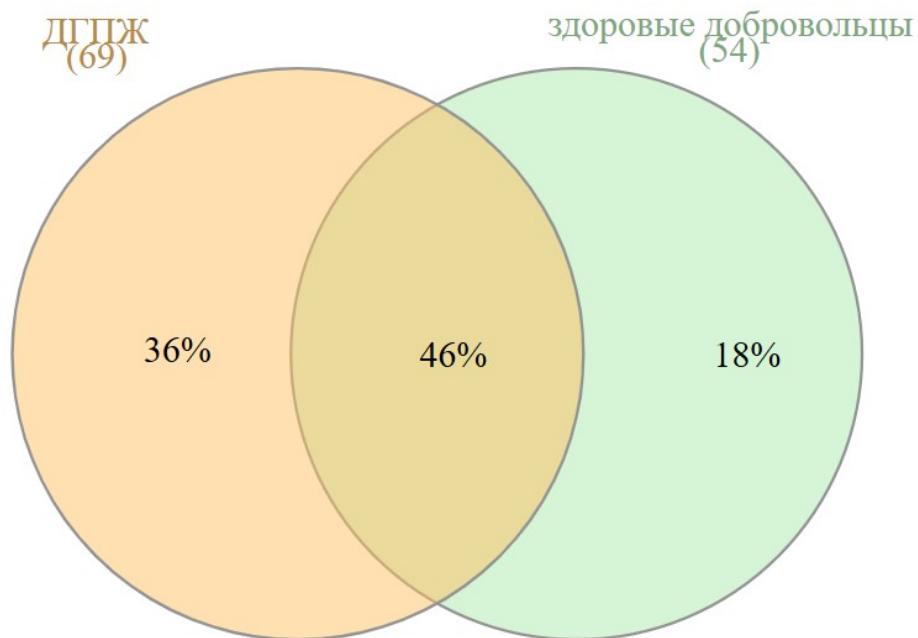


Рисунок 5 – Распределение выявленных таксонов на уровне родов между группами пациентов и здоровых добровольцев (диаграмма Венна построена с использованием онлайн ресурса <https://www.interactivenn.net>, совпадающие и несовпадающие таксоны указаны в таблице).

Таблица 2 – Бактериальный профиль секрета простаты пациентов с ДГПЖ и здоровых добровольцев

ДГПЖ	ДГПЖ и Здоровые добровольцы	Здоровые добровольцы
[Eubacterium]_coprostanoligenes_group	0319-6G20	Alloscardovia
Abiotrophia;	Acinetobacter	Actinobaculum
Acidocella	Actinomyces	Aerococcus
Actinotignum	Aeromonas	Bacteroides
Bacillus	Anaerococcus (ДГПЖ-5%, ЗД-0,9%)*	Bergeyella
Bacteroides	Bradyrhizobium	Blastocatella
Blautia	Campylobacter	Brevundimonas
Capnocytophaga	Corynebacterium (ДГПЖ-24,7%, ЗД-10%)*	Cellulosimicrobium
Carnobacterium	Cutibacterium (Propionibacterium) (ДГПЖ-0,9% ЗД-0,5%)*	Enterobacter
Chryseobacterium	Dialister	Ezakiella
Dermabacter	Enterococcus	Gemella
Desulfohalotomaculum	Eremococcus	Peptostreptococcus

Desulfovibrio	Escherichia-Shigella (ДГПЖ-0,3%, ЗД-0,8%)*	Sutterella
Fastidiosipila	Fenollaria	Taibaiella
Flavobacterium	Finegoldia (ДГПЖ-7%, ЗД-1,8%)*	TM7a
Howardella	Gardnerella	
Hymenobacter	Haemophilus	
Lautropia	Kocuria	
Macrococcus	Lactobacillus (ДГПЖ-0,4%, ЗД-0,1%)	
Methylobacterium- Methylorubrum	Lawsonella	
Muribaculaceae	Micrococcus (ДГПЖ - 0,9%, ЗД-0,1%)*	
Ochrobactrum	Mobiluncus	
Opitutus	Negativicoccus	
Pajaroellobacter	Paludibacter	
Pannonibacter	Paracoccus	
Ralstonia	Pelomonas	
Roseburia	Peptoniphilus (ДГПЖ - 3,2%, ЗД - 0,6%)	
Rubritepida	Porphyromonas (ДГПЖ-0,1%, ЗД-0,04%)	
Varibaculum (ДГПЖ-0,2%, ЗД-0%)*	Prevotella (ДГПЖ- 3,6%, ЗД-13%)	
Weissella	Propionimicrobium	
	Pseudomonas	
	Rothia	
	Sphingomonas	
	Staphylococcus (ДГПЖ-7,3%; ЗД-7,3%)	
	Stenotrophomonas	
	Streptococcus ЗД- 27%, ДГПЖ-25%	
	Veillonella	
	Vibrio	
	Vibrionimonas	

*представлены суммарные доли бактерий, принадлежащих данному роду.

Анализ бактериального профиля секрета простаты у пациентов с ДГПЖ выявил повышение бактерий родов Anaerococcus, Corynebacterium, Cutibacterium (Propionibacterium), Finegoldia, Micrococcus, Peptoniphilus и Varibaculum (таблица 3) по сравнению с группой здоровых доноров. Ассоциация данных бактерий с патологиями ПЖ ранее была показана в ряде работ[41, 42]. Бактерии рода Varibaculum были выявлены у двух пациентов с ДГПЖ и ни у одного из здоровых добровольцев. Стоит отметить, что один из представителей данного рода *Varibaculum prostatecancerukia* ассоциирован с опухолью ПЖ [42] и наряду с другими бактериями может быть ответственен за нарушения метаболизма половых гормонов[43].

Заключение.

В ходе нашего исследования у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы были выявлены значительные различия в составе кишечной микробиоты по сравнению со здоровыми добровольцами, несмотря на отсутствие различий в общем а-разнообразии. У пациентов с ДГПЖ отмечено снижение относительного содержания ряда бактерий, ассоциированных с противовоспалительным действием и метаболическим здоровьем (включая *Faecalibacterium*, *Blautia*, *Coprococcus*, *Christensenellaceae*), и одновременное увеличение численности потенциально провоспалительных или условно-патогенных таксонов (*Odoribacter*, *Sutterella*, *Akkermansia*, *TM7x*).

Особое внимание заслуживают нарушения микробиом-опосредованного метаболизма стероидов и липидов. У пациентов с ДГПЖ обнаружено снижение численности бактерий, способных продуцировать дигидротестостерон (ДГТ) — ключевой андроген в патогенезе ДГПЖ, что может указывать на сложную регуляторную роль микробиоты в локальном гормональном балансе. При этом различий в бактериях, участвующих в эстрогеновом метаболизме (через β-глюкуронидазу), выявлено не было.

С точки зрения липидного обмена, у пациентов с ДГПЖ отмечено повышение уровня бактерий, производящих ацетат и пропионат, что может способствовать развитию дислипидемии и инсулинорезистентности — известных метаболических факторов риска ДГПЖ.

Кроме того, у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы достоверно снижено содержание бактерий с активностью гидролазы желчных солей (BSH) и бактерий, преобразующих холестерин в копростанол — двух ключевых путей, способствующих выведению холестерина из организма. Это может способствовать нарушению гомеостаза холестерина и усугублять дислипидемию, что согласуется с известной ролью липидных нарушений в прогрессировании доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Также отмечается дисбаланс микробиома предстательной железы и повышение доли бактерий, ассоциированных с гиперплазией и злокачественным преобразованием ПЖ. Данные изменения требуют особенно тщательных исследований в свете новых данных о ткане-резидентных и опухоль-ассоциированных бактериях. Бактериальные метаболиты и их воспалительные компоненты могут провоцировать пролиферацию эпителиальных клеток и модулировать активность иммунных клеток.

Таким образом, полученные данные указывают на то, что дисбактериоз кишечника у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы сопровождается нарушением микробиом-опосредованного метаболизма стероидных гормонов и липидов, что может вносить вклад в патогенез заболевания. Эти результаты подчёркивают потенциал модуляции кишечной микробиоты и микробиоты ПЖ как новой терапевтической стратегии при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, особенно у пациентов с сопутствующими метаболическими нарушениями.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности. ПРОЕКТ № FZSM-2023-0011

Список литературы

1. Pfail J., Drobner J., Doppalapudi K., Saraiya B., Packiam V., Ghodoussipour S. The Role of Tumor and Host Microbiome on Immunotherapy Response in Urologic Cancers. *J Cancer Immunol (Wilmington)*. 2024;6(1):1-13. doi:10.33696/cancerimmunol.6.078
2. Zhang W., An Y., Qin X., Wu X., Wang X., Hou H., et al. Gut Microbiota-Derived Metabolites in Colorectal Cancer: The Bad and the Challenges. *Front Oncol.* 2021;11:739648. doi:10.3389/fonc.2021.739648
3. Chen J., Chen B., Lin B., Huang Y., Li J., Li J., et al. The role of gut microbiota in prostate inflammation and benign prostatic hyperplasia and its therapeutic implications. *Heliyon*. 2024;10(19):e38302. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e38302
4. Liu J., Tian R., Sun C., Guo Y., Dong L., Li Y., et al. Microbial metabolites are involved in tumorigenesis and development by regulating immune responses. *Front Immunol.* 2023;14:1290414. doi:10.3389/fimmu.2023.1290414
5. Li J., Li Y., Zhou L., Li C., Liu J., Liu D., et al. The human microbiome and benign prostatic hyperplasia: Current understandings and clinical implications. *Microbiol Res.* 2024;281:127596. doi:10.1016/j.micres.2023.127596
6. Miya T.V., Marima R., Damane B.P., Ledet E.M., Dlamini Z. Dissecting Microbiome-Derived SCFAs in Prostate Cancer: Analyzing Gut Microbiota, Racial Disparities, and Epigenetic Mechanisms. *Cancers (Basel)*. 2023;15(16). doi:10.3390/cancers15164086

7. Miyake M., Tatsumi Y., Ohnishi K., Fujii T., Nakai Y., Tanaka N., et al. Prostate diseases and microbiome in the prostate, gut, and urine. *Prostate Int.* 2022;10(2):96-107. doi:10.1016/j.prnil.2022.03.004
8. Ratajczak-Zacharko W., Skonieczna-Zydecka K., Laszczynska M., Sipak O., Lubkowska A. Identification of an intestinal microbiota enterotypes in ageing man diagnosed with benign prostatic hyperplasia (BPH). *Sci Rep.* 2025;15(1):15603. doi:10.1038/s41598-025-00466-9
9. Деревянко И.И. Бактериальный простатит: этиология, клиника, лечение *Consilium Medicum.* 2004;6(7): С. 497-9. doi
10. Shrestha E., Coulter J.B., Guzman W., Ozbek B., Hess M.M., Mummert L., et al. Oncogenic gene fusions in nonneoplastic precursors as evidence that bacterial infection can initiate prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021;118(32). doi:10.1073/pnas.2018976118
11. Yow M.A., Tabrizi S.N., Severi G., Bolton D.M., Pedersen J., Australian Prostate Cancer B., et al. Characterisation of microbial communities within aggressive prostate cancer tissues. *Infect Agent Cancer.* 2017;12:4. doi:10.1186/s13027-016-0112-7
12. Feng Y., Ramnarine V.R., Bell R., Volik S., Davicioni E., Hayes V.M., et al. Metagenomic and metatranscriptomic analysis of human prostate microbiota from patients with prostate cancer. *BMC Genomics.* 2019;20(1):146. doi:10.1186/s12864-019-5457-z
13. Cohen R.J., Shannon B.A., McNeal J.E., Shannon T., Garrett K.L. Propionibacterium acnes associated with inflammation in radical prostatectomy specimens: a possible link to cancer evolution? *J Urol.* 2005;173(6):1969-74. doi:10.1097/01.ju.0000158161.15277.78
14. Oseni S.O., Naar C., Pavlovic M., Asghar W., Hartmann J.X., Fields G.B., et al. The Molecular Basis and Clinical Consequences of Chronic Inflammation in Prostatic Diseases: Prostatitis, Benign Prostatic Hyperplasia, and Prostate Cancer. *Cancers (Basel).* 2023;15(12). doi:10.3390/cancers15123110
15. Bae Y., Ito T., Iida T., Uchida K., Sekine M., Nakajima Y., et al. Intracellular Propionibacterium acnes infection in glandular epithelium and stromal macrophages of the prostate with or without cancer. *PLoS One.* 2014;9(2):e90324. doi:10.1371/journal.pone.0090324
16. Alexeyev O.A., Marklund I., Shannon B., Golovleva I., Olsson J., Andersson C., et al. Direct visualization of Propionibacterium acnes in prostate tissue by multicolor fluorescent in situ hybridization assay. *J Clin Microbiol.* 2007;45(11):3721-8. doi:10.1128/JCM.01543-07
17. Kakegawa T., Bae Y., Ito T., Uchida K., Sekine M., Nakajima Y., et al. Frequency of Propionibacterium acnes Infection in Prostate Glands with Negative Biopsy Results Is an Independent Risk Factor for Prostate Cancer in Patients with Increased Serum PSA Titers. *PLoS One.* 2017;12(1):e0169984. doi:10.1371/journal.pone.0169984
18. Kaltsas A., Giannakas T., Stavropoulos M., Kratiras Z., Chrisofos M. Oxidative Stress in Benign Prostatic Hyperplasia: Mechanisms, Clinical Relevance and Therapeutic Perspectives. *Diseases.* 2025;13(2). doi:10.3390/diseases13020053
19. Ho C.K., Habib F.K. Estrogen and androgen signaling in the pathogenesis of BPH. *Nat Rev Urol.* 2011;8(1):29-41. doi:10.1038/nrurol.2010.207
20. Baker J.M., Al-Nakkash L., Herbst-Kralovetz M.M. Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. *Maturitas.* 2017;103:45-53. doi:10.1016/j.maturitas.2017.06.025
21. Kwa M., Plottel C.S., Blaser M.J., Adams S. The Intestinal Microbiome and Estrogen Receptor-Positive Female Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(8). doi:10.1093/jnci/djw029
22. Ohlsson C., Li L., Horkeby K., Lawenius L., Collden H., Sjogren K., et al. The circulating dihydrotestosterone/testosterone ratio is increased by gut microbial 5alpha-reductase activity in females. *EBioMedicine.* 2025;121:105978. doi:10.1016/j.ebiom.2025.105978
23. Kaltsas A., Giannakodimos I., Markou E., Stavropoulos M., Deligiannis D., Kratiras Z., et al. The Androbactome and the Gut Microbiota-Testis Axis: A Narrative Review of Emerging Insights into Male Fertility. *Int J Mol Sci.* 2025;26(13). doi:10.3390/ijms26136211
24. Jacoby C., Scorza K., Ecker L., Nol Bernardino P., Little A.S., McMillin M., et al. Gut bacteria metabolize natural and synthetic steroid hormones via the reductive OsrABC pathway. *Cell Host Microbe.* 2025;33(11):1873-85 e7. doi:10.1016/j.chom.2025.09.014
25. Tao J., Dai W., Lyu Y., Liu H., Le J., Sun T., et al. Role of intestinal testosterone-degrading bacteria and 3/17beta-HSD in the pathogenesis of testosterone deficiency-induced hyperlipidemia in males. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2024;10(1):123. doi:10.1038/s41522-024-00599-1
26. Madhogaria B., Bhowmik P., Kundu A. Correlation between human gut microbiome and diseases. *Infect Med (Beijing).* 2022;1(3):180-91. doi:10.1016/j.imj.2022.08.004

27. Perry R.J., Peng L., Barry N.A., Cline G.W., Zhang D., Cardone R.L., et al. Acetate mediates a microbiome-brain-beta-cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature*. 2016;534(7606):213-7. doi:10.1038/nature18309
28. Lei L., Zhao N., Zhang L., Chen J., Liu X., Piao S. Gut microbiota is a potential goalkeeper of dyslipidemia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:950826. doi:10.3389/fendo.2022.950826
29. Facchin S., Bertin L., Bonazzi E., Lorenzon G., De Barba C., Barberio B., et al. Short-Chain Fatty Acids and Human Health: From Metabolic Pathways to Current Therapeutic Implications. *Life (Basel)*. 2024;14(5). doi:10.3390/life14050559
30. Zwartjes M.S.Z., Gerdés V.E.A., Nieuwdorp M. The Role of Gut Microbiota and Its Produced Metabolites in Obesity, Dyslipidemia, Adipocyte Dysfunction, and Its Interventions. *Metabolites*. 2021;11(8). doi:10.3390/metabo11080531
31. Bennett B.J., de Aguiar Vallim T.Q., Wang Z., Shih D.M., Meng Y., Gregory J., et al. Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation. *Cell Metab*. 2013;17(1):49-60. doi:10.1016/j.cmet.2012.12.011
32. Chiang J.Y.L., Ferrell J.M. Discovery of farnesoid X receptor and its role in bile acid metabolism. *Mol Cell Endocrinol*. 2022;548:111618. doi:10.1016/j.mce.2022.111618
33. Kuhajda K., Kevresan S., Kandrac J., Fawcett J.P., Mikov M. Chemical and metabolic transformations of selected bile acids. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2006;31(3):179-235. doi:10.1007/BF03190713
34. Flraig B., Garza R., Singh B., Hamamah S., Covasa M. Treatment of Dyslipidemia through Targeted Therapy of Gut Microbiota. *Nutrients*. 2023;15(1). doi:10.3390/nu15010228
35. Ho C.H., Lu Y.C., Fan C.K., Yu H.J., Liu H.T., Wu C.C., et al. Testosterone regulates the intracellular bacterial community formation of uropathogenic Escherichia coli in prostate cells via STAT3. *Int J Med Microbiol*. 2020;310(7):151450. doi:10.1016/j.ijmm.2020.151450
36. Lu J., Tong Q. From pathogenesis to treatment: the impact of bacteria on cancer. *Front Microbiol*. 2024;15:1462749. doi:10.3389/fmicb.2024.1462749
37. Fu A., Yao B., Dong T., Chen Y., Yao J., Liu Y., et al. Tumor-resident intracellular microbiota promotes metastatic colonization in breast cancer. *Cell*. 2022;185(8):1356-72 e26. doi:10.1016/j.cell.2022.02.027
38. Vella G., Rescigno M. Cancer microbiota: a focus on tumor-resident bacteria. *EMBO Rep*. 2025;26(12):2977-93. doi:10.1038/s44319-025-00482-w
39. Galeano Nino J.L., Wu H., LaCourse K.D., Kempchinsky A.G., Baryiames A., Barber B., et al. Effect of the intratumoral microbiota on spatial and cellular heterogeneity in cancer. *Nature*. 2022;611(7937):810-7. doi:10.1038/s41586-022-05435-0
40. Ly L.K., Rowles J.L., 3rd, Paul H.M., Alves J.M.P., Yemm C., Wolf P.M., et al. Bacterial steroid-17,20-desmolase is a taxonomically rare enzymatic pathway that converts prednisone to 1,4-androstanediene-3,11,17-trione, a metabolite that causes proliferation of prostate cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;199:105567. doi:10.1016/j.jsbmb.2019.105567
41. Sarkar P., Malik S., Banerjee A., Datta C., Pal D.K., Ghosh A., et al. Differential Microbial Signature Associated With Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:894777. doi:10.3389/fcimb.2022.894777
42. Hurst R., Meader E., Gihawi A., Rallapalli G., Clark J., Kay G.L., et al. Microbiomes of Urine and the Prostate Are Linked to Human Prostate Cancer Risk Groups. *Eur Urol Oncol*. 2022;5(4):412-9. doi:10.1016/j.euo.2022.03.006
43. Hurst R., Brewer D.S., Gihawi A., Wain J., Cooper C.S. Cancer invasion and anaerobic bacteria: new insights into mechanisms. *J Med Microbiol*. 2024;73(3). doi:10.1099/jmm.0.001817