

Обзорная статья / Review article

# Роль микробиома и транскриптома в развитии и прогрессировании CIN

**А.В. Перемыкина, А.О. Андреев, Г.Р. Байрамова**<sup>™</sup>, bayramova@mail.ru, **Т.В. Припутневич, Н.В. Миханошина,** Д.А. Добровольская

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

## Резюме

В статье представлен систематический анализ результатов современных клинических исследований, посвященных проблеме микробиома и транскриптома у женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN). CIN умеренной и тяжелой степени (CIN II-III) могут предшествовать развитию рака шейки матки (РШМ) на протяжении нескольких лет и даже десятилетий. РШМ является важной проблемой здравоохранения во всем мире, распространенность которой ежегодно увеличивается. В настоящее время известно множество факторов риска, способствующих развитию CIN и РШМ. Вместе с тем, по данным ряда авторов, большую роль в развитии и прогрессировании CIN и РШМ играет микробиом влагалища и цервикального канала. Таким образом, в настоящее время особенно важным является своевременное выявление и лечение ассоциированных с цервикальными интраэпителиальными поражениями шейки матки генитальных инфекций. С этих позиций бактериальный вагиноз (БВ) рассматривается как острая проблема в гинекологической практике, оказывающая влияние на частоту развития предраковых заболеваний шейки матки. Результаты исследований показали важность подробного анализа вагинального микробного сообщества, проводимого методом секвенирования нового поколения (СНП). Данные исследования проводились с помощью метода СНП, основанного на анализе генов бактериальной 16S рРНК, который обладает высокой диагностической точностью и позволяет определить многообразие микробного пейзажа. Исследование транскриптома у женщин с CIN показало изменение множества молекул микроРНК, которые при дальнейшем изучении могут стать маркерами при СІN и РШМ. Внедрение метода СНП в комплекс лабораторной диагностики позволит улучшить диагностику и своевременно предотвратить прогрессию СІN до РШМ. Изучение микробиома влагалищного биотопа и цервикального канала позволит выявить группы риска пациенток по прогрессированию предраковых поражений шейки матки и РШМ.

Исследования транскриптома показали изменение множества молекул микроРНК (SALL4, FOXO1, HBD-1, HBD-2, HBD-3, LL37, псориазина и IL-8 и т. д.) у женщин с CIN и РШМ.

Ключевые слова: микробиом, транскриптом, интраэпителиальная неоплазия, шейка матки, рак шейки матки

Для цитирования: Перемыкина А.В., Андреев А.О., Байрамова Г.Р., Припутневич Т.В., Миханошина Н.В., Добровольская Д.А. Роль микробиома и транскриптома в развитии и прогрессировании CIN. *Медицинский совет.* 2021;(13):223-230. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-223-230.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# The role of the microbiome and transcriptome in the development and progression of CIN

Anastasiya V. Peremykina, Aleksandr O. Andreyev, Guldana R. Bayramova™, bayramova@mail.ru, Tatiana V. Priputnevich, Natalia V. Mikhanoshina, Darya A. Dobrovolskaya

Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

## Abstract

The article presents a systematic review of the results of modern clinical studies devoted to the problem of the microbiome and transcriptome in women with cervical intraepithelial neoplasia (CIN). Moderate to severe CIN (CIN II - III) can precede the development of cervical cancer (CC) by several years or even decades. Cervical cancer (CC) is an important global health problem. There is a year-on-year increase in the prevalence of CC. Currently, there are many known risk factors that contribute to the development of CIN and cervical cancer. However, the vaginal and cervical microbiome play an important role in the development and progression of CIN and CC, according to some authors. Thus, the timely detection and treatment of cervical intraepithelial lesion-associated genital infections is now especially important. From these point of view, bacterial vaginosis (BV) is considered an acute problem in gynecological practice, which affects the incidence of precancerous conditions of the cervix. The results of the studies have shown the importance of detailed analysis of the vaginal microbial community, which was performed by the method of next generation sequencing (NGS). These studies were conducted using the NGS method based on the analysis of bacterial 16S rRNA genes, which has a high diagnostic accuracy and allows to determine the verity of the microbial landscape. The study of the transcriptome in women with CIN showed a change in many microRNA molecules, which can become markers of the CIN and cervical cancer upon further study. The introduction of the NGS method into the laboratory diagnostics complex will improve the diagnosis and timely prevent the progression of CIN to cervical cancer.

The study of the microbiome of the vaginal biotope and cervical canal will allow to identify the groups of patients at high risk for the progression of precancerous lesions of the cervix and cervical cancer.

Transcriptome studies have shown changes in many microRNA molecules (SALL4, FOXO1, HBD-1, HBD-2, HBD-3, LL37, psoriasin and IL-8, etc.) in women with CIN and cervical cancer.

**Keywords:** microbiome, transcript, interepithelial neoplasia, cervix, cervical cancer

For citation: Peremykina A.V., Andreyev A.O., Bayramova G.R., Priputnevich T.V., Mikhanoshina N.V., Dobrovolskaya D.A. The role of the microbiome and transcriptome in the development and progression of CIN. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2021;(13):223-230. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-223-230.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

### **ВВЕДЕНИЕ**

В настоящее время рак шейки матки занимает одну из лидирующих позиций в структуре злокачественных заболеваний и является четвертым по распространенности раком среди женщин во всем мире<sup>1</sup>. Несмотря на определенные научные достижения в этой области, результаты многочисленных исследований свидетельствуют о тенденции к неуклонному росту заболеваемости [1]. Так, по данным Ассоциации онкологов России, показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями шейки матки за 10 лет возрос на 22,3% и составил в 2008 г. 13 807 случаев, а в 2018 г. – 17 766 случаев [2].

Особый интерес исследователей представляют цервикальные интраэпителиальные неоплазии, которые могут предшествовать развитию РШМ в течение длительного времени. Очевиден тот факт, что за этот период CIN могут быть выявлены и излечены до развития РШМ.

В последние годы особое внимание уделяется микробиоте влагалища и цервикального канала в развитии и прогрессировании CIN. Понимание состава микробных сообществ, известных как «микробиом», связано с внедрением методов секвенирования нового поколения, которые открывают новые возможности более детального изучения микробиома и транскриптома влагалищного биотопа [3, 4]. Транскриптом – совокупность всех транскриптов, синтезируемых одной клеткой или группой клеток, включая мРНК и некодирующие РНК. Известно, что суммарное количество клеток эубактерий в составе микробиоты превышает десять триллионов, что в сто раз больше числа собственных клеток организма человека. Известно, что суммарное количество клеток эубактерий в составе микробиоты превышает десять триллионов, что в сто раз больше числа собственных клеток организма человека. Однако с появлением методов СНП исследователи получили возможность точной и комплексной оценки всего микробного сообщества до тысячных долей процента по содержанию микроба [5]. Таким образом, использование СНП открывает новые горизонты диагностики различных заболеваний репродуктивной системы женщины. Так, в 2008 г. создан проект «Микробиом человека», целью которого являлось определение генетической идентичности представителей

## РОЛЬ МИКРОБИОЦЕНОЗА В РАЗВИТИИ **ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ**

В настоящее время под микробиомом понимают совокупность микроорганизмов и их генов, которые формируют «второй геном» у людей, обеспечивают экологическое взаимодействие между собой и с окружающей средой, расширяют генетические и функциональные способности генома человека [7]. Нарушения в составе бактериальных сообществ способствуют возникновению различных заболеваний, и появляется все больше свидетельств о том, что микробиота влагалища уникальна для каждой женщины и играет важную роль в ее репродуктивном здоровье [8]. Вагинальная микроэкосистема и цервикальный канал состоят из резидентных и транзиторных микроорганизмов. Резистентность вагинального биотопа обеспечивается вагинальными лактобациллами - основной составляющей вагинальной среды женщин репродуктивного возраста. Транзиторная микрофлора представлена условно-патогенными микроорганизмами (УПМ), которые в силу конкурентного сдерживания колонизируют влагалище в низких титрах. Под влиянием эндогенных и экзогенных воздействий на организм женщины может происходить нарушение состояния гармоничного равновесия между лактобациллами и УПМ, что приводит к дисбалансу микрофлоры и развитию инфекционного процесса [9]. Ранее считалось, что влагалище женщин представлено одним видом лактобацилл - L. acidophilus. На сегодняшний день идентифицировано более 20 видов вагинальных лактобацилл. Доминирующими из них являются 4 вида: L. crispatus, L. iners и L. jensenii, L. gasseri. Вполне возможно предположить, что доминирующий вид лактобацилл может являться показателем, позволяющим судить о стабильности микробиоценоза $^{2}$ .

микрофлоры и роли микробов в здоровье человека. Очевидно, что с внедрением высокопроизводительных технологий — СНП появились возможности проводить крупномасштабные геномные исследования. Главным преимуществом СНП является получение клиницистом данных секвенирования генома, способных идентифицировать большой спектр микроорганизмов [6].

 $<sup>^{1}</sup>$ Оводенко Д.Л. Неоадъювантная химиотерапия и радикальные операции при раке шейки матки стадий IB2-IIIB: дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2020. 233 с. Режим доступа: https://www.ronc.ru/upload/iblock/18e/Dissertatsiya-Ovodenko-D.L.pdf.

 $<sup>^{2}</sup>$  Зорников Д.Л. Особенности видового состава вагинальной лактофлоры и возможности коррекции дисбиоза влагалища у женщин репродуктивного возраста: дис. ... канд. мед. наук. Челябинск: 2017. 24 с. Режим доступа: http://elib.usma.ru/handle/usma/1218.

В последние годы появились публикации, в которых показано, что нарушения состава микробного пейзажа влагалища запускают процессы канцерогенеза и способствуют персистенции вируса папилломы человека (ВПЧ) [10, 11]. Так, в исследовании A.S. Kyeong et al. были проанализированы результаты микробиома влагалища у 50 женщин в возрасте от 20 до 50 лет методом секвенирования нового поколения. Первую группу составили 10 женщин с гистологическим заключением CIN 1, вторую – 10 женщин с диагнозом «CIN 2-3» и третью группу - 10 пациенток с РШМ; в группу контроля вошли 20 здоровых женщин. В исследовании показано, что множество видов лактобацилл, в особенности Lactobacillus crispatus, оказались снижены у женщин с CIN 1 и CIN 2-3 и РШМ. Микробное разнообразие преобладало у женщин 1-й и 2-й группы и ассоциировалось с превалированием анаэробных микроорганизмов, таких как Atopobium vaginae (ОШ 4,33, 95% ДИ 1,15-16,32, p = 0,027), Dialister invisus (ОШ 4,89, 95% ДИ 1,20-19,94, p = 0.027), Finegoldia magna (ОШ 6.00, 95% ДИ 1.08-33.27, p = 0,028), Gardnerella vaginalis (ОШ 7,43, 95% ДИ 1,78-31,04, p = 0,004), Prevotella buccalis (ОШ 1,00, 95% ДИ 2,00-60,57, p = 0,002) и Prevotella timonensis (ОШ 6,00, 95%  $\mu$ U 1,46-24,69, p = 0,010) [12].

Исследования с помощью СНП показали, что использование этого метода позволяет выявить большое число микробных сообществ у ВПЧ-позитивных женщин по сравнению с ВПЧ-отрицательными женщинами. Так, в работе W. Johanna et al. были проанализированы данные 89 женщин с CIN 2-3 до и после петлевой электроэксцизии шейки матки (LEEP) и проведен сравнительный анализ микробиоты цервикального канала через 6 и 12 мес. после лечения. У женщин до проведения LEEP в микробном пейзаже преобладали в высоком титре: Ureaplasma parvum (46%), Gardnerella vaginalis (32%), Mycoplasma hominis (19%) и Bacteroides spp. (8%). В процессе динамического наблюдения у женщин после LEEP по поводу CIN 2-3 в цервикальном канале выявлено увеличение количества Lactobacillus spp. по сравнению с микробным пейзажем цервикального канала до петлевой электроэксцизии [13].

Анализ данных литературы, посвященный роли микробиоценоза цервикального канала и влагалища в поддержании здоровья женщины, показал, что бактериальный вагиноз является важным прогностическим фактором, индуцирующим развитие диспластических процессов шейки матки. В работе K. Gi-Ung et al. проведено исследование микробиома влагалища 23 женщин с CIN 2-3 и РШМ методом СНП. Результаты исследования свидетельствуют о сочетании CIN 2-3 с бактериальным вагинозом: среди БВ-ассоциированных микроорганизмов выявлены Gardnerella vaginalis, Firmicutes, Prevotella, Bacteroidota, Actinobacteria. Среди вышеупомянутых микроорганизмов лидировала Gardnerella vaginalis, выявляемая в группе пациенток с CIN 2-3, тогда так при РШМ преобладал Streptococcus spp. При этом различные виды лактобактерий в основном присутствовали в группе здоровых женщин [14]. Полученные результаты согласуются с данными A. Mitra et al., в которых показано, что прогрессирование CIN связано с уменьшением относительной численности Lactobacillus spp. у женщин с CIN 2-3 и преобладанием во влагалищной микробиоте в большом количестве Sneathia sanguinegens, Anaerococcus tetradius и Peptostreptococcus anaerobius [15]. Исследования, проведенные другими авторами, также подтверждают наличие корреляции между состоянием микробиоценоза и прогрессией CIN. Так, в исследовании В.В. Шефер и соавт. участвовали 252 женщины в возрасте от 19 до 35 лет. Первая группа состояла из 93 пациентов с цитологическим заключением ASCUS (атипические клетки плоского эпителия неясного значения), а во вторую группу вошли 159 женщин с результатом LSIL (плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени). У женщин с цитологическим заключением ASCUS бактериальный вагиноз диагностирован в 83,9% случаев, ВПЧ - 39,7%; у женщин с LSIL - 64,8% и ВПЧ – 78,0%. Полученные данные свидетельствуют о значимости бактериального вагиноза как предрасполагающего фактора в развитии CIN [16].

Связь микробиома цервикального канала и влагалища с прогрессированием CIN также подтверждают и исследования других авторов. Так, Z. Zhang et al. в своей работе 2018 г. сравнили микробиоту цервикального канала и влагалища у трех групп женщин (1-я группа – пациентки, инфицированные ВПЧ 16-го и 18-го типа, 2-я группа – с подтвержденным РШМ, 3-я – здоровые женщины). Цервикальные и вагинальные выделения отдельно собирались для микроскопического исследования и изучались с помощью СНП, нацеленного на вариабельную область (V3-V4) бактериального гена 16S pPHK. По данным исследования, в вагинальной микробиоте обнаружено 6 основных типов микроорганизмов: Firmicutes, Bacteroides, Fusobacteria, Actinobacteria, Tenericutes и Proteobacteria. При этом в состав нормальной вагинальной микрофлоры в основном входили Firmicutes и Lactobacillus, a Bacteroides, Fusobacteria, Gardnerella, Prevotella, Atopobium, Megasphaera, Proteobacteria и Sneathia были выявлены в большом количестве у женщин, инфицированных ВПЧ 16-го и 18-го типа. У пациенток с РШМ в наибольшем количестве преобладала Sneathia, Chlamydia trachomatis и Fusobacteria [17]. Таким образом, приведенные выше результаты показывают наличие корреляции между составом влагалищного биотопа и состоянием шейки матки.

В настоящее время пристальное внимание уделяется проблемам бактериального вагиноза и воспалительных заболеваний нижнего отдела урогенитального тракта как основным триггерам, способствующим нарушению нормального состояния микробиоценоза влагалища. Около 30% патологических выделений из влагалища у женщин связано именно с БВ [18]. Часто можно наблюдать отсутствие эффективности стандартной терапии БВ. Причиной отсутствия эффекта от терапии могут быть ассоциированные с БВ анаэробы, не чувствительные к нитроимидазолам. Анализ причин рецидивов БВ показал, что неудачи терапии нитроимидазолами часто обусловлены присутствием A. vaginae. Но A. vaginae в исследованиях in vitro обладает большей чувствительностью к клиндамицину, чем к метронидазолу, и клинические исследования подтверждают достоверно более высокую эффективность

клиндамицина в отношении БВ, ассоциированного с A vaginae, по сравнению с метронидазолом [19, 20]. Также важно отметить, что цервициты встречаются более чем в 70% случаев в амбулаторно-поликлинической практике [21]. При этом более чем в половине случаев отмечается их затяжное рецидивирующее течение. Принимая во внимание частое развитие БВ, вагинитов и цервицитов, продолжается поиск современных комбинированных методов терапии. Так, в исследование Л.В. Лавровой и др. были включены 32 небеременные женщины репродуктивного возраста (средний возраст 27,3 ± 0,7 года), у которых был диагностирован БВ в сочетании с аэробным вагинитом. Всем пациентам проводилось лечение препаратом Клиндацин Б пролонг по 1 дозе (5,0 г) на ночь во влагалище в течение 3 дней. Клиндацин Б пролонг – комбинированный противомикробный и противогрибковый препарат (бутоконазола нитрат – 2 г, клиндамицина фосфат – 2,376 мг), используется с помощью вагинального аппликатора, который позволяет вводить 5 г крема глубоко во влагалище. Благодаря инновационной формуле гидрофильной кремовой основы активные вещества крема находятся на поверхности слизистой оболочки в течение 1-3 дней, что позволяет применять препарат на протяжении 3 дней. Бутоконазол – производное имидазола, обладает фунгицидной активностью в отношении грибов Candida, Trichophyton, Microsporum, Epidermaphyton и некоторых грамположительных бактерий. Наиболее эффективен при кандидозе. Блокируя в клеточной мембране образование эргостерола из ланостерола, увеличивает проницаемость мембраны, что приводит к лизису клетки гриба. Клиндамицин бактериостатический антибиотик из группы линкозамидов, обладает широким спектром действия, связывается с 50S-субъединицей рибосомальной мембраны и подавляет синтез белка в микробной клетке. В отношении ряда грамположительных кокков возможно бактерицидное действие. В условиях in vitro к клиндамицину чувствительны следующие микроорганизмы, ассоциированные с бактериальным вагинозом: Gardnerella vaginalis, Mobiluncus spp., Mycoplasma hominis, Bacteroides spp., Peptostreptococcus spp. После проведенного лечения у всех пациенток (100%) отмечалось клиническое улучшение и достоверное снижение условно-патогенных микроорганизмов. Таким образом, вагинальный крем Клиндацин Б пролонг эффективен при лечении БВ в сочетании с аэробным вульвовагинитом [22]. Об этом свидетельствуют и работы других авторов. Так, согласно данным систематического обзора, проведенного в 2018 г. В.П. Ковалыком и др., БВ повышает риск заражения ИППП, частоту развития воспалительных заболеваний органов малого таза, преждевременного разрыва плодных оболочек и преждевременных родов во время беременности. При обсуждении терапии БВ авторы ссылаются на Европейские рекомендации по лечению вагинальных выделений 2018 г., согласно которым Клиндацин Б пролонг полностью соответствует необходимым требованиям и может с успехом применяться при подавляющем большинстве заболеваний, проявляющихся вагинальными выделениями [23]. Нередко наблюдается рецидивирующее течение БВ на фоне выявления грибов рода Candida spp., особенно после применения антибиотиков. По данным литературы, около 75% женщин репродуктивного возраста сталкиваются с вульвовагинальным кандидозом (ВВК) хотя бы раз в жизни, у 45-50% наблюдаются два и более эпизода заболевания, а рецидивирующий ВВК встречается у 10-15% пациенток [24]. Таким образом, при повторных эпизодах бактериального вагиноза, вагинита или микст-инфекции следует учитывать особенности иммунного ответа, микробиоты и возбудителей БВ и ВВК. Немаловажным является приверженность пациентов к проводимой терапии. Исследования ряда авторов показали, что пациенты ожидают эффекта от терапии не позднее чем через 3 дня. Расчет зависимости приверженности терапии от длительности курса лечения показал, что приверженность терапии составила 93% при 3-дневном курсе лечения и 60% при 5-дневном. Таким образом, увеличение длительности терапии до 5 дней снижает приверженность к терапии на треть [25, 26]. Оптимальным выбором в таких случаях может служить Клиндацин Б пролонг, трехдневный курс которого, безусловно, может считаться одним из самых приемлемых вариантов терапии для таких пациенток [27].

## РОЛЬ ЭКСПРЕССИИ МИКРОРИБОНУКЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ

Последние технологические достижения в области секвенирования ДНК и РНК позволили получить детальное представление о молекулярных изменениях, определяющих гинекологические и другие виды рака [28, 29]. В настоящее время все больше внимания исследователей привлекает изучение молекул микроРНК у женщин с CIN и РШМ.

Несколько групп исследователей провели крупномасштабный геномный анализ рака яичников, матки и шейки матки. Результаты этих исследований привели к новому пониманию молекулярных изменений, характеризующих эти виды рака [30-32]. В настоящее время применительно к патологии шейки матки секвенирование генома фундаментально продвинуло понимание, лежащее в основе канцерогенеза. Исследования, проведенные в этом направлении, в большей степени опираются на экспериментальную характеристику всего генома, а клиническое применение его в значительной степени ограничено несколькими биомаркерами, используемыми в практике акушера-гинеколога [3]. Так, в работе S. Stephanie et al. выявлена потенциальная роль микроРНК в качестве диагностического биомаркера для выявления CIN и РШМ. В исследование включено 582 пациента с CIN и РШМ и 145 здоровых женщин. Обнаружено, что уровни экспрессии 6 микроРНК (miR-20a, miR-92a, miR-141, miR-183, miR-210 и miR-944) значительно повышались при CIN и РШМ по сравнению со здоровыми женщинами. Проведенный анализ вышеперечисленных маркеров микроРНК показал, что комбинированное их использование позволяет повысить точность диагностики с чувствительностью 97,9, 97,2 и 91,4% и специфичностью 98,6, 96,6 и 87,6% для CIN 1, CIN 2-3 и РШМ соответственно [25]. Между тем в работе Т.М. de Lima et al. оценена экспрессия СК7 и CDKN2 у женщин с CIN. Было показано, что коэкспрессия CDKN2A или CK7 составила 85,7% у женщин с CIN 2, что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе [26]. В исследовании В.Ф. Черновой и соавт. были проанализированы данные 95 женщин в возрасте от 18 до 49 лет, которые были разделены на 4 группы: без патологии шейки матки – 32 пациентки, c CIN 1 - 31 пациентка, c CIN 2-3 - 26 пациенток и с РШМ - 6 пациенток. У всех пациентов оценивалась экспрессия микроРНК: mir-22-3p, mir-25-3p и mir-92a-5p в цервикальной жидкости. При CIN значительно снижается синтез mir-22 и повышается экспрессия mir-92a. Экспрессия mir-25 повысилась незначительно. Проведенное исследование позволяет, наряду с традиционными методами, рассматривать уровень экспрессии микроРНК mir-22 и mir-92a как информативный молекулярный маркер прогнозирования CIN и  $PUM^3$ .

В современной литературе описано множество измененных молекул микроРНК, которые могли стать маркерами заболевания в клинической практике врача. Так, в 2018 г. опубликована научная статья D. Chenhong et al., которые выявили значимость клаудина 4 (CLDN4) при CIN и РШМ. Показано, что экспрессия CLDN4 может быть связана с возникновением CIN и развитием РШМ. CLDN4 в сочетании с ВПЧ-обследованием может быть использован для клинической диагностики CIN 2-3 и РШМ [35].

В исследовании C. Alvendal et al. оценивалась экспрессия мРНК HBD-1, HBD-2, HBD-3, LL37, псориазина и IL-8 у женщин с CIN 2-3. Полученные данные интерпретировались до лечения и через полгода после петлевой электроэксцизии. Следует отметить, что экспрессия псориазина оказалась меньше у пациентов до петлевой эксцизии по сравнению со здоровыми женщинами, однако после лечения уровень псориазина увеличился. Также результаты исследования показывают, что IL-8 оказался снижен по сравнению с показателями до лечения. Никаких изменений в экспрессии других мРНК не наблюдалось [36]. Известно, что гены FOXO1 и PAX3 играют важную роль в развитии онкологических заболеваний. В данном исследовании оценивалось изменение FOXO1 в клетках РШМ. Результаты показали, что FOXO1 связан со снижением жизнеспособности клеток, их миграцией и инвазией. Это исследование показывает повышенную экспрессию FOXO1 и РАХЗ при РШМ и указывает на онкогенную роль FOXO1 в клетках РШМ [37].

Результаты исследований других авторов свидетельствуют о сверхэкспрессии SALL4 при РШМ. Экспрессия SALL4 коррелировала со степенью тяжести CIN и РШМ [31]. M. Qiuling et al. в 2020 г. в своем исследовании проанализировали экспрессию генов в периферической крови. РНК-секвенирующий анализ крови проведен у 11 пациентов с РШМ, у 21 пациента с CIN и у 19 здоровых женщин. Пятьдесят девять генов оказались подтверждены количественной ПЦР в реальном времени с использованием образцов крови у 46 здоровых женщин, 32 пациенток с CIN и 83 с РШМ. В результате исследования наблюдались значительные различия в уровнях экспрессии шести генов между РШМ и здоровой группой (AGAP1, CDC42EP2, GPR84, GZMB, KIF19, NUAK1), пяти генов между CIN и здоровой группой (CIR1, DNAJA1, GPR84, GZMB, KIF19) и четырех генов между РШМ и CIN (AGAP1, GZMB, NDUFA1, NUAK1) с чувствительностью 82,61% и специфичностью 87,83%. Гены AGAP1, GZMB, NUAK1 позволили провести дифференциальную диагностику РШМ и CIN с чувствительностью 53,13%, специфичностью 96,39%. Полученные результаты исследования свидетельствуют о перспективе дальнейших исследований в этом направлении [38].

Интересной представляется научная работа L. Mühr et al., в которой доказана роль секвенирования в выявлении ВПЧ у женщин с гистологически подтвержденным диагнозом «РШМ». В исследование были включены 126 женщин с РШМ, из которых методом ПЦР в режиме реального времени выявили 92 ВПЧ-отрицательных женщин и 34 ВПЧ-положительных. Для обнаружения признака активной вирусной инфекции образцы секвенировали с помощью системы NovaSeq 6000 (Illumina, США). По результатам исследования ВПЧ был обнаружен у 31 из 34 женщин с ВПЧ-положительным результатом. Среди ВПЧ-отрицательных случаев РШМ в 48 из 92 случаях (52,2%) ВПЧ оказался обнаружен, причем наиболее часто выявлялся ВПЧ 33-го типа (29,2%). По-видимому, некоторые виды РШМ ВПЧ позитивны, при этом не определяются с помощью ПЦР-метода. Секвенирование может стать золотым стандартом для дополнительной гарантии качества методов тестирования на ВПЧ [39].

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, состояние микробиоценоза влагалища и цервикального канала играет важную роль в поддержании здоровья женщины. Результаты приведенных выше исследований показывают, что уменьшение содержания лактобацилл, выявление ассоциированных с БВ микроорганизмов способствует развитию урогенитальных инфекций, инфицированию и персистенции ВПЧ и, как следствие, индуцированию диспластических процессов, ведущих к предраковым заболеваниям шейки матки. Следует подчеркнуть, что своевременно назначенная терапия генитальных инфекций (БВ, ВВК, аэробный вагинит) способствует нормализации состава микробиоты влагалища и, по-видимому, снижает риск развития CIN. В частности, комбинированный препарат, содержащий в своем составе клиндамицин и бутоконазол, позволяет с высокой эффективностью элиминировать возбудителей инфекций, а использование препарата в течение 3 дней повысить приверженность к ней. Между тем ключевая

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Байрамова Г.Р. *Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз: клиника, диагностика и* лечение: дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2013. 217 с. Режим доступа: http://medical-diss.com/ medicina/retsidiviruvuschiv-vulvovaginalnyv-kandidoz-klinika-diagnostika-lechenie.

роль микроРНК в прогрессировании и развитии CIN и РШМ становится все более актуальной, что подтверждается данными многочисленных эпигенетических изменений, таких как дисрегуляция экспрессии микроРНК. Однако механизмы и роль нарушений микроРНК в канцерогенезе шейки матки до сих пор окончательно неизвестны. Внедрение СНП в новые масштабные популяционные исследования позволит обнаружить и подтвердить связь между измененной экспрессией микроРНК и прогрессией CIN до РШМ. Возможно, после изучения этих процессов в клинической практике появится новый метод скрининга на РШМ, включающий в себя определение специфических сигнатур микроРНК.

> Поступила / Received 02.08.2021 Поступила после рецензирования / Revised 25.08.2021 Принята в печать / Accepted 25.08.2021

#### Список литературы

- 1. Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L., de Saniosé S., Saraiya M., Ferlay J., Bray F. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. Lancet Glob Health. 2020;8(2):191-203. https://doi. org/10.1016/S2214-109X(19)30482-6.
- 2. Ашрафян Л.А., Новикова Е.Г., Тюляндина А.С., Урманчеева А.Ф., Берлев И.В., Антонова И.Б. и др. Рак шейки матки: клинические рекомендации. М.; 2020. 66 с. Режим доступа: http://www.oncology.ru/specialist/treatment/references/actual/537.pdf.
- Kamps R., Brandão R., van den Bosch B., Paulussen A., Xanthoulea S., Blok M., Romano A. Next-Generation Sequencing in Oncology: Genetic Diagnosis, Risk Prediction and Cancer Classification. Int J Mol Sci. 2017;18(2):308. https://doi. ora/10.3390/iims18020308.
- García-Velasco J., Menabrito M., Catalán I. What fertility specialists should know about the vaginal microbiome: a review. Reprod Biomed Online. 2017;35(1):103-112. https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.04.005.
- Чаплин А.В., Ребриков Д.В., Болдырева М.Н. Микробиом человека. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2017;(2):5-13. Режим доступа: https://www.dna-technology.ru/sites/ default/files/nauchnyj\_medicinskij\_zhurnal\_rnimu\_im.\_n.\_i.\_pirogova.pdf.
- Odogwu N., Olayemi O., Omigbodun A. The vaginal microbiome of sub-Saharan African women: revealing important gaps in the era of next-generation sequencing. Peer J. 2020;8:e9684. https://doi.org/10.7717/peerj.9684.
- Прилепская В.Н., Кира Е.Ф., Аполихина И.А., Байрамова Г.Р., Гомберг М.А., Минкина Г.Н. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. М.; 2019. 57 с. Режим доступа: https://www.medkirov.ru/ docs/id/4F7915/\$File/Клинические%20рекомендации%20по%20диагностике%20и%20лечению%20заболеваний%2С%20сопровождающихся%20 патологическими%20выделениями.pdf.
- Guptaa S., Kakkara V., Bhushan I. Crosstalk between Vaginal Microbiome and Female Health: A review. Microb Pathog. 2019;136:103696. https://doi. org/10.1016/j.micpath.2019.103696.
- Ходжаева З.С., Припутневич Т.В., Муравьева В.В., Гусейнова Г.Э., Горина К.А., Мишина Н.Д. Оценка состава и стабильности микробиоты влагалища у беременных в процессе динамического наблюдения. Акушевство и гинекология. 2019;(7):30-38. https://doi.org/10.18565/aig.2019.7.30-38.
- 10. Kovachev S. Cervical cancer and vaginal microbiota changes. Arch Microbiol. 2020;202(2):323-327. https://doi.org/10.1007/s00203-019-01747-4.
- 11. Kyrgiou M., Mitra A., Moscicki A.-B. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? Transl Res. 2017;179:168-182. https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.07.004.
- 12. So K., Yang E., Kim N., Hong S., Lee J., Hwang C. et al. Changes of vaginal microbiota during cervical carcinogenesis in women with human papillomavirus infection. PLoS ONE. 2020;15(9):e0238705. https://doi. org/10.1371/journal.pone.0238705.
- 13. Wiik J., Sengpiel V., Kyrgiou M., Nilsson S., Mitra A., Tanbo T. et al. Cervical microbiota in women with cervical intra-epithelial neoplasia, prior to and after local excisional treatment, a Norwegian cohort study. BMC Womens Health. 2019;19(1):30. https://doi.org/10.1186/s12905-019-0727-0.
- 14. Kang G., Jung D., Lee Y., Jeon S., Han H., Chong G., Shin J. Potential Association between Vaginal Microbiota and Cervical Carcinogenesis in Korean Women: A Cohort Study. Microorganisms. 2021;9(2):294. https://doi.org/10.3390/microorganisms9020294.
- 15. Mitra A., MacIntyre D., Lee Y., Smith A., Marchesi J., Lehne B. et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. Sci Rep. 2015;5:16865. https://doi. ora/10.1038/srep16865.
- 16. Шефер В.В., Крутова В.А., Чуприненко Л.М., Соболь Т.В., Подмогильный Н.Н. Особенности течения и тактики ведения пациенток с диспластическими состояниями шейки матки на фоне нарушения микробиоценоза влагалища. Кубанский научный медицинский вестник. 2018:25(2):149-155. https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-2-149-155.

- 17. Zhang Z., Zhang D., Xiao B., Zhang R., Bai H., Dong H. et al. Primary study on the relationship between high-risk HPV infection and vaginal cervical microbiota. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2018;53(7):471-480. https://doi. org/10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2018.07.006.
- 18. Байрамова Г.Р., Костава М.Н. Оценка эффективности и приемлемости комбинированной терапии неспецифического вагинита и цервицита. Гинекология. 2011;13(1):4-7. Режим доступа: https://gynecology.orscience. ru/2079-5831/article/view/33185.
- 19. Лаврова Л.В., Дягилева Н.И., Карпова Е.Е. Опыт терапии бактериального вагиноза. Акушерство и гинекология. 2017;(10):120-123. https://doi. org/10.18565/aig.2017.10.120-123.
- 20. Kardas P. Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections. J Antimicrob Chemother. 2002;49(6):897-903. https://doi. org/10.1093/jac/dkf046.
- 21. Байрамова Г.Р., Андреев А.О., Добровольская Д.А., Перемыкина А.В. Нарушение микробиоценоза влагалища и пути его коррекции: взаимодействие науки и практики. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2021;9(1):44-51. https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-1-44-51.
- 22. Ковалык В.П., Матушевская Е.В., Владимирова Е.В. Вагинальные выделения, не связанные с ИППП у женщин репродуктивного возраста, и терапия смешанных и рецидивирующих вульвовагинальных инфекций. Акушерство и гинекология. 2018;(12):171-176. https://doi.org/10.18565/aig.2018.12.
- 23. Рахматулина Р.М., Плахова К.И. Бактериальный вагиноз, ассоциированный с A. vaginae: современные принципы диагностики и терапии. Акушерство и гинекология. 2012;(3):88-92. Режим доступа: https://aig-journal.ru/articles/Bakterialnyi-vaginoz-associirovannyi-s-Atopobium-vaginae-sovremennye-principy-diagnostiki-i-terapii.html.
- 24. Oduyebo O.O., Anorlu R.I., Ogunsola F.T. The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(3):CD006055. https://doi.org/10.1002/14651858.CD006055.pub2.
- 25. Liu S., Chan K., Chu D., Wei T., Lau L., Ngu S. et al. Oncogenic microRNA signature for early diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia and cancer. Mol Oncol. 2018;12(12):2009-2022. https://doi.org/10.1002/1878-0261.12383.
- 26. de Lima T., de Azevedo Focchi G., de Almeida B., Belfort-Mattos P., Heinke T., de Góis Speck N. Expression of CK7 and CDKN2 in Cervical Intraepithelial Neoplasia and Correlation with Clinical Outcome. Anticancer Res. 2018;38(12):6673-6681. https://doi.org/10.21873/anticanres.13035.
- 27. Чернова В.Ф., Карнаухов В.Н., Файзуллин Л.З., Байрамова Г.Р., Коган Е.А., Мзарелуа Г.М. и др. Диагностика плоскоклеточных интраэпителиальных поражений и рака шейки матки на основании количественной оценки экспрессии микроРНК. Акушерство и гинекология. 2017;(9):78-84. https://doi.org/10.18565/aig.2017.9.78-84.
- 28. Di C., Jin E. Value of combined detection of claudin 4 and high-risk human papilloma virus in high-grade squamous intraepithelial lesion and cervix squamous cell carcinoma. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2018;47(4):344-350. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Chenhong+Di%2C+Fan+Jin.+%5BValue+of+combined+detection+of+claudin+4+and+high-risk+hum an+papilloma+virus+in+high-grade+squamous+intraepithelial+lesion+and+c ervix+squamous+cell+carcinoma%5D.
- 29. Le Gallo M., Lozy F., Bell D. Next-Generation Sequencing. Adv Exp Med Biol. 2017;943:119-148. https://doi.org/10.1007/978-3-319-43139-0\_5.
- 30. Masuda T., Ogawa K., Kamatani Y., Murakami Y., Kimura T., Okada Y. A Mendelian randomization study identified obesity as a causal risk factor of uterine endometrial cancer in Japanese. Cancer Sci. 2020;111(12):4646-4651. https://doi.org/10.1111/cas.14667.
- 31. Suszynska M., Klonowska K., Jasinska A., Kozlowski P. Large-scale metaanalysis of mutations identified in panels of breast/ovarian cancer-related genes - Providing evidence of cancer predisposition genes. Gynecol Oncol. 2019;153(2):452-462. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.01.027.
- 32. Wang M., Fan W., Ye M., Tian C., Zhao L., Wang J. et al. Molecular profiles and tumor mutational burden analysis in Chinese patients with gynecologic cancers. Clinical Trial Sci Rep. 2018;8(1):8990. https://doi.org/10.1038/ s41598-018-25583-6.

- 33. Wu Y., Zhao J., Dong S., Wang Y., Li A., Jiang Y. et al. Whole-exome and RNA sequencing reveal novel insights into the pathogenesis of HPV associated cervical cancer. Cancer Biomark. 2019;25(4):341-350. https://doi. org/10.3233/CBM-190055.
- 34. Liu S., Chan K., Chu D., Wei T., Lau L., Ngu S. et al. Oncogenic microRNA signature for early diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia and cancer. Mol Oncol. 2018;12(12):2009-2022. https://doi.org/10.1002/1878-
- 35. Chay D.B., Han G.H., Nam S., Cho H., Chung J.Y., Hewitt S.M. Forkhead box protein O1 (FOXO1) and paired box gene 3 (PAX3) overexpression is associated with poor prognosis in patients with cervical cancer. Int J Clin Oncol. 2019;24(11):1429-1439. https://doi.org/10.1007/s10147-019-01507-w.
- 36. Chen M., Li L., Zheng P.-S. SALL4 promotes the tumorigenicity of cervical cancer cells through activation of the Wnt/\(\beta\)-catenin pathway via CTNNB1. Cancer Sci. 2019;110(9):2794-2805. https://doi.org/10.1111/cas.14140.
- 37. Ma O., Shao Y., Chen W., Quan C., Zhu Y., Xu X. et al. Discovery of candidate gene expression signatures in peripheral blood for the screening of cervical cancer. Biomark Med. 2020;14(2):109-118. https://doi.org/10.2217/bmm-2019-0247.
- 38. Ye J., Cheng X., Cheng B., Cheng Y., Chen X., Lu W. MiRNA detection in cervical exfoliated cells for missed high-grade lesions in women with LSIL/ CIN1 diagnosis after colposcopy-quided biopsy. BMC Cancer. 2019;19(1):112. https://doi.org/10.1186/s12885-019-5311-3.
- 39. Pardini B., De Maria D., Francavilla A., Di Gaetano C., Ronco G., Naccarati A. MicroRNAs as markers of progression in cervical cancer: a systematic review. BMC Cancer. 2018;18(1):696. https://doi.org/10.1186/s12885-018-4590-4.

#### References

- 1. Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L., de Sanjosé S., Saraiya M., Ferlay J., Bray F. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. Lancet Glob Health. 2020;8(2):191-203. https://doi. org/10.1016/S2214-109X(19)30482-6.
- Ashrafyan L.A., Novikova E.G., Tyulyandina A.S., Urmancheeva A.F., Berlev I.V., Antonova I.B. et al. Cervical cancer: clinical guidelines. Moscow; 2020.66 p (In Russ.) Available at: http://www.oncology.ru/specialist/ treatment/references/actual/537.pdf.
- Kamps R., Brandão R., van den Bosch B., Paulussen A., Xanthoulea S., Blok M., Romano A. Next-Generation Sequencing in Oncology: Genetic Diagnosis, Risk Prediction and Cancer Classification. Int J Mol Sci. 2017;18(2):308. https://doi. org/10.3390/ijms18020308.
- García-Velasco J., Menabrito M., Catalán I. What fertility specialists should know about the vaginal microbiome: a review. Reprod Biomed Online. 2017;35(1):103-112. https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.04.005.
- Chaplin A.V., Rebrikov D.V., Boldyreva M.N. The human microbiome. Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of Russian State Medical University. 2017;(2):5-13. (In Russ.) Available at: https://www.dna-technology.ru/sites/default/files/nauchnyj\_ medicinskij\_zhurnal\_rnimu\_im.\_n.\_i.\_pirogova.pdf.
- Odogwu N., Olayemi O., Omigbodun A. The vaginal microbiome of sub-Saharan African women: revealing important gaps in the era of next-generation sequencing. Peer J. 2020;8:e9684. https://doi.org/10.7717/peerj.9684.
- Prilepskaya V.N., Kira E.F., Apolikhina I.A., Bayramova G.R., Gomberg M.A., Minkina G.N. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological vaginal discharge. Moscow; 2019. 57 p. (In Russ.) Available at: https://www.medkirov.ru/docs/id/4F7915/\$File/ Клинические%20рекомендации%20по%20диагностике%20и%20 лечению%20заболеваний%2С%20сопровождающихся%20 патологическими%20выделениями.pdf.
- Guptaa S., Kakkara V., Bhushan I. Crosstalk between Vaginal Microbiome and Female Health: A review. Microb Pathog. 2019;136:103696. https://doi. org/10.1016/i.micpath.2019.103696.
- Khodzhaeva Z.S., Priputnevich T.V., Murav'eva V.V., Guseinova G.E., Gorina K.A., Mishina N.D. The composition and stability of the vaginal microbiota in pregnant women during dynamic observation. Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology. 2019;(7):30-38. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2019.7.30-38.
- 10. Kovachev S. Cervical cancer and vaginal microbiota changes. Arch Microbiol. 2020;202(2):323–327. https://doi.org/10.1007/s00203-019-01747-4.
- 11. Kyrgiou M., Mitra A., Moscicki A.-B. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? Transl Res. 2017;179:168-182. https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.07.004.
- 12. So K., Yang E., Kim N., Hong S., Lee J., Hwang C. et al. Changes of vaginal microbiota during cervical carcinogenesis in women with human papillomavirus infection. PLoS ONE. 2020;15(9):e0238705. https://doi. org/10.1371/journal.pone.0238705.
- 13. Wiik J., Sengpiel V., Kyrgiou M., Nilsson S., Mitra A., Tanbo T. et al. Cervical microbiota in women with cervical intra-epithelial neoplasia, prior to and after local excisional treatment, a Norwegian cohort study. BMC Womens Health. 2019;19(1):30. https://doi.org/10.1186/s12905-019-0727-0.
- 14. Kang G., Jung D., Lee Y., Jeon S., Han H., Chong G., Shin J. Potential Association between Vaginal Microbiota and Cervical Carcinogenesis in Korean Women: A Cohort Study. Microorganisms. 2021;9(2):294. https://doi.org/10.3390/microorganisms9020294.
- 15. Mitra A., MacIntyre D., Lee Y., Smith A., Marchesi J., Lehne B. et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. Sci Rep. 2015;5:16865. https://doi. org/10.1038/srep16865.
- 16. Schaefer V.V., Krutova V.A., Chuprinenko L.M., Sobol T.V., Podmohylny N.N. Clinical features and management of patients with dysplasia of cervical epithelium on the background of abnormal microbiocenosis of vagina. Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin.

- 2018;25(2):149-155. (In Russ.) https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-2-149-155.
- 17. Zhang Z., Zhang D., Xiao B., Zhang R., Bai H., Dong H. et al. Primary study on the relationship between high-risk HPV infection and vaginal cervical microbiota. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2018;53(7):471-480. https://doi. org/10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2018.07.006.
- 18. Bayramova G.R., Kostava M.N. Evaluation of the efficacy and acceptability of combination therapy for nonspecific vaginitis and cervicitis. Ginekologiya = Gynecology. 2011;13(1):4-7. (In Russ.) Available at: https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/33185.
- 19. Lavrova L.V., Dyagileva N.I., Karpova E.E. Experience of therapy for bacterial vaginosis. Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology. 2017;(10):120-123. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2017.10.120-123.
- 20. Kardas P. Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections. J Antimicrob Chemother. 2002;49(6):897-903. https://doi. org/10.1093/jac/dkf046.
- 21. Bayramova G.R., Andreev A.O., Dobrovolskaya D.A., Peremykina A.V. Violation of vaginal microbiocenosis and ways of its correction; interaction of science and practice. Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training. 2021;9(1):44-51. (In Russ.) https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-1-44-51.
- 22. Kovalyk V.P., Matushevskaya E.V., Vladimirova E.V. Vaginal discharge unassociated with sexually transmitted infections in reproductive-aged women. Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology. 2018;(12):171-176. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2018.12.
- 23 Rakhmatulina M.R. Plakhova K.I. Associated with atopobium vaninae hacterial vaginosis: modern principles of diagnosis and therapy. Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology. 2012;(3):88-92. (In Russ.) Available at: https://aig-journal.ru/articles/Bakterialnyi-vaginoz-associirovannyi-s-Atopobium-vaginae-sovremennye-principy-diagnostiki-i-terapii.html.
- 24. Oduyebo O.O., Anorlu R.I., Ogunsola F.T. The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(3):CD006055. https://doi.org/10.1002/14651858.CD006055.pub2.
- 25. Liu S., Chan K., Chu D., Wei T., Lau L., Ngu S. et al. Oncogenic microRNA signature for early diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia and cancer. Mol Oncol. 2018;12(12):2009-2022. https://doi.org/10.1002/1878-0261.12383.
- 26. de Lima T., de Azevedo Focchi G., de Almeida B., Belfort-Mattos P., Heinke T., de Góis Speck N. Expression of CK7 and CDKN2 in Cervical Intraepithelial Neoplasia and Correlation with Clinical Outcome. Anticancer Res. 2018;38(12):6673-6681. https://doi.org/10.21873/anticanres.13035.
- 27. Chernova V., Karnaukhov V., Faizullin L., Bairamova G., Kogan E., Mzarelua G. Diagnosis of squamous intraepithelial lesions and cervical cancer based on the quantitative assessment of microrna expression. Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology. 2017;(9):78-84. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2017.9.78-84.
- 28. Di C., Jin F. Value of combined detection of claudin 4 and high-risk human papilloma virus in high-grade squamous intraepithelial lesion and cervix squamous cell carcinoma. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2018;47(4):344-350. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih. gov/?term=Chenhong+Di%2C+Fan+Jin.+%5BValue+of+combined+detection +of+claudin+4+and+high-risk+human+papilloma+virus+in+high-grade+squ amous+intraepithelial+lesion+and+cervix+squamous+cell+carcinoma%5D.
- 29. Le Gallo M., Lozy F., Bell D. Next-Generation Sequencing. Adv Exp Med Biol. 2017;943:119-148. https://doi.org/10.1007/978-3-319-43139-0\_5.
- 30. Masuda T., Ogawa K., Kamatani Y., Murakami Y., Kimura T., Okada Y. A Mendelian randomization study identified obesity as a causal risk factor of uterine endometrial cancer in Japanese. Cancer Sci. 2020;111(12):4646-4651. https://doi.org/10.1111/cas.14667.
- 31. Suszynska M., Klonowska K., Jasinska A., Kozlowski P. Large-scale metaanalysis of mutations identified in panels of breast/ovarian cancer-related genes - Providing evidence of cancer predisposition genes. Gynecol Oncol. 2019;153(2):452-462. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.01.027.

- 32. Wang M., Fan W., Ye M., Tian C., Zhao L., Wang J. et al. Molecular profiles and tumor mutational burden analysis in Chinese patients with gynecologic cancers. Clinical Trial Sci Rep. 2018;8(1):8990. https://doi.org/10.1038/
- 33. Wu Y., Zhao J., Dong S., Wang Y., Li A., Jiang Y. et al. Whole-exome and RNA sequencing reveal novel insights into the pathogenesis of HPV associated cervical cancer. Cancer Biomark. 2019;25(4):341-350. https://doi. org/10.3233/CBM-190055.
- 34. Liu S., Chan K., Chu D., Wei T., Lau L., Ngu S. et al. Oncogenic microRNA signature for early diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia and cancer, Mol Oncol. 2018;12(12):2009-2022. https://doi.org/10.1002/1878-0261.12383.
- 35. Chay D.B., Han G.H., Nam S., Cho H., Chung J.Y., Hewitt S.M. Forkhead box protein O1 (FOXO1) and paired box gene 3 (PAX3) overexpression is associated with poor prognosis in patients with cervical cancer.

- Int J Clin Oncol. 2019;24(11):1429-1439. https://doi.org/10.1007/s10147-019-01507-w.
- 36. Chen M., Li L., Zheng P.-S. SALL4 promotes the tumorigenicity of cervical cancer cells through activation of the Wnt/B-catenin pathway via CTNNB1. Cancer Sci. 2019;110(9):2794-2805. https://doi.org/10.1111/cas.14140.
- 37. Ma Q., Shao Y., Chen W., Quan C., Zhu Y., Xu X. et al. Discovery of candidate gene expression signatures in peripheral blood for the screening of cervical cancer. Biomark Med. 2020;14(2):109-118. https://doi.org/10.2217/bmm-2019-0247.
- 38. Ye J., Cheng X., Cheng B., Cheng Y., Chen X., Lu W. MiRNA detection in cervical exfoliated cells for missed high-grade lesions in women with LSIL CIN1 diagnosis after colposcopy-guided biopsy. BMC Cancer. 2019;19(1):112. https://doi.org/10.1186/s12885-019-5311-3.
- 39. Pardini B., De Maria D., Francavilla A., Di Gaetano C., Ronco G., Naccarati A. MicroRNAs as markers of progression in cervical cancer: a systematic review. BMC Cancer. 2018;18(1):696. https://doi.org/10.1186/s12885-018-4590-4.

#### Вклад авторов:

Концепция статьи – Байрамова Г.Р., Перемыкина А.В., Добровольская Д.А., Припутневич Т.В.

Написание текста - Байрамова Г.Р., Перемыкина А.В., Андреев А.О.

Обзор литературы - Добровольская Д.А., Перемыкина А.В., Миханошина Н.В.

Перевод на английский язык - Байрамова Г.Р., Андреев А.О.

## **Contribution of authors:**

Concept of the article - Guldana R. Bayramova, Anastasiya V. Peremykina, Darya A. Dobrovolskaya, Tatiana V. Priputnevich Text development - Guldana R. Bayramova, Anastasiya V. Peremykina, Aleksandr O. Andreyev Literature review - Darya A. Dobrovolskaya, Anastasiya V. Peremykina, Natalia V. Mikhanoshina Translation into English - Guldana R. Bayramova, Aleksandr O. Andreyev

#### Информация об авторах:

Перемыкина Анастасия Владимировна, соискатель, врач акушер-гинеколог, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; https://orcid. org/0000-0003-2844-2540: nodushkina@mail.ru

Андреев Александр Олегович, аспирант, врач акушер-гинеколог, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; https://orcid.org/0000-0002-9835-440X; sasha.grash2010@yandex.ru

Байрамова Гюльдана Рауфовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии департамента профессионального образования, врач акушер-гинеколог. Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; https://orcid.org/0000-0003-4826-661X; bayramova@mail.ru Припутневич Татьяна Валерьевна, д.м.н., директор института микробиологии, антимикробной микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; https://orcid.org/0000-0002-4126-9730; priput1@qmail.com

Миханошина Наталья Владимировна, заведующая лабораторией по сбору и хранению биоматериала института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; https://orcid.org/0000-0002-2868-0867; n\_mikhanoshina@oparina4.ru

Добровольская Дарья Алексеевна, аспирант, врач акушер-гинеколог, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; https://orcid.org/0000-0002-1409-9959; dashagri@yandex.ru

#### Information about the authors:

Anastasiya V. Peremykina, Doctoral Research Scholar, Obstetrician-Gynecologist, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0003-2844-2540; nodushkina@mail.ru Aleksandr O. Andreyev, Postgraduate student, Obstetrician-Gynecologist, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0002-9835-440X; sasha.grash2010@yandex.ru Guldana R. Bayramova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynaecology, Department for Professional Education, Obstetrician-Gynecologist, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0003-4826-661X; bayramova@mail.ru

Tatiana V. Priputnevich, Dr. Sci. (Med.), Director of Institute of Microbiology, Antimicrobial Microbiology, Antimicrobial Therapy and Epidemiology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0002-4126-9730; priput1@gmail.com

Natalia V. Mikhanoshina, Head of Biomaterial Collection and Storage Laboratory, Institute of Microbiology, Antimicrobial Microbiology, Antimicrobial Therapy and Epidemiology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0002-2868-0867; n\_mikhanoshina@oparina4.ru

Darya A. Dobrovolskaya, Postgraduate Student, Obstetrician-Gynecologist, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0002-1409-9959; dashagri@yandex.ru