BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2025-084

Обзорная статья / Review article

Микробиота влагалища и ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки: установленная взаимосвязь

Н.М. Назарова[1], https://orcid.org/0000-0001-9499-7654, n_nazarova@oparina4.ru
А.С. Акопян[2], https://orcid.org/0009-0006-7277-5202, aida.doctor@mail.ru
Т.В. Припутневич[1,3,4], https://orcid.org/0000-0002-4126-9730, t_priputnevich@oparina4.ru
В.В. Муравьева[1], https://orcid.org/0000-0003-0383-0731, v_muravieva@oparina4.ru
С.В. Павлович[1,5], https://orcid.org/0000-0002-1313-7079, s_pavlovich@oparina4.ru

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

[2] Клиника АВС-медицина; 142770, Россия, Москва, ул. Липовый Парк, Коммунарка, д. 5 корп. 1

[3] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

[4] Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

[5] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

Резюме

Основная цель данного обзора – проанализировать научные данные о микробиоте нижних отделов половых путей и факторах, влияющих на ее состав, а также взаимосвязь с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки. Современные исследования подтверждают, что определенные виды лактобацилл могут играть защитную роль, снижая вероятность инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ) и способствуя его элиминации. В то же время дисбиотические изменения, включая снижение уровня лактобацилл и увеличение численности условно-патогенных микроорганизмов, ассоциируются с развитием бактериального вагиноза и других нарушений биоценоза влагалища. Эти состояния могут способствовать персистенции ВПЧ, увеличивая риск формирования цервикальной интраэпителиальной неоплазии и рака шейки матки. Большинство исследований свидетельствуют о значительных различиях в составе вагинального микробиома у женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией и злокачественными новообразованиями шейки матки по сравнению со здоровыми пациентками. Важную роль в этом процессе играют анаэробные бактерии, такие как *Gardnerella vaginalis, Mobiluncus spp., Peptoniphilus spp., Parvimonas micra, Prevotella spp.*, которые могут подавлять рост лактобацилл и нарушать нормальный баланс микрофлоры. Кроме того, снижение уровня *Lactobacillus crispatus* связано с более высокой вероятностью персистенции ВПЧ и прогрессирования дисплазии. Изучение механизмов взаимодействия вагинальной микробиоты и ВПЧ важно для понимания патогенеза предраковых и злокачественных процессов шейки матки. Дальнейшее изучение этих аспектов позволит разработать новые стратегии профилактики и лечения, направленные на модуляцию вагинальной микрофлоры и снижение риска прогрессирования заболеваний.

Ключевые слова: микробиота влагалища, бактериальный вагиноз, дисбиоз влагалища, вирус папилломы человека (ВПЧ), дисплазия шейки матки, рак шейки матки

Для цитирования: Назарова НМ, Акопян АС, Припутневич ТВ, Муравьева ВВ, Павлович СВ. Микробиота влагалища и ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки: установленная взаимосвязь. *Медицинский совет*. 2025;19(4):26–34. https://doi.org/10.21518/ms2025-084.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Vaginal microbiota and HPV-associated cervical diseases: Established relationship

Niso M. Nazarova[1], https://orcid.org/0000-0001-9499-7654, n_nazarova@oparina4.ru
Aida S. Akopian[2], https://orcid.org/0009-0006-7277-5202, aida.doctor@mail.ru
Tatiana V. Priputnevich[1,3,4], https://orcid.org/0000-0002-4126-9730, t_priputnevich@oparina4.ru
Vera V. Muravieva[1], https://orcid.org/0000-0003-0383-0731, v_muravieva@oparina4.ru
Stanislav V. Pavlovich[1,5], https://orcid.org/0000-0002-1313-7079, s_pavlovich@oparina4.ru

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

[2] ABC-Medicina Clinic; 5 Bldg. 1 Lipovy Park St., Kommunarka, Moscow, 142770, Russia

[3] Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

[4] Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

[5] Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

© Назарова НМ, Акопян АС, Припутневич ТВ, Муравьева ВВ, Павлович СВ, 2025

Abstract
This review is aimed to analyse research data on the lower genital tract microbiome and factors effecting its composition, as well as the relationship with HPV-associated cervical diseases. Modern studies show that certain types of lactobacilli can play a protective role by reducing the likelihood of human papillomavirus (HPV) infection and contributing to its elimination. At the same time, dysbiotic changes, including decreased levels of lactobacilli and increased levels of opportunistic pathogens, are associated with the development of bacterial vaginosis and other abnormal vaginal biocenosis. These conditions can contribute to the persistence of HPV, increasing the risk of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. Most studies show significant differences in the vaginal microbiome composition in women with cervical intraepithelial neoplasia and malignant cervix neoplasms as compared to healthy patients. Anaerobic bacteria such as *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp*., *Peptoniphilus spp*., *Parvimonas micra, Prevotella spp*. that can inhibit the growth of lactobacilli and disrupt the normal balance of microflora play an important role in this process. In addition, decreased levels of *Lactobacillus crispatus* are associated with a higher probability of HPV persistence and dysplasia progression. Studying mechanisms of interaction between vaginal microbiota and HPV is critically important to understand the mechanisms of pathogenesis of precancerous and malignant processes of the cervix. Further study of these aspects will allow the development of new prevention and treatment strategies to modulate vaginal microflora and reduce the risk of disease progression.

Keywords: vaginal microbiota, bacterial vaginosis, vaginal dysbiosis, human papillomavirus (HPV), cervical dysplasia, cervical cancer

For citation: Nazarova NM, Akopian AS, Priputnevich TV, Muravieva VV, Pavlovich SV. Vaginal microbiota and HPV-associated cervical diseases: Established relationship. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(4):26–34. (In Russ.)
https://doi.org/10.21518/ms2025-084.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак шейки матки (РШМ) считается почти полностью предотвратимым заболеванием, для него разработан популяционный скрининг и во многих странах мира внедрены программы вакцинации против ВПЧ. Несмотря на это, РШМ остается четвертым по распространенности видом рака у женщин во всем мире. Ежегодно регистрируется около 527 тыс. новых случаев РШМ, половина из которых заканчивается смертельным исходом (265 тыс.) [1].

На основании данных эпидемиологических и клинических исследований установлено, что РШМ и предшествующие ему предраковые заболевания (цервикальная интраэпителиальная неоплазия, CIN) вызываются вирусом папилломы человека высокого онкогенного риска (ВПЧ ВР) [2].

Риск заражения женщины любым типом ВПЧ в течение жизни составляет примерно 80%. Инфицирование ВПЧ ВР широко распространено в первую очередь среди сексуально активных женщин. В 90% случаев инфекции, вызванные ВПЧ, носят транзиторный характер и спонтанно регрессируют [3].

Как правило, инфицирование ВПЧ ВР недостаточно для развития дисплазии и РШМ. В возникновении, прогрессировании или регрессе заболевания участвуют дополнительные факторы, такие как тип ВПЧ, индивидуальный иммунный ответ, сексуальное поведение, рецидивирующие инфекционные заболевания нижнего отдела генитального тракта, вредные привычки (курение), паритет, использование гормональных контрацептивов [3]. В настоящее время дисбиотические нарушения микробиоты влагалища также рассматриваются в качестве потенциального фактора риска, влияющего как на развитие, так и на исход ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

Значительное количество исследований посвящено оценке потенциальной взаимосвязи между вагинальной микробиотой (ВМБ) и различными гинекологическими онкологическими заболеваниями [4].

Как известно, каждая конкретная микробиота человека состоит из «полезных» и условно-патогенных микроорганизмов, которые существуют в симбиотическом балансе у здорового хозяина. Изменения бактериальных сообществ и их таксономического разнообразия могут быть связаны со многими заболеваниями женских репродуктивных органов: хронические рецидивирующие инфекции, эндометриоз, бесплодие, предраковые и онкологические заболевания [5–9].

МИКРОБИОТА РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ЖЕНЩИНЫ И ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЕЕ СОСТАВ

В микробиоте женской репродуктивной системы большая часть бактерий обитает в нижних отделах половых путей, включающих влагалище и шейку матки. Вагинальная микробиота здоровых женщин имеет низкое микробное разнообразие с преобладанием различных видов семейства *Lactobacillaceae* [5, 6, 8]. Как известно, лактобациллы могут продуцировать 2 изомера молочной кислоты: L- и D-молочную кислоту. Последний оказывает более выраженное защитное действие в обеспечении колонизационной резистентности влагалищного биотопа [10]. Помимо продукции молочной кислоты, виды *Lactobacillus* производят пептиды, такие как бактериоцины и биосурфактанты, обладающие противомикробным действием. Результаты ряда исследований показали, что на состав микробиоты нижних половых путей влияют различные факторы, такие как этническая принадлежность, гормональные изменения, сексуальная активность, гигиенические

привычки, лактация, экстрагенитальная патология (сахарный диабет), стресс, диета [10, 11].

Рядом авторов показано отличие вагинальной микробиоты женщин в зависимости от этнической принадлежности. Было установлено, что бактериальный вагиноз (БВ) чаще встречается у афроамериканских и латиноамериканских женщин [12–14]. Так, в странах Африки БВ встречается более чем у 50% женщин репродуктивного возраста [15, 16]. Эти данные представляют клинический интерес, учитывая, что микробиота, ассоциированная с БВ, в большей степени связана с риском заражения инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП) [12, 17].

Таким образом, полученные результаты демонстрируют различные показатели заболеваемости БВ и ИППП среди представителей разных этнических групп, что может быть связано с генетическими различиями между расами, включая несколько гаплотипов митохондриальной ДНК. Это показывает важность генетических факторов в определении микробиоты женщин, делая их более или менее склонными к заболеваниям [14].

Половые гормоны у женщин репродуктивного возраста также оказывают влияние на состав микробиоты – регулируют высвобождение провоспалительных цитокинов, хемокинов. Эстрогены способствуют созреванию и пролиферации вагинального эпителия, накоплению гликогена, необходимого для среды обитания лактобацилл [11]. В постменопаузе снижение продукции эстрогенов приводит к изменениям микробиоты, характеризующейся преобладанием анаэробных микроорганизмов и уменьшением популяции лактобацилл [10].

Ранее считалось, что лактобациллы непосредственно метаболизируют гликоген с образованием молочной кислоты для поддержания pH среды. Однако после идентификации фермента α-амилазы в зрелом многослойном плоском эпителии влагалища от данной концепции отказались. G.T. Spear et al. показали, что данный фермент катаболизирует гликоген с образованием простых сахаров, таких как мальтоза, мальтотриоза, мальтотетраоза и α-декстрины, которые лактобациллы напрямую или опосредованно используют в качестве питательного субстрата [18].

Также было показано, что использование гормональных контрацептивов влияет на состав вагинальной микробиоты, снижая частоту и рецидивы БВ [19].

К факторам риска, способствующим снижению количества лактобацилл и возникновению дисбиотических нарушений, относится сексуальная активность. Вагинальное спринцевание также сопровождается нарушением состава микробиоты и увеличивает риск развития БВ [20].

Следует отметить более высокую частоту встречаемости БВ у курящих женщин. Известно, что никотин и его основной метаболит котинин обнаруживаются в цервикальной слизи женщин [21]. Показано, что табак индуцирует транскрипцию онкобелка Е6 вируса в инфицированных клетках хозяина и приводит к снижению активности белка p53 и развитию интраэпителиальных плоскоклеточных поражений шейки матки [22]. БВ также ассоциирован с повышенным риском самопроизвольного выкидыша, преждевременными родами, риском заражения ИППП, включая ВИЧ [23].

МИКРОБИОМ, ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ, ДИСПЛАЗИИ И РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Инфицирование ВПЧ ВР (в первую очередь 16-м и 18-м типами) является общепризнанным фактором риска развития РШМ [24]. В большинстве случаев ВПЧ-инфекция спонтанно регрессирует, в 10–15% случаев наблюдается персистенция и повышается риск развития дисплазий шейки матки и инвазивного рака.

Многочисленные исследования посвящены изучению взаимосвязи дисбиотических нарушений состава микробиоты с персистенцией ВПЧ и развитием предраковых процессов и РШМ [1, 7, 9, 25–28]. Однако развитие инвазивного РШМ в конечном счете зависит от иммунного ответа, способности хозяина распознавать вирусные антигены и устранять инфекцию. Исследования последних лет показали, что изменения в микробиоте нижних отделов женских половых путей могут модулировать процессы канцерогенеза [27].

В 1977 г. J. Wiik, V. Sengpiel, M. Kyrgiou et al. опубликовали первую работу, в которой использовался ген 16S рРНК для идентификации бактерий и других микроорганизмов [28]. Данный подход стал революционным в биологии и в настоящее время широко используется в научных исследованиях.

На основе данных высокопроизводительного секвенирования 16S рРНК (16S rRNA high-throughput sequencing (16S-HTS)) цервиковагинальную микробиоту можно разделить на 5 групп в зависимости от присутствующих видов бактерий [29]. Эти группы называются типами состояний сообщества (community state types (CST)) – термин, который впервые был предложен J. Ravel в 2011 г. [29]. Были выделены от I до V CST в соответствии с доминирующими бактериями. CST I, II, III и V содержат *Lactobacillus crispatus* (*L.crispatus*), *L. gasseri, L. iners и L. jensenii* в качестве доминирующих видов соответственно. CST IV демонстрирует высокое бактериальное разнообразие с повышенной частотой анаэробных видов, таких как *Gardnerella*, *Megasphera*, *Atopobium* и *Prevotella* [29–31] (*таблица*). Микробиота, состоящая из большого разнообразия и низкой численности лактобацилл (CST IV), характеризует состояние, называемое дисбиозом. У некоторых женщин с дисбиозом отмечаются жалобы на патологические выделения, воспаление, запах и зуд, т.е. характерные симптомы БВ [32]. Несмотря на то что у части женщин наблюдаются указанные симптомы, у большинства клинические проявления могут отсутствовать [30]. Тем не менее, БВ и бессимптомное течение дисбиоза являются фактором риска заражения ВПЧ ВР, ИППП и ВИЧ [31].

За последнее десятилетие появились многочисленные эпидемиологические исследования, демонстрирующие, что микробиота с дефицитом лактобацилл (CST-IV) связана с персистенцией и элиминацией ВПЧ ВР (*таблица*) [7, 9, 25, 27].

В сравнительном исследовании у 95 пациенток с гистологически верифицированным HSIL (hight grade squamous intraepithelial lesion – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение тяжелой степени, что соответствует CIN 2 и CIN 3) и LSIL (low grade squamous intraepithelial

● ***Таблица.*** Основные виды вагинальных бактериальных сообществ (CST) и их клиническое значение
● ***Table.*** Major vaginal community state types (CSTs) and their clinical significance

Виды сообществ	Доминирующие виды бактерий	Клиническая значимость
CST-I	*Lactobacillus crispatus*	Могут защищать от развития инвазивного РШМ у женщин с дисплазией шейки матки высокой степени
CST-II	*Lactobacillus gasseri*	-
CST-III	*Lactobacillus iners*	Повышенный риск инфицирования ВПЧвр, развития РШМ
CST-IV	Снижение количества видов *Lactobacillus*, преобладают анаэробные бактерии, в том числе *Gardnerella, Mobiluncus, Peptoniphilus, Parvimonas* и *Prevotella*	Повышенный риск инфицирования ВПЧвр и снижение вероятности его элиминации. Чаще наблюдается у пациенток с дисплазией высокой степени тяжести (HSIL) по сравнению с дисплазией низкой степени (LSIL). Повышение pH влагалища способствует развитию БВ и увеличивает риск заражения ИППП
CST-V	*Lactobacillus jensenii*	-

lesion) – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение легкой степени, что соответствует CIN1, состав вагинальной микробиоты коррелировал с клиническими исходами. Так, у пациенток с преобладанием в микробиоте лактобацилл (n = 42) отмечалась более высокая частота спонтанной элиминации ВПЧ через 12 мес., по сравнению с группой с дефицитом лактобацилл (CST-IV) (70,0 против 42,1%, aOR 3,56, p = 0,01) [9]. При персистенции ВПЧ (n = 45) микробиота характеризовалась увеличением доли анаэробных бактерий, включая *Prevotella timonensis u Gardnerella vaginalis* [9].

Аналогичные результаты, свидетельствующие, что микробиом типа CST-IV чаще встречается у пациенток с HSIL, получены в ряде исследований [1, 28].

Результаты метаанализа 15 проспективных исследований (101 049 женщин) показали, что дисбиоз влагалища является независимым фактором риска инфицирования ВПЧвр (RR 1.33), снижения его элиминации (RR 1.14) и последующего развития поражений шейки матки высокой степени тяжести (HSIL) и рака (RR 2.01) по сравнению со здоровыми женщинами [7].

Однако результаты ряда исследований демонстрируют, что не все виды *Lactobacillus* защищают от развития дисплазии шейки матки и инвазивного рака. Было установлено, что доминирование *L. iners* в вагинальной микробиоте связано с повышенным риском инфицирования врВПЧ и развитием РШМ, в то время как *L. crispatus* оказывает обратное защитное действие [25, 26].

Такие виды лактобацилл, как *L. cripatus, L. gasseri u L. jensenii*, способны продуцировать молочную кислоту и перекись водорода (H_2O_2), которые подавляют рост других бактерий и вирусов [33]. С другой стороны, доминирование *L. iners* рассматривают как переходный вид, связанный с развитием дисбиоза. *L. iners* способна синтезировать только L-молочную кислоту и не может производить H_2O_2 [10, 34]. Также стало известно, что *L. iners* продуцирует инеролизин – порообразующий цитотоксин, аналогичный белку вагинолизину, секретируемому *Gardnerella spp*., который образует поры в эпителии влагалища, благоприятствуя внедрению инфекций [34]. Таким образом, микробиота с доминированием *L. iners* связана с большим риском заражения вирусными инфекциями и развитием предраковых и онкологических заболеваний шейки матки [10].

Таким образом, вагинальная микробиота с доминированием *L. crispatus* связана с поддержанием целостности слизистой оболочки и представляет меньший риск заражения оппортунистическими бактериальными и вирусными урогенитальными инфекциями, в том числе ВПЧвр.

Так, у пациенток с дисплазией или инвазивным РШМ вагинальная микробиота характеризовалась отсутствием *L. crispatus* и микробным разнообразием и коррелировала со степенью тяжести поражения [26]. Преобладание в микробиоте анаэробов – *Atopobium vaginae* (OR 4.33), *Dialister invisus* (OR 4.89), *Finegoldia magna* (OR 6.00), *Gardnerella vaginalis* (OR 7.43), *Prevotella buccalis* (OR 11.0) и *Prevotella. timonensis* (OR 6.00) – коррелировало с наличием HSIL или инвазивным раком [26].

Исследования в группе пациенток с HSIL и РШМ показали, что условно-патогенные облигатно-анаэробные бактерии связаны с активацией воспалительных цитокинов и нарушением регуляции клеточного цикла. Например, у пациенток с РШМ присутствие видов *Fusobacterium* было связано с более высокими уровнями IL-4, который способствует подавлению Т-клеточного иммунитета, и было связано с агрессивностью и метастазированием опухоли [1]. Присутствие *Gardnerella vaginalis* в микробиоте значительно повышало уровни провоспалительных цитокинов, включая IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13, TFN-alpha и IFN-gamma [35].

Дисбиотические нарушения микробиоты могут также активировать канцерогенез, оказывая влияние на различные пути – апоптоз, ангиогенез и липидный метаболизм [36]. Напротив, присутствие *Lactobacillus spp*. может оказывать ингибирующее воздействие на жизнеспособность клеток РШМ за счет регуляции клеточного цикла, снижения экспрессии онкобелков ВПЧ и повышения экспрессии опухолевого супрессора p21 [27]. Полученные результаты ряда исследований позволяют предположить, что модуляция микробиоты может быть терапевтической стратегией для элиминации ВПЧ и предотвращения развития онкологического процесса, ассоциированного с ним.

Снижение защиты клеточного барьера эпителия шейки матки и модуляция в местном иммунном ответе является главным механизмом повышения риска развития дисплазии и РШМ [1, 27, 35, 36]. Так, ряд исследований демонстрируют, что *Gardnerella vaginalis* связана с инфицированием и персистенцией ВПЧ, а также вызывает провоспалительное

состояние и повреждает слизистый барьер шейки матки [1, 35]. Дефицит лактобацилл приводит к снижению метаболизма аминокислот и гликогена, усилению метаболизма гликохенодезоксихолата и карнитина, увеличению продукции липидов и повышению pH влагалища и цитокин-индуцированному воспалению слизистой оболочки [1, 35, 36].

Состояние микробиоты при ВПЧ-инфекции, CIN и РШМ анализировано в ряде исследований. A. Mitra, D.A. MacIntyre, Y.S. Lee et al. обследовали 169 женщин, направленных на кольпоскопию, и обнаружили повышенное бактериальное разнообразие в сочетании с уменьшением лактобацилл в микробиоте, что коррелировало с тяжестью поражения [37]. Так, вариант микробиоты CST IV присутствовал у 40% женщин с РШМ и только у 10% женщин с нормальной цитологией, а CST I присутствовал в 50% цитологических исследований и только в 20% случаев рака; дефицит *L. jensenii* был связан с тяжелыми плоскоклеточными поражениями [37].

БВ был связан с высокой частотой инфицирования ВПЧ, что позволяет предположить, что увеличение микробного разнообразия вместе со снижением популяции лактобацилл может способствовать персистенции ВПЧ-инфекции [38]. *G. vaginalis* способна секретировать фермент сиалидазу, который расщепляет вагинальную слизь до гликопротеинов. Одним из таких белков является муцин, который обеспечивает физический барьер на поверхности вагинальной слизи [10].

W. Kwasniewski, M. Wolun-Cholewa, J. Kotarski et al. оценили микробиоту влагалища 250 женщин (LSIL/ВПЧ+ (n = 95) и HSIL/ВПЧ+ (n = 85)). В контрольной группе (n = 70) выявлены высокие уровни *L. cispatus, L. iners* и *L. taiwanensis*, а также отсутствие *G. vaginalis* и *L. acidophilus*. В группе LSIL вид *L. crispatus* встречался реже, чем в контрольной группе, и преобладали *L. acidophilus* и *L. iners*; в группе HSIL значительно преобладала *G. vaginalis* и *L. acidophilus*, а частота встречаемости *L. iners, L. crispatus* и *L. taiwanensis* была ниже, чем в контрольной группе. Таким образом, микробиота, в которой доминирует *G. vaginalis* и при дефиците *L. iners, L. crispatus* и *L. taiwanensis*, может быть кофактором персистенции ВПЧ, развития CIN и рака [38].

M. Di Paola, C. Sani, A.M. Clemente, A. Iossa et al. оценили микробиом ВПЧ-позитивных женщин исходно с генотипированием на ВПЧ [39]. В исследовании классифицировали CST IV на две категории: CST IV-BV и CST IV-AV. Так, CST IV-BV состоял преимущественно из анаэробных бактерий (*Gardnerella*, *Prevotella*, *Atopobium*, *Sneathia*) и редких видов *Lactobacillus*. CST IV-AV состоял из видов аэробных, факультативно-анаэробных и облигатно-анаэробных бактерий (*Pseudomonas, Brevibacterium, Peptostreptococcus, Enterococcus, Streptococcus, Propionibacterium, Bifidobacterium* и *Shigella*). У женщин с персистенцией ВПЧ в микробиоте преобладали облигатные анаэробы и гарднерелла (CST IV-BV) при дефиците лактобацилл, в то время как при элиминации ВПЧ – микробиота соответствовала CST IV-AV. В контрольной группе преобладали лактобациллы [40]. Полученные данные свидетельствуют, что дефицит лактобацилл связан с большим риском заражения ВПЧ, а наличие БВ – с меньшей вероятностью его элиминации [39, 41].

Таким образом, требуются дальнейшие исследования механизма, при помощи которого определенные бактериальные виды повышают риск развития предраковых процессов и рака, а также поиска и разработки методов их ранней диагностики.

МИКРОБИОТА И ДРУГИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Микробиота верхних отделов репродуктивных органов, включая матку и маточные трубы, существенно отличается от нижних отделов половых путей. Как известно, матка и маточные трубы обычно стерильны, но при патологических состояниях они могут быть колонизированы различными микроорганизмами [6, 24, 42, 43]. В более ранних исследованиях для изучения состояния микробиоты матки и маточных труб использовался трансцервикальный забор биоматериала [6].

В исследовании A.D. Winters et al. изучение состояния микробиоты матки проводили у пациенток после гистерэктомии и сравнивали с микробиотой шейки матки, влагалища и желудочно-кишечного тракта. Было показано, что в микробиоте матки доминировали *Acinetobacter*, *Pseudomonas* и *Cloacibacterium*, виды *Lactobacillus* редко встречались в эндометрии. Следовательно, требуются дальнейшие исследования для изучения характеристики микробиоты верхних женских репродуктивных путей и понимания влияния различной бактериальной колонизации на развитие гинекологической патологии [24].

Нарушение синтеза и метаболизма эстрогенов связано с развитием рака матки и яичников. Теория, согласно которой метаболизм эстрогена связан с микробиомом кишечника и влагалища, или эстроболомом, была основана на исследованиях, демонстрирующих, что микробиота кишечника влияет на системные уровни эстрогенов [44–46]. Микроорганизмы эстроболома метаболизируют эстрогены посредством повышения выработки бета-глюкуронидазы, что приводит к деконъюгации метаболизируемого в печени эстрогенов и увеличению уровня их свободной фракции, что может приводить к последующим их воздействиям на женский репродуктивный тракт [44–46]. Исследования показали, что определенные популяции бактерий могут способствовать выработке внеовариальных эстрогенов, которые могут быть важными медиаторами в развитии гинекологического рака. Например, уровень неовариальных эстрогенов в моче был тесно связан с увеличением микробного альфа-разнообразия и количества бактерий рода *Clostridia* у женщин в постменопаузе, но не в пременопаузе [46]. В частности, соотношение метаболитов эстрогена в моче к их исходному уровню было напрямую связано с наличием *Clostridiales* и *Ruminococcaceae* и впоследствии рассматривалось в качестве предиктора развития рака молочной железы [45].

Предполагается, что микробная колонизация и воспаление приводят к хроническому эндометриту и увеличивают риск развития рака матки [47, 48]. Так, в ряде исследований рассматривалась взаимосвязь воспалительных заболеваний органов малого таза и канцерогенеза матки [47, 48].

В исследовании A. Hokenstad, TJ. Distad, E.H. Cheek было изучено состояние микробиоты верхних и нижних отделов

половых путей у женщин европеоидной расы после гистерэктомии (n = 31) и выявлена корреляция с наличием доброкачественной или злокачественной патологии. Примечательно, что выявлены достоверные различия в составе и разнообразии микробиоты матки и шейки матки у пациенток с диагнозом рак матки и гиперплазия эндометрия по сравнению с доброкачественными состояниями [42]. Так, у пациенток с доброкачественными заболеваниями микробиота была представлена видами *Staphylococcus, Blautia* и *Parabacteroides*, по сравнению с пациентками с раком матки – *Bacteroides* и *Faecalibacterium*. Наличие *Atopobium vaginae* и *Prophyromonas spp*. во влагалище было ассоциировано с раком матки с чувствительностью до 90%, особенно при наличии pH влагалища менее 4,5 [42]. Как известно, *Atopobium vaginae* был связан с усилением регуляции провоспалительных цитокинов в доклинических моделях вагинальной микробиоты [49].

D.M. Walsh, A.N. Hokenstad, J. Chen et al. изучили образцы микробиоты у пациенток с раком матки (РМ) (n = 165) [50]. Было показано отличие микробиоты при РМ по сравнению с доброкачественными заболеваниями матки. Так, при РМ были обнаружены микроорганизмы 9 таксономических групп, которые отсутствовали у пациентов с доброкачественным заболеванием. Микробиота, содержащая *Porphyromonas somerae*, обладает высокой прогностической ценностью (86%) в отношении сопутствующего рака матки, с учетом длительности менопаузы и наличия ожирения [50].

Более ранние исследования связали наличие в анамнезе инфекции, передаваемой половым путем, и заболеваний органов малого таза (хламидии, ВПЧ) с повышенным риском развития рака яичников [45, 51–53]. В Европейском проспективном исследовании «случай-контроль» положительные результаты серологического исследования на *Chlamydia trachomatis* и генитальный герпес (ВПГ2 типа) были связаны с повышенным риском последующего развития рака яичников [52]. Проведенный анализ оценки состояния здоровья медсестер показал, что серопозитивность к *Chlamydia trachomatis* была связана с повышенным риском развития пограничного и инвазивного рака яичников по сравнению с группой контроля [53].

S. Banerjee, T. Tian, Z. Wei et al. обнаружили значительные различия микробного состава (вирусы, бактерии и грибки) в пораженных тканях при раке яичников (n = 99), по сравнению с непораженными тканями (n = 20) и здоровыми контрольными тканями (n = 20). В частности, в тканях яичников, пораженных раком, были обнаружены онкогенные типы вируса, потенциально патогенные виды бактерий (*Brucella* – 76%, *Mycoplasma* – 74%, *Chlamydia* – 60% случаев) [54].

Аналогичные данные получены в исследованиях B. Zhou, C. Sun, J. Huang et al. Так, микробиота тканей при раке яичников характеризовалась повышенным соотношением бактерий из групп *Proteobacteria / Firmicute*s по сравнению с контрольной группой и здоровой тканью фаллопиевых труб [55]. В ткани при раке яичников, в отличие от группы контроля, обнаружилось повышение уровня рода *Acinetobacter* и наблюдался дефицит *Lactococcus* [55].

Кроме того, у пациентов с раком яичников установлено, что микробный состав брюшины отличается от микробиоты брюшины женщин с доброкачественными заболеваниями. Так, в исследовании R. Miao, T.C. Badger, K. Groesch et al. у пациенток, оперированных по поводу новообразований яичников, образцы перитонеальной жидкости были проанализированы с помощью секвенирования 16s рРНК. Так, было отмечено увеличение бактериального разнообразия при доброкачественной патологии по сравнению с раком яичников. В частности, было идентифицировано 18 OUT (Operational taxonomic unit – оперативная таксономическая единица), которые были высокопрогнозирующими для злокачественных новообразований. Эти виды бактерий, в основном кишечного происхождения, играют разнообразные роли в симбиозе с хозяином, включая метаболизм эстрогенов (*Rikenellaaceae*) и защиту от воспаления (*Akkermansia*) [56].

Доклинические исследования на моделях животных показали, что дисбиоз кишечника может способствовать прогрессированию рака яичников. После длительного применения антибиотиков, при истощении кишечной микробиоты, отмечался значительный рост рака яичников у мышей по сравнению с контрольной группой [45, 57]. В частности, вызванный антибиотиками дисбиоз кишечника может способствовать онкогенезу и метастазированию рака яичников за счет развития эпителиально-мезенхимального перехода и повышения уровня воспалительных цитокинов, включая TNF-alfa и IL-6, в сыворотке и макрофагах [57].

Таким образом, представленные данные исследований свидетельствуют, что нарушение состава микробиоты может способствовать развитию канцерогенеза яичников путем влияния и изменения иммунного ответа хозяина. Более того, здоровая микробиота яичников и фаллопиевых труб может действовать как онкосупрессор – предотвращать развитие рака яичников [45].

Несмотря на то что эти исследования связывают микробиоту женских репродуктивных органов с канцерогенезом яичников, взаимосвязь между микробиомом кишечника и раком яичников малоизучена. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение взаимосвязи между микробиотой человека, раком яичников, ранним выявлением и ответом на лечение.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОБИОТИКОВ В ВОССТАНОВЛЕНИИ МИКРОБИОТЫ И ПРОФИЛАКТИКЕ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), пробиотики представляют собой «живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах приносят пользу здоровью хозяина» [58]. Виды *Bifidobacterium, Lactobacillus* и *Streptococcus* способны изменять микробиом хозяина, улучшая иммунный противовоспалительный ответ [59].

Пробиотики, содержащие лактобациллы, используются при комплексном лечении урогенитальных инфекций для восстановления микробиоты флоры влагалища. Механизм действия пробиотиков заключается в изменении pH влагалища, предотвращении бактериальной адгезии патогенных микроорганизмов. Они способствуют восстановлению

микробиоты флоры, не вызывают воспаления, резистентности и практически не имеют побочных эффектов [59]. В клинической практике пробиотики используются в качестве дополнения в терапии БВ, после этиопатогенетического лечения инфекций, передаваемых половым путем [60].

V. Verhoeven et al. [61]. анализировали результаты ВПЧ-генотипирования и цитологии у пациенток с персистенцией ВПЧ (n = 51), применявших пробиотик, содержащий штамм *Lactobacillus paracasei* Shirota (Якульт®). Через 3 мес. элиминация ВПЧ установлена у 25% пациенток в основной группе (n = 24) по сравнению с контрольной (n = 27) – 7,7%, не принимавшей пробиотик. Через 6 мес. элиминация вируса составила 29,2 и 19,2% соответственно. Улучшение цитологической картины было в 2 раза выше в основной группе [61].

E. Palma, N. Recine, L. Domenici et al. [40] наблюдали ВПЧ-позитивных пациенток с аномальными результатами цитологии с БВ и кандидозом (n = 117). После противовоспалительной терапии были сформированы 2 группы и назначен пробиотик в виде вагинальной капсулы (*L. rhamnosus* BMX 54): группа 1 (n = 60) пробиотик применялся в течение 3 мес., в группе 2 (n = 57) – в течение 6 мес. Через 3 и 6 мес. проводилось бактериоскопическое и цитологическое исследования и кольпоскопия, через 9 мес. – ВПЧ-тестирование. Полученные результаты показали улучшение результатов цитологии в 2 раза в группе 2. Элиминация ВПЧ также была выше в группе 2 (31,2 против 11,6%), где так же наблюдалась более низкая частота рецидива БВ и кандидоза [40].

Большинство исследователей считают вульвовагинальную атрофию (ВВА) фактором, предрасполагающим к развитию вагинита. Как известно, снижение уровня эстрогена запускает ряд трансформаций тканей половых органов, которые включают в себя истончение влагалищного эпителия, пролиферацию соединительной ткани и потерю эластичности из-за фрагментации эластина и гиалинизации коллагеновых волокон с последующей инфильтрацией лейкоцитами и макрофагами. Инфильтрация воспалительными клетками снижает кровоснабжение влагалищного эпителия. При более тонком эпителии влагалища происходит уменьшение десквамации поверхностных эпителиальных клеток, богатых гликогеном, что в последующем сопровождается повышением pH-влагалища (5,0–7,5) и ростом патогенной бактериальной флоры. Изменения в микробиоте влагалища могут приводить к развитию дисбиоза и повышают риск заражения ИППП, включая ВПЧ. Все эти эффекты приводят к истончению вагинального эпителия, утрате защитных свойств и повышают его восприимчивость к травматизации. Для профилактики рецидивов вагинальных инфекций у женщин в постменопаузе применяется препарат, содержащий в своем составе эстроген и лактобациллы (комбинация 100 млн жизнеспособных лактобактерий штамма *Lactobacillus acidophilus* КС400 + эстриол 0,03 мг – Гинофлор Э®). Препарат содержит ультранизкую дозу эстриола, не оказывает системного воздействия, а также не влияет на концентрацию в крови половых стероидов. Как известно, эстриол оказывает защитное трофическое действие на эпителий влагалища, вульвы и уретры, способствует восстановлению его повреждений и создает условия для большей адгезии лактобацилл лактобактерий. Штамм *Lactobacillus acidophilus* КС400 продуцирует молочную кислоту, перекись водорода и бактериоцин, подавляет рост и адгезию патогенов во влагалище. Гинофлор Э® применяется по 1 вагинальной таблетке ежедневно на протяжении 6–12 дней, далее поддерживающая доза составляет 1 вагинальную таблетку 1–2 раза в нед. При необходимости возможно повторение курсов терапии. Дополнительное применение прогестагенов не требуется [62].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования, проведенные в течение последнего десятилетия, показали изменчивый и сложный состав микробиоты нижнего отдела половых путей. Персистенция ВПЧ ВР является основным фактором риска развития практически всех предраковых процессов и значительной части злокачественных новообразований шейки матки, влагалища и вульвы.

Результаты ряда исследований показывают, что присутствие и численность определенных видов лактобацилл могут предотвратить заражение ВПЧ, способствовать его элиминации, тем самым снижая риск развития плоскоклеточных поражений. И наоборот, другие состояния микробиоты (дисбиоз, бактериальный вагиноз) могут способствовать персистенции вируса и повышению риска развития дисплазий шейки матки.

Таким образом, использование возможностей микробиоты в перспективе имеет огромный потенциал для оптимизации исходов гинекологических онкологических заболеваний.

Поступила / Received 15.01.2025
Поступила после рецензирования / Revised 18.02.2025
Принята в печать / Accepted 18.02.2025

Список литературы / References

1. Audirac-Chalifour A, Torres-Poveda K, Bahena-Roman M, Tellez-Sosa J, Martinez-Barnetche J et al. Cervical microbiome and cytokine profile at various stages of cervical cancer: a pilot study. *PloS ONE*. 2016;11(4):e0153274. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153274.
2. Castle PE, Hillier SL, Rabe LK, Hildesheim A, Herrero R, Bratti MC et al. An association of cervical inflammation with highgrade cervical neoplasia in women infected with oncogenic human papillomavirus (HPV). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10(10):1021–1027. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11588127/.
3. Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;110(3 Suppl 2):S4–7. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.07.045.
4. Chase D, Goulder A, Zenhausern F, Monk B, Herbst-Kralovetz M. The vaginal and gastrointestinal microbiomes in gynecologic cancers: a review of applications in etiology, symptoms and treatment. *Gynecol Oncol.* 2015;138(1):190–200. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.04.036.
5. Komesu YM, Dinwiddie DL, Richter HE, Lukacz ES, Sung VW, Siddiqui NY et al. Defining the relationship between vaginal and urinary microbiomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(2):154.e1–154.e10. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.08.011.
6. Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun.* 2017;8(1):875. https://doi.org/10.1038/s41467-017-00901-0.
7. Brusselaers N, Shrestha S, van de Wijgert J, Verstraelen H. Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(1):9–18. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.12.011.

8. Greenbaum S, Greenbaum G, Moran-Gilad J, Weintraub AY. Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(4):324–335. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.11.1089.
9. Mitra A, MacIntyre DA, Ntritsos G, Smith A, Tsilidis KK, Marchesi JR et al. The vaginal microbiota associates with the regression of untreated cervical intraepithelial neoplasia 2 lesions. *Nat Commun.* 2020;11(1):1999. https://doi.org/10.1038/s41467-020-15856-y.
10. Amabebe E, Anumba DO. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of *Lactobacilli*. *Front Med.* 2018;5:181. https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00181.
11. Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR, Lee YS, Bennett PR, Kyrgiou M. The vaginal micro- biota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome.* 2016;4(1):58. https://doi.org/10.1186/s40168-016-0203-0.
12. Zhou X, Brown CJ, Abdo Z, Davis CC, Hansmann MA, Joyce P et al. Differences in the composition of vaginal microbial communi- ties found in healthy Caucasian and black women. *ISME J.* 2007;1(2):121–133. https://doi.org/10.1038/ismej.2007.12.
13. Łaniewski P, Barnes D, Goulder A, Cui H, Roe DJ, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Linking cervicovaginal immune signatures, HPV and microbiota composition in cervical carcinogenesis in non-Hispanic and Hispanic women. *Sci Rep.* 2018;8(1):7593. https://doi.org/10.1038/s41598-018-25879-7.
14. Green KA, Zarek SM, Catherino WH. Gynecologic health and disease in relation to the microbiome of the female reproductive tract. *Fertil Steril.* 2015;104(6):1351–1357. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.10.010.
15. Chico RM, Mayaud P, Ariti C, Mabey D, Ronsmans C, Chandramohan D. Prevalence of malaria and sexually transmitted and re- productive tract infections in pregnancy in sub-Saharan Africa: a systematic review. *JAMA.* 2012;307(19):2079–2086. https://doi.org/10.1001/jama.2012.3428.
16. Gosmann C, Anahtar MN, Handley SA, Farcasanu M, Abu-Ali G, Bowman BA et al. Lactobacillus-Deficient Cervicovaginal Bacterial Communities Are Associated with Increased HIV Acquisition in Young South African Women. *Immunity.* 2017;46(1):29–37. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.12.013.
17. Koumans EH, Sternberg M, Bruce C, McQuillan G, Kendrick J, Sutton M et al. The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001-2004; associations with symp- toms, sexual behaviors, and reproductive health. *Sex Transm Dis.* 2007;34(11):864–869. https://doi.org/10.1097/olq.0b013e318074e565.
18. Spear GT, French AL, Gilbert D, Zariffard MR, Mirmonsef P, Sullivan TH et al. Human α-amylase present in lower-genital-tract mu- cosal fluid processes glycogen to support vaginal colonization by Lactobacillus. *J Infect Dis.* 2014;210(7):1019–1028. https://doi.org/10.1093/infdis/jiu231.
19. Vodstrcil LA, Hocking JS, Law M, Walker S, Tabrizi SN, Fairley CK, Bradshaw CS. Hormonal con- traception is associated with a reduced risk of bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2013;8(9):e73055. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073055.
20. Jespers V, van de Wijgert J, Cools P, Verhelst R, Verstraelen H, Delany-Moretlwe S et al. The signif-icance of Lactobacillus crispatus and L. vagi- nalis for vaginal health and the negative effect of recent sex: a cross-sectional descriptive study across groups of African women. *BMC Infect Dis.* 2015;15(1):115. https://doi.org/10.1186/s12879-015-0825-z.
21. Prokopczyk B, Cox JE, Hoffmann D, Waggoner SE. Identification of tobacco-specific carcinogen in the cervical mucus of smokers and nonsmokers. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(12):868–873. https://doi.org/10.1093/jnci/89.12.868.
22. Wei L, Griego AM, Chu M, Ozbun MA. Tobacco exposure results in increased E6 and E7 oncogene expression, DNA damage and mu- tation rates in cells maintaining episomal hu- man papillomavirus 16 genomes. *Carcinogenesis.* 2014;35(10):2373–2381. https://doi.org/10.1093/carcin/bgu156.
23. Hill GB. The microbiology of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(2 Pt 2):450–454. https://doi.org/10.1016/0002-9378(93)90339-k.
24. Winters AD, Romero R, Gervasi MT, Gomez-Lopez N, Tran MR, Garcia-Flores V et al. Does the endometrial cavity have a molecu lar microbial signature? *Sci Rep.* 2019;9(1):9905. https://doi.org/10.1038/s41598-019-46173-0.
25. Chen Y, Qiu X, Wang W, Li D, Wu A, Hong Z et al. Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia progression are associated with increased vaginal microbiome diversity in a Chinese cohort. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):629. https://doi.org/10.1186/s12879-020-05324-9.
26. So KA, Yang EJ, Kim NR, Hong SR, Lee JH, Hwang CS 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.
27. Łaniewski P, Cui H, Roe DJ, Barnes D, Goulder A, Monk BJ et al. Features of the cervicovaginal microenvironment drive cancer biomarker signatures in patients across cervical carcinogenesis. *Sci Rep.* 2019;9(1):7333. https://doi.org/10.1038/s41598-019-43849-5.
28. 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.
29. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SSK, McCulle SL et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(1):4680–4687. https://doi.org/10.1073/pnas.1002611107.
30. Fettweis JM, Brooks JP, Serrano MG, Sheth NU, Girerd PH, Edwards DJ et al. Differences in vaginal microbiome in African American women versus women of European ancestry. *Microbiology.* 2014;160:2272–2282. https://doi.org/10.1099/mic.0.081034-0.
31. Van de Wijgert JHHM, Jespers V. The global health impact of vaginal dysbiosis. *Res Microbiol.* 2017;168(9-10):859–864. https://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.02.003.
32. White BA, Creedon DJ, Nelson KE, Wilson BA. The vaginal microbiome in health and disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2011;22(10):389–393. https://doi.org/10.1016/j.tem.2011.06.001.
33. Tachedjian G, Aldunate M, Bradshaw CS, Cone RA. The role of lactic acid production by probiotic Lactobacillus species in vaginal health. *Res Microbiol.* 2017;168(9-10):782–792. https://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.04.001.
34. Petrova MI, Reid G, Vaneechoutte M, Lebeer S. Lactobacillus iners: friend or Foe? *Trends Microbiol.* 2017;25(3):182–191. https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.11.007.
35. Moscicki AB, Shi B, Huang H, Barnard E, Li H. Cervical-vaginal microbiome and associated cytokine profiles in a prospective study of HPV 16 acquisition, persistence, and clearance. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:569022. https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.569022.
36. Ilhan ZE, Łaniewski P, Thomas N, Roe DJ, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Deciphering the complex interplay between microbiota, HPV, inflammation and cancer through cervicovaginal metabolic profiling. *EBioMedicine.* 2019;44:675–690. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.04.028.
37. Mitra A, MacIntyre DA, Lee YS, Smith A, Marchesi JR, Lehne B et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci Rep.* 2015;516865. https://doi.org/10.1038/srep16865.
38. Kwasniewski W, Wolun-Cholewa M, Kotarski J, Warchol W, Kuzma D, Kwasniewska A, Gozdzicka-Jozefiak A. Microbiota dysbiosis is associated with HPV-induced cervical carcinogenesis. *Oncol Lett.* 2018;16(6):7035–7047. https://doi.org/10.3892/ol.2018.9509.
39. Di Paola M, Sani C, Clemente AM, Iossa A, Perissi E, Castronovo G et al. Characterization of cervico-vaginal microbiota in women developing persistent high-risk Human Papillomavirus infection. *Sci Rep.* 2017;7(1):10200. https://doi.org/10.1038/s41598-017-09842-6.
40. Palma E, Recine N, Domenici L, Giorgini M, Pierangeli A, Panici PB. Long-term Lactobacillus rhamnosus BMX 54 application to restore a balanced vaginal ecosystem: a prom- ising solution against HPV-infection. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):13. https://doi.org/10.1186/s12879-017-2938-z.
41. Brusselaers N, Shrestha S, van de Wijgert J, Verstraelen H. Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(1):9–18.e8. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.12.011.
42. Walther-Antonio MRS, Chen J, Multinu F, Hokenstad A, Distad TJ, Cheek EH et al. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer. *Genome Med.* 2016;8(1):122. https://doi.org/10.1186/s13073-016-0368-y.
43. Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Uterine microbiota: residents, tourists, or invaders? *Front Immunol.* 2018;9:208. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00208.
44. Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: physiological and clinical implications. *Maturitas.* 2017;103:45–53. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.06.025.
45. Cheng H, Wang Z, Cui L, Wen Y, Chen X, Gong F et al. Opportunities and challenges of the human microbiome in ovarian cancer. *Front Oncol.* 2020;10:163. https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00163.
46. Flores R, Shi J, Fuhrman B, Xu X, Veenstra TD, Gail MH et al. Fecal microbial determinants of fecal and systemic estrogens and estrogen metabolites: a cross-sectional study. *J Transl Med.* 2012;10:253. https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-253.
47. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, Colafiglio G, Saliani N, Resta L et al. Chronic endometritis: correlation among hystero- scopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil Steril.* 2008;89(3):677–684. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.03.074.
48. Dossus L, Rinaldi S, Becker S, Lukanova A, Tjonneland A, Olsen A et al. Obesity, inflammatory markers, and endometrial cancer risk: a prospective case-control study. *Endocr Relat Cancer.* 2010;17(4):1007–1019. https://doi.org/10.1677/erc-10-0053.
49. Doerflinger SY, Throop AL, Herbst-Kralovetz MM. Bacteria in the vaginal microbiome alter the innate immune response and barrier properties of the human vaginal epithelia in a species-specific manner. *J Infect Dis.* 2014;209(12):1989–1999. https://doi.org/10.1093/infdis/jiu004.
50. Walsh DM, Hokenstad AN, Chen J, Sung J, Jenkins GD, Chia N et al. Postmenopause as a key factor in the composition of the Endometrial Cancer Microbiome (ECbiome). *Sci Rep.* 2019;9(1):19213. https://doi.org/10.1038/s41598-019-55720-8.
51. Shanmughapriya S, Senthilkumar G, Vinodhini K, Das BC, Vasanthi N, Natarajaseenivasan K. Viral and bacterial aetiologies of epithelial ovarian cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(9):2311–2317. https://doi.org/10.1007/s10096-012-1570-5.
52. Idahl A, Le Cornet C, González Maldonado S, Waterboer T, Bender N, Tjønneland A et al. Serologic markers of Chlamydia trachomatis and other sexually transmitted infections and subsequent ovarian cancer risk: results from the EPIC cohort. *Int J Cancer.* 2020;147(8):2042–2052. https://doi.org/10.1002/ijc.32999.

53. Fortner RT, Terry KL, Bender N, Brenner N, Hufnagel K, Butt J et al. Sexually transmitted infections and risk of epithelial ovarian cancer: results from the Nurses' Health Studies. *Br J Cancer.* 2019;120(8):855–860. https://doi.org/10.1038/s41416-019-0422-9.
54. Banerjee S, Tian T, Wei Z, Shih N, Feldman MD, Alwine JC et al. The ovarian cancer oncobiome. *Oncotarget.* 2017;8(22):36225–36245. https://doi.org/10.18632/oncotarget.16717.
55. Zhou B, Sun C, Huang J, Xia M, Guo E, Li N et al. The biodiversity composition of microbiome in ovarian carcinoma patients. *Sci Rep.* 2019;9(1):1691. https://doi.org/10.1038/s41598-018-38031-2.
56. Miao R, Badger TC, Groesch K, Diaz-Sylvester PL, Wilson T, Ghareeb A et al. Assessment of peritoneal microbial features and tumor marker levels as potential diagnostic tools for ovarian cancer. *PLoS ONE.* 2020;15(1):e0227707. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227707.
57. Xu S, Liu Z, Lv M, Chen Y, Liu Y. Intestinal dysbiosis promotes epithelial-mesenchymal transition by activating tumor-associated macrophages in ovarian cancer. *Pathog Dis.* 2019;77(2):ftz019. https://doi.org/10.1093/femspd/ftz019.
58. Ebner S, Smug LN, Kneifel W, Salminen SJ, Sanders ME. Probiotics in dietary guidelines and clinical recommendations outside the European Union. *World J Gastroenterol.* 2014;20(43):16095–16100. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i43.16095.
59. Li Y, Yu T, Yan H, Li D, Yu T, Yuan T et al. Vaginal Microbiota and HPV Infection: Novel Mechanistic Insights and Therapeutic Strategies. *Infect Drug Resist.* 2020;13:1213–20. https://doi.org/10.2147/idr.s210615.
60. Reid G. Has knowledge of the vaginal micro- biome altered approaches to health and dis- ease? *F1000 Res.* 2018;7(0):460. https://doi.org/10.12688/f1000research.13706.1.
61. Verhoeven V, Renard N, Makar A, Van Royen P, Bogers JP, Lardon F et al. Probiotics enhance the clearance of human papilloma- virus-related cervical lesions: a prospective controlled pilot study. *Eur J Cancer Prev.* 2013;22(1):46–51. https://doi.org/10.1097/cej.0b013e328355ed23.
62. Савичева АМ, Шалепо КВ, Назарова ВВ, Менухова ЮН. Сравнительное контролируемое рандомизированное исследование оценки эффективности двухэтапного лечения бактериального вагиноза. *Гинекология.* 2013;15(5):12–15. Режим доступа: https://mamababy-spb.ru/articles/lactabest/. Savicheva AM, Shalepo KV, Nazarova VV, Menuhova YuN. Monitored, randomized, comparative study assessing the effectiveness of a two-stage treatment of bacterial vaginosis. *Gynecology.* 2013;15(5):12–15. (In Russ.) Available at: https://mamababy-spb.ru/articles/lactabest/.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Н.М. Назарова, Т.В. Припутневич**
Написание текста – **Н.М. Назарова, А.С. Акопян, В.В. Муравьева**
Обзор литературы – **А.С. Акопян, В.В. Муравьева**
Анализ материала **–** **Н.М. Назарова, В.В. Муравьева**
Редактирование – **С.В. Павлович, Т.В. Припутневич**
Утверждение окончательного варианта статьи – **С.В. Павлович, Т.В. Припутневич**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Niso M. Nazarova, Tatiana V. Priputnevich,**
Text development – **Niso M. Nazarova, Aida S. Akopian, Vera V. Muravieva,**
Literature review – **Aida S. Akopian, Vera V. Muravieva**
Material analysis – **Niso M. Nazarova, Vera V. Muravieva**
Editing – **Stanislav V. Pavlovich, Tatiana V. Priputnevich**
Approval of the final version of the article – **Stanislav V. Pavlovich, Tatiana V. Priputnevich**

Информация об авторах:

Назарова Нисо Мирзоевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; n_nazarova@oparina4.ru
Акопян Аида Саркисовна, врач – акушер-гинеколог, Клиника АВС-медицина; 142770, Россия, Москва, ул. Липовый Парк, Коммунарка, д. 5 корп. 1; aida.doctor@mail.ru
Припутневич Татьяна Валерьевна, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, директор 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; профессор кафедры микробиологии и вирусологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; профессор кафедры медицинской микробиологии имени академика З.В. Ермольевой, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; t_priputnevich@oparina4.ru
Муравьева Вера Васильевна, к.б.н., старший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; v_muravieva@oparina4.ru
Павлович Станислав Владиславович, к.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; ученый секретарь, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; s_pavlovich@oparina4.ru

Information about authors:

Niso M. Nazarova, Dr. Sci. (Med.), Lead Research Associate, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; n_nazarova@oparina4.ru
Aida S. Akopian, Obstetrician-Gynecologist, ABC-Medicina Clinic; 5 Bldg. 1 Lipovy Park St., Kommunarka, Moscow, 142770, Russia; aida.doctor@mail.ru
Tatiana V. Priputnevich, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, 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; Professor of the Department of Microbiology and Virology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Professor of Academician Z.V. Ermolyeva Medical Microbiology Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; t_priputnevich@oparina4.ru
Vera V. Muravieva, Cand. Sci. (Bio.), Senior Research Associate, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia, Russia, v_muravieva@oparina4.ru
Stanislav V. Pavlovich, Cand. Sci. (Med.), Professor of Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Institute for Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; Academic Secretary, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; s_pavlovich@oparina4.ru