

Микробиота влагалища и ее влияние на персистенцию вируса папилломы человека, развитие предраковых и онкологических заболеваний репродуктивных органов

Н.М. Назарова^{1✉}, А.С. Акопян², А.Р. Девяткина¹, В.В. Муравьева¹, С.В. Павлович^{1, 3}, Т.В. Припутневич^{1, 4, 5}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, г. Москва

² Клиника «ABC-медицина»; Россия, г. Москва

³ ФGAOY BO «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

⁴ ФGAOY BO «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, г. Москва

⁵ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель. Проанализировать литературные данные о взаимосвязи состава микробиоты влагалища и развития гинекологических заболеваний, в том числе ассоциированных с инфекцией вируса папилломы человека (ВПЧ).

Основные положения. Микробиота влагалища является определяющим фактором, который влияет на репродуктивное здоровье женщины. В здоровой микробиоте влагалища доминируют лактобациллы, они не только предотвращают колонизацию патогенными микроорганизмами, но и способствуют сохранению целостности слизистой оболочки влагалища и шейки матки.

Заключение. Изменение баланса в микробиоте влагалища в сторону увеличения количества патогенных микроорганизмов вызывает возникновение дисбиоза, что может приводить к воспалению, риску заражения и персистенции ВПЧ, а также развитию предраковых заболеваний и гинекологического рака.

Ключевые слова: микробиота, дисбиоз, вирус папилломы человека, дисплазия шейки матки, рак шейки матки, высокопроизводительное секвенирование гена 16S рибосомной РНК.

Для цитирования: Назарова Н.М., Акопян А.С., Девяткина А.Р., Муравьева В.В., Павлович С.В., Припутневич Т.В. Микробиота влагалища и ее влияние на персистенцию вируса папилломы человека, развитие предраковых и онкологических заболеваний репродуктивных органов. Доктор.Ру. 2025;24(1):64–70. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-1-64-70

Vaginal Microbiota and Its Influence on the Persistence of Human Papillomavirus, Precancerous and Cancerous Diseases of Reproductive Organs

N.M. Nazarova^{1✉}, A.S. Akopyan², A.R. Devyatkina¹, V.V. Muravyova¹, S.V. Pavlovich^{1, 3}, T.V. Priputnevich^{1, 4, 5}

¹ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; Moscow, Russian Federation

² Clinic "ABC-Medicine"; Moscow, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Moscow, Russian Federation

⁴ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Moscow, Russian Federation

⁵ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To analyze the literature data on the relationship between the vaginal microbiota and gynecological diseases, including HPV-associated diseases.

Key points. The vaginal microbiota is key factor influencing women's reproductive health. In a healthy vaginal microbiota, lactobacilli dominate, not only preventing the colonization of pathogenic microorganisms but also helping to maintain the integrity of the vaginal and cervical mucosa.

Conclusion. A shift in the vaginal microbiota toward increasing of pathogenic microorganisms leads to dysbiosis, which may contribute to inflammation, increased risk of infection, persistence of HPV, and the development of precancerous conditions and gynecological cancers.

Keywords: microbiota, dysbiosis, human papillomavirus, cervical dysplasia, cervical cancer, high-throughput 16S ribosomal RNA sequencing.

✉ Назарова Нисо Мирзоевна / Nazarova, N.M. — E-mail: n_nazarova@oparina4.ru

For citation: Nazarova N.M., Akopyan A.S., Devyatkina A.R., Muravyova V.V., Pavlovich S.V., Pripitnevich T.V. Vaginal microbiota and its influence on the persistence of human papillomavirus, precancerous and cancerous diseases of reproductive organs. Doctor.Ru. 2025;24(1):64–70. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-1-64-70

Рак шейки матки (РШМ) занимает четвертое место по распространенности среди онкологических заболеваний у женщин в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2018 году в мире диагностирован РШМ у 570 тыс. женщин, и в 50% случаев он закончился смертью¹. Несмотря на это, данное заболевание при современных методах профилактики, включая скрининг и вакцинацию против вируса папилломы человека (ВПЧ), считается почти полностью предотвратимым [1].

Более 16% случаев рака связаны с различными микробными сообществами. В 2020 году представлены данные исследования по концепции опухолевой микробиоты [2]. ВПЧ является наиболее значимым этиологическим фактором развития дисплазии и РШМ, почти 99% случаев связаны с ВПЧ высокого онкогенного риска (ВПЧ ВР).

Более 70% сексуально активных женщин заражаются ВПЧ в течение жизни [3]. Однако инфекция протекает бессимптомно, и в 90% случаев вирус элиминируется. В 10–15% случаев ВПЧ ВР может длительно персистировать и приводить к дисплазии и РШМ [4]. Выделяют ряд факторов, которые влияют на персистенцию ВПЧ ВР и развитие дисплазии и РШМ. К ним относятся:

- тип ВПЧ;
- сексуальная активность;
- нарушение состава микробиоты влагалища;
- хронические рецидивирующие инфекции нижнего отдела генитального тракта;
- длительное применение гормональных контрацептивов;
- индивидуальные особенности иммунного ответа макроорганизма;
- вредные привычки (курение) [4].

В настоящее время изменение состава микробиоты влагалища находится в фокусе внимания исследователей, так как считается важным фактором, влияющим на заражение и персистенцию ВПЧ ВР.

МИКРОБИОТА ВЛАГАЛИЩА: ЕЕ РОЛЬ И СТРУКТУРА

Микробиота играет ключевую роль в поддержании нормальных функций организма, в том числе иммунной защиты и модуляции от заражения различными патогенами [5]. Здоровая микробиота влагалища женщины представляет собой сложную экосистему, включающую сообщество лактобацилл и условно-патогенных микроорганизмов, которые находятся в симбиотическом взаимодействии. Нарушение данных взаимодействий и таксономического разнообразия микробиоты связано с широким спектром гинекологических патологий (повышением риска заражения генитальными инфекциями, ВПЧ, развитием предраковых заболеваний и РШМ) [6, 7].

Подавляющее большинство микроорганизмов женской репродуктивной системы локализуется в нижних отделах половых путей: влагалище и шейке матки. Здоровая микробиота влагалища женщины репродуктивного возраста характеризуется доминированием бактерий семейства *Lactobacillaceae* [6, 7]. Популяция *Lactobacillus* spp. контролирует чрезмерный рост патогенных и оппортунистических микроорганизмов посредством конкуренции за питательные

вещества, приверженности к вагинальному эпителию (адгезии) и модуляции местной иммунной системы и снижению pH влагалища [8].

Защитные свойства лактобацилл реализуются по-разному: за счет антагонистической активности, способности продуцировать антимикробные метаболиты, такие как бактериоцины, лизоцим, перекись водорода (H_2O_2). Однако основным механизмом, обеспечивающим колонизационную резистентность вагинального биотопа, является способность лактобацилл к кислотообразованию — продукции молочной кислоты (L и D изомеров) [8, 9]. В структуре вагинальной микробиоты обнаруживают множество видов лактобацилл, но ведущее положение занимают пять видов: *Lactobacillus crispatus*, *L. iners*, *L. gasseri*, *L. jensenii* и *Limosilactobacillus vaginalis*, которые могут присутствовать как в монокультуре, так и в составе ассоциаций из 2–3 видов лактобацилл.

Проведенные исследования показали, что в зависимости от доминирующего вида лактобацилл можно дифференцировать микробиоту по типам. Так, методом высокопроизводительного секвенирования гена 16S рибосомной РНК (16S rRNA high-throughput sequencing, 16S-HTS) с использованием системы Community state types (CST) выделены пять типов микробных сообществ влагалища (CST I–V) [10, 11]:

- CST I: преобладание *L. crispatus*;
- CST II: преобладание *L. gasseri*;
- CST III: преобладание *L. iners*;
- CST IV: снижение количества *Lactobacillus*, преобладают анаэробные бактерии, в том числе *Gardnerella*, *Mobiluncus*, *Peptoniphilus*, *Parvimonas* и *Prevotella*; дисбиотическое состояние, соответствующее CST IV, часто приводит к симптомам бактериального вагиноза (БВ), но может протекать и бессимптомно [11];
- CST V: преобладание *L. jensenii*.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СОСТАВ МИКРОБИОТЫ ВЛАГАЛИЩА

Для поддержания баланса микробиоты большое значение имеет гормональный статус женщины. В репродуктивном возрасте для пролиферации вагинального эпителия и накопления гликогена важен эстроген. Поскольку эпителиальные клетки постоянно слущиваются и подвергаются цитолизу, гликоген освобождается, обеспечивая питательный субстрат для нормальной микрофлоры (лактобацилл) [12]. В период менопаузы уровень эстрогена уменьшается, что приводит к снижению популяции лактобацилл и увеличению численности условно-патогенных микроорганизмов, в том числе анаэробных [9]. Показано также, что применение гормональных контрацептивов положительно влияет на состав микробиоты, снижая заболеваемость и частоту рецидивов БВ [13].

Курение является одним из главных факторов риска: никотин и его метаболиты (котинин) обнаруживаются в цервикальной слизи [14], они индуцируют экспрессию онкобелка Е6 вируса в инфицированных клетках, что подавляет активность белка p53 и способствует развитию цервикальных интраэпителиальных поражений (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) [15].

¹ WHO. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem and its associated goals and targets for the period 2020–2030 World Health Organization.

Сексуальная активность и частые вагинальные спринцевания тоже связаны с повышенным риском дисбиотических нарушений, что увеличивает риск БВ [16].

Кроме того, состав микробиоты влагалища может зависеть от этнической принадлежности женщин. Так, у женщин афроамериканского и латиноамериканского происхождения чаще встречается БВ, что может быть обусловлено генетическими особенностями, такими как вариации митохондриальной ДНК [17].

К другим факторам риска дисбиотических нарушений микробиоты можно отнести гигиенические привычки, лактацию, стресс, характер питания, наличие экстрагенитальных заболеваний (сахарного диабета) и др. [9, 12].

ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ ВЛАГАЛИЩА НА МЕХАНИЗМЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Доказано, что нарушения в составе микробиоты могут воздействовать на механизмы канцерогенеза, влияя при этом на иммунный ответ макроорганизма и его способность к устранению инфекции [1, 18–21].

Согласно исследованиям Z.W. Zhou и соавт. [22] и L.Q. Wei и соавт. [5], нарушения микробного гомеостаза способны вызвать каскад иммунных реакций. Хроническое воспаление, побочный продукт таких нарушений, является известным канцерогенным фактором [22]. Патогенные бактерии могут модулировать процесс канцерогенеза путем производства специфических токсинов, например цитолетальных токсинов (cytotoxic distending toxin) и колибактина, способных повредить ДНК [23].

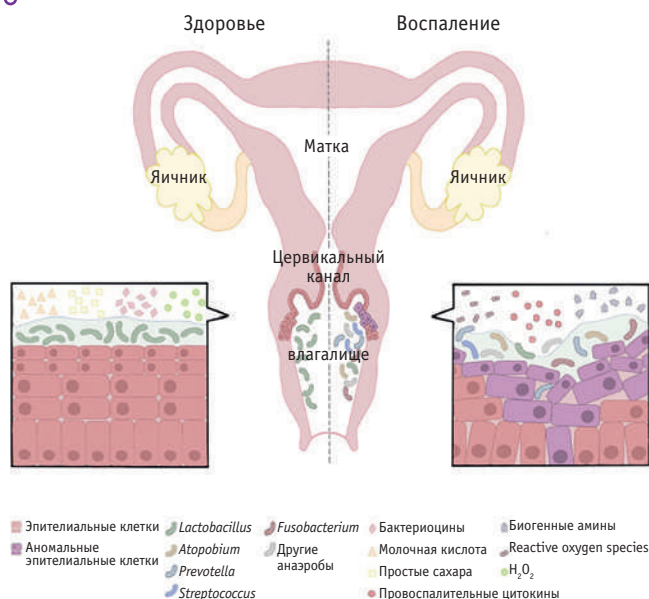
Даже при отсутствии клинической картины дисбиоз влагалища — один из главных факторов риска инфицирования ВПЧ ВР, инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), и вирусом иммунодефицита человека [24]. Дисбиоз влагалища может способствовать персистенции ВПЧ ВР, повышению экспрессии онкобелков Е6 и Е7, геномной нестабильности и активации теломеразы, что вызывает трансформацию клеток эпителия шейки матки [12]. Напротив, присутствие *Lactobacillus* spp. снижает экспрессию онкобелков ВПЧ ВР и повышает экспрессию опухолевого супрессора p21, регулируя клеточный цикл (*puc.*) [21].

На рисунке показана трансформация вагинального эпителия в норме и при дисбиотическом характере микробиоты. В норме микробиота представлена лактобациллами, при дисбиозе доминируют различные условно-патогенные бактерии, включая *Streptococcus* spp., *Prevotella* spp., *Atopobium* spp. и другие анаэробные бактерии.

Данные литературы показывают, что микробиота с дефицитом *Lactobacillus* spp. и преобладанием анаэробных бактерий (CST-IV) связана с персистенцией ВПЧ [18, 19, 21]. Так, в сравнительном исследовании с участием 95 пациенток с гистологически верифицированными плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями тяжелой степени (high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL), что соответствует CIN 2–3) и легкой степени (low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), что соответствует CIN 1, или дисплазии 1-й степени) установлено, что состав микробиоты влагалища взаимосвязан с клиническими исходами. У пациенток с преобладанием *Lactobacillus* spp. (n = 42) ВПЧ чаще спонтанно элиминировался через 12 месяцев: 70% против 42,1% в группе с дефицитом *Lactobacillus* spp. (CST-IV) (скорректированное отношение шансов — 3,56, p = 0,01) [19]. При персистенции ВПЧ (n = 45) в микробиоте увеличивалась доля анаэробных бактерий, таких как *Prevotella timonensis* и *Gardnerella vaginalis* [19].

Рис. Различия в составе микробиоты и особенности влагалищного эпителия в норме и при дисбиозе [22]

Fig. Differences in the microbiota composition and characteristics of normal and dysbiotic vaginal epithelium [22]



Другие исследования также показали, что микробиота типа CST-IV встречается чаще у пациенток с HSIL, что подтверждает метаанализ 15 проспективных исследований с участием 101 049 женщин. Данное исследование продемонстрировало, что дисбиоз влагалища является независимым фактором риска инфицирования ВПЧ, снижения его элиминации и последующего развития тяжелой дисплазии и РШМ [18].

Наличие *Atopobium* spp. в вагинальной микробиоте ассоциируется с длительной персистенцией ВПЧ в отличие от *L. gasseri* [25].

Но не все виды *Lactobacillus* spp. защищают от дисплазии и РШМ. Доминирование *L. iners* в вагинальной микробиоте связано с повышенным риском инфицирования ВПЧ и развития РШМ, в то время как *L. crispatus* оказывает защитное действие [20]. *L. crispatus*, *L. gasseri* и *L. jensenii* способны продуцировать молочную кислоту и H_2O_2 , которые подавляют рост других бактерий и вирусов [26]. В свою очередь, *L. iners* производит только молочную кислоту и не может производить H_2O_2 [9, 27] (табл. 1). Более того, *L. iners* выделяет порообразующий цитотоксин инеролизин, он, как и цитотоксин вагинолизин, вырабатываемый *Gardnerella* spp., способствует внедрению патогенов в эпителий влагалища через образование пор [27].

Механизмы, через которые микробиота влияет на риск развития дисплазии и РШМ, включают снижение защиты клеточного барьера эпителия и модуляцию местного иммунного ответа [1, 21, 28]. Исследования показали, что дефицит *Lactobacillus* spp. и преобладание *G. vaginalis* в микробиоте способствуют инфицированию и персистенции ВПЧ, провоцируя воспаление и повреждение эпителия шейки матки [1]. Нарушение баланса *Lactobacillus* spp. в микробиоте уменьшает обмен аминокислот и гликогена, ускоряет метаболизм гликохенодезоксиколата и карнитина, увеличивает продукцию липидов, что приводит к повышению pH влагалища и стимуляции цитокин-индуцированного воспаления в слизистой оболочке [1, 28].

Таблица 1. Свойства различных видов лактобацилл и их влияние на микробиоту и инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ)

Table 1. Properties of various lactobacillus spp and their impact on the microbiota and human papilloma virus infection

Вид лактобациллы	Продукты метаболизма	Влияние на микробиоту
<i>Lactobacillus crispatus</i>	Молочная кислота, H ₂ O ₂	Защитное действие, подавление бактерий и вирусов
<i>Lactobacillus gasseri</i>	Молочная кислота, H ₂ O ₂	Подавление роста патогенных микроорганизмов
<i>Lactobacillus iners</i>	Молочная кислота	Повышенный риск инфицирования ВПЧ

Микробиота влагалища у женщин с ВПЧ-инфекцией, дисплазией и РШМ была тщательно изучена в ряде научных работ. В одном из таких исследований, проведенном А. Mitra и соавт., обследованы 169 женщин, и выявлено, что повышение бактериального разнообразия в микробиоте ассоциируется с уменьшением количества *Lactobacillus* spp., которое коррелировало с увеличением тяжести заболевания [29]. Вариант микробиоты CST IV обнаружен у 40% женщин с РШМ, в то время как среди женщин с нормальной цитологией (negative for intraepithelial lesion or malignancy) этот тип встречался только у 10%. Кроме того, дефицит *L. jensenii* ассоциировался с более тяжелыми проявлениями плоскоклеточных изменений [29].

Работа W. Kwasniewski и соавт. показала, что у женщин с LSIL/ВПЧ+ (n = 95) и HSIL/ВПЧ+ (n = 85) микробиота также претерпевает изменения. В контрольной группе выявлено преобладание *L. crispatus*, *L. iners* и *L. taiwanensis*, отсутствие *G. vaginalis* и *L. acidophilus*. В группе LSIL чаще встречались *L. acidophilus* и *L. iners*, а в группе HSIL наблюдалось значительное преобладание *G. vaginalis* и *L. acidophilus*, при этом распространенность других видов *Lactobacillus* spp. была ниже, чем в контрольной группе. Эти данные свидетельствуют, что микробиота, в которой преобладает *G. vaginalis* и существует дефицит *L. crispatus*, *L. iners* и *L. taiwanensis*, может способствовать персистенции ВПЧ и развитию CIN и РШМ [30].

M. Di Paola и соавт. также проводили исследование микробиоты у ВПЧ-положительных женщин [31]. В их исследовании микробиота была классифицирована на два типа сообществ: CST IV-BV и CST IV-AV. CST IV-BV состоял преимущественно из анаэробных бактерий, таких как *Gardnerella*, *Prevotella* и *Sneathia*, и включал малое количество *Lactobacillus* spp., а CST IV-AV, напротив, состоял из аэробных, факультативно-анаэробных и облигатно-анаэробных бактерий, в том числе *Pseudomonas*, *Streptococcus* и *Bifidobacterium*. У жен-

щин с персистенцией ВПЧ микробиота чаще всего была представлена CST IV-BV, когда преобладают строгие анаэробы и *Gardnerella*, в то время как при CST IV-AV чаще происходит элиминация ВПЧ. В контрольной группе преобладали *Lactobacillus* spp., что указывает на их защитную роль [32].

Результаты исследований подтверждают, что дефицит *Lactobacillus* spp. и преобладание анаэробных бактерий в микробиоте являются факторами риска персистенции ВПЧ-инфекции, развития CIN и РШМ [31] (табл. 2).

Кроме того, в микробиоте у пациенток с дисплазией и РШМ обнаружены микроорганизмы, ассоциированные с БВ, — *Gardnerella*, *Megasphaera*, *Prevotella*, *Peptostreptococcus*, *Streptococcus*, *Sneathia sanguinegens* и *Atopobium*, они значительно чаще присутствовали у ВПЧ-положительных пациенток [33].

Долгое время считалось, что полость матки стерильна. Позже было доказано наличие микробиоты матки путем секвенирования гена 16S рибосомной РНК [34].

Микробиота верхних половых путей отличается от вагинальной микробиоты.

Так, в исследовании A.D. Winters и соавт. проведен анализ микробиоты матки у женщин после гистерэктомии. Результаты показали, что в ней преобладали бактерии родов *Acinetobacter*, *Pseudomonas* и *Cloacibacterium*, а *Lactobacillus* spp. встречались крайне редко [35].

Нарушение синтеза и метаболизма эстрогенов связано с развитием рака матки и яичников. Теория о связи метаболизма эстрогенов с микробиомом кишечника и влагалища или эстроболом основывается на исследованиях, которые показывают, что микробиота кишечника может влиять на системные уровни эстрогенов [36]. Микроорганизмы метаболизируют эстрогены, повышая активность β-глюкуронидазы, что способствует деконъюгации метаболизируемых в печени эстрогенов. Это повышает уровни свободных эстрогенов, приводя к дисбалансу биологических

Таблица 2. Состав микробиоты влагалища у ВПЧ-положительных женщин и ее связь с развитием дисплазии и рака шейки матки (РШМ)

Table 2. Vaginal microbiota composition in HPV positive women and its association with cervical dysplasia and cancer

Группа микробиоты	Преобладающие микроорганизмы	Характеристика микробиоты	Связь с ВПЧ и другими заболеваниями
CST IV-BV	<i>Gardnerella</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Sneathia</i>	Преобладание анаэробных бактерий, низкое содержание <i>Lactobacillus</i> spp.	Часто встречается у женщин с персистенцией ВПЧ, повышает риск cervical intraepithelial neoplasia и РШМ
CST IV-AV	<i>Pseudomonas</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Bifidobacterium</i>	Микробиота включает аэробные, факультативно-анаэробные и облигатно-анаэробные бактерии	Связана с более высокой частотой элиминации ВПЧ, более низким риском cervical intraepithelial neoplasia
Контрольная группа	<i>Lactobacillus</i> spp.	Преобладание нормофлоры	Указывает на защитную роль <i>Lactobacillus</i> spp.

процессов, которые могут оказывать влияние на женский репродуктивный тракт [36].

Микробная колонизация и воспаление способны вызвать хронический эндометрит, увеличить риск гиперпролиферативных процессов эндометрия и рака. В ряде исследований проанализирована связь воспалительных заболеваний органов малого таза с канцерогенезом матки [37, 38]. Так, в работе M.R. Walther-António и соавт. выявлено, что состояние микробиоты верхних и нижних отделов половых путей у женщин, перенесших гистерэктомию ($n = 31$), коррелировало с наличием доброкачественной или злокачественной патологии. Особенно это касалось различий в составе микробиоты матки и шейки матки между пациентками с раком матки и гиперплазией эндометрия и женщинами с доброкачественными состояниями [39]. У женщин с доброкачественными заболеваниями преобладали виды родов *Staphylococcus*, *Blautia* и *Parabacteroides*, в то время как у пациенток с раком матки — *Bacteroides* и *Faecalibacterium*. Установлено также, что наличие *Atopobium vaginae* и *Porphyromonas* spp. ассоциировалось с раком матки, особенно при pH влагалища выше 4,5 [39].

В другом исследовании, проведенном D.M. Walsh и соавт., показано, что микробиота женщин с раком матки ($n = 165$) отличается от микробиоты женщин с доброкачественными заболеваниями. Найдены микроорганизмы девяти таксономических групп, которые отсутствовали у женщин с доброкачественными заболеваниями. Наличие в микробиоте *Porphyromonas somerae* имеет высокую прогностическую ценность (86%) в отношении развития рака матки, особенно при учете длительности менопаузы и ожирения [40].

Изменчивость в индивидуальной микробиоте в сочетании с многофакторным характером рака яичников создает проблемы в установлении четких причинно-следственных связей. Динамическое взаимодействие между генетикой, факторами образа жизни и микробными влияниями требует дальнейших исследований для лучшего понимания этих взаимоотношений.

В исследовании S. Banerjee и соавт. выявлены значительные различия в микробном составе между тканями при раке яичников ($n = 99$), непораженными ($n = 20$) и здоровыми тканями ($n = 20$). В частности, в тканях яичников, пораженных раком, обнаружены онкогенные вирусы и бактерии, такие как *Brucella* (76%), *Mycoplasma* (74%) и *Chlamydia* (60%) [41]. Подобные данные получены и в исследовании B. Zhou и соавт., которые выявили изменения в микробиоте тканей при раке яичников, в том числе повышение соотношения бактерий групп *Proteobacteria* / *Firmicutes* по сравнению с таковым в контрольной группе. В тканях при раке яичников наблюдалось возрастание уровня колонизации бактериями рода *Acinetobacter* и дефицит *Lactococcus* spp. [42].

Кроме того, установлено, что различается микробный состав брюшины у женщин с раком яичников и с доброкачественными заболеваниями. В исследовании R. Miao и соавт., проводивших анализ перитонеальной жидкости у пациенток с новообразованиями яичников, найдено большее бактериальное разнообразие при доброкачественных заболеваниях, чем при раке яичников. Идентифицированы 18 таксонов микроорганизмов, ассоциированных со злокачественными новообразованиями, в том числе бактерии кишечного происхождения, относящиеся к семейству *Rikenellaceae*, участвующие в метаболизме эстрогенов, и к роду *Akkermansia*, которые играют важную роль в защите от воспалений [43].

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИКОВ В ВОССТАНОВЛЕНИИ МИКРОБИОТЫ ВЛАГАЛИЩА

Здоровая и сбалансированная микробиота поддерживается прежде всего благодаря приему пребиотиков и пробиотиков [44].

Пробиотики представляют собой живые микроорганизмы, при введении в адекватных количествах они могут оказывать благоприятное влияние на здоровье, что подтверждается данными ВОЗ [45]. Наибольшее внимание уделяется видам бактерий, относящимся к родам *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Streptococcus*, которые способны воздействовать на микробиом хозяина, улучшая иммунный и противовоспалительный ответ [46].

Пробиотики, содержащие *Lactobacillus*, успешно используются в комплексной терапии урогенитальных инфекций для восстановления микробиоты влагалища. Механизм их действия заключается в изменении pH влагалища, предотвращении бактериальной адгезии патогенных микроорганизмов, что способствует восстановлению нормальной микробиоты. Они не вызывают побочные эффекты и служат эффективным дополнением к лечению БВ и ИППП [47].

Некоторые исследования продемонстрировали положительное влияние пробиотиков на элиминацию ВПЧ у женщин с его персистенцией. В исследовании V. Verhoeven и соавт., в котором пациентки принимали пробиотик с *L. paracasei* Shirota, зафиксирована более частая элиминация ВПЧ в основной группе через 3 и 6 месяцев, чем в контрольной группе. Через 3 месяца частота элиминации вируса составила 25% в основной группе против 7,7% в контрольной, а через 6 месяцев — 29,2 против 19,2%. Цитологическая картина чаще улучшалась в группе принимавших пробиотик [48].

В исследовании E. Palma и соавт. установлено, что у пациенток с аномальными результатами цитологии и ВПЧ-позитивным статусом, использовавших вагинальные капсулы с *L. rhamnosus* BMX 54, улучшение цитологических показателей отмечалось в 2 раза чаще, чем в контрольной группе, а частота элиминации ВПЧ составила 31,2 против 11,6% [32].

Таким образом, пробиотики играют ключевую роль в восстановлении нормальной микробиоты влагалища и профилактике инфекций, включая ВПЧ. В сочетании с терапией, направленной на восстановление микробиоты и поддержание здоровья влагалища, они могут значительно снизить риск воспалений и инфекций, повышая качество жизни женщин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микробиота влагалища является ключевым фактором в репродуктивном здоровье женщины и оказывает влияние на развитие различных гинекологических заболеваний. Доминирование *Lactobacillus* spp., особенно таких видов, как *L. crispatus* и *L. gasseri*, обеспечивает защиту эпителиального барьера, подавляет рост патогенных микроорганизмов и снижает риск персистенции ВПЧ. Напротив, дисбиоз влагалища, характеризующийся дефицитом *Lactobacillus* spp. и преобладанием *G. vaginalis* и строгих анаэробов, таких как *Prevotella* spp. и *A. vaginae*, ассоциируется с повышенным риском развития воспалительных процессов, заражением и персистенцией ВПЧ, неопластической трансформацией эпителия шейки матки и канцерогенезом.

На основе полученных данных можно утверждать, что коррекция состава микробиоты влагалища посредством пробиотических препаратов представляет собой перспективное

направление в профилактике и лечении гинекологических заболеваний. Будущие исследования должны быть направлены на дальнейшее изучение механизмов взаимодействия микробиоты и иммунной системы, а также персонализи-

рованных терапевтических подходов, основанных на уникальном профиле микробиоты человека, с целью снижения рисков гинекологических заболеваний и улучшения репродуктивного здоровья.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Назарова Н.М. — разработка концепции, перевод статей, обработка и анализ материалов, написание текста; Акопян А.С. — сбор публикаций, обработка и анализ материалов, написание текста, перевод статей; Девяткина А.Р. — сбор публикаций, написание текста, перевод статей; Муравьева В.В. — анализ материалов, написание и редактирование текста; Павлович С.В. — перевод статей, написание и редактирование текста; Припутневич Т.В. — разработка концепции, написание и редактирование текста, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Nazarova, N.M. — conception of the work, article translation, analysis, interpretation of data for the work, drafting the work; Akopyan, A.S. — assortment of the publications, analysis, interpretation of data for the work, drafting the work, article translation; Devyatkina, A.R. — assortment of the publications, drafting the work, article translation; Muravyova, V.V. — analysis, interpretation of data for the work, drafting and editing the work; Pavlovich, S.V. — article translation, drafting and editing the work; Priputnevich, T.V. — conception of the work, drafting and editing the work, approval of the version to be published.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Работа выполнена в рамках государственного задания по теме: «Разработка тест-системы для ранней и малоинвазивной диагностики предраковых и онкологических заболеваний аногенитальной области, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией, у женщин различного возраста методом жидкостной биопсии» № 12503063216-9.

The study was carried out within the framework of state assignment on: "Development of a test system for early and minimally invasive diagnostics of HPV-associated precancerous and oncological diseases of the anogenital area in women of different ages using liquid biopsy" No. 12503063216-9.

Об авторах / About the authors

Назарова Нисо Мирзоевна / Nazarova, N.M. — д. м. н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 4475-7283. <http://orcid.org/0000-0001-9499-7654>. E-mail: n_nazarova@oparina4.ru

Акопян Аида Саркисовна / Akopyan, A.S. — врач акушер-гинеколог клиники «АВС-медицина». <http://orcid.org/0009-0006-7277-5202>. E-mail: aida.doctor@mail.ru

Девяткина Анастасия Романовна / Devyatkina, A.R. — ординатор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 2732-6901. <http://orcid.org/0009-0006-1742-7555>. E-mail: grinasta26@mail.ru

Муравьева Вера Васильевна / Muravyova, V.V. — к. б. н., старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 5831-3030. <http://orcid.org/0000-0003-0383-0731>. E-mail: v_muravieva@oparina4.ru

Павлович Станислав Владиславович / Pavlovich, S.V. — профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 2465-1317. <http://orcid.org/0000-0002-1313-7079>. E-mail: s_pavlovich@oparina4.ru

Припутневич Татьяна Валерьевна / Priputnevich, T.V. — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, директор Института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; профессор кафедры микробиологии и вирусологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; профессор кафедры медицинской микробиологии имени академика З.В. Ермольевой ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 8383-7023. <http://orcid.org/0000-0002-4126-9730>. E-mail: t_priputnevich@oparina4.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Audirac-Chalifour A., Torres-Poveda K., Bahena-Román M., Téllez-Sosa J. et al. Cervical microbiome and cytokine profile at various stages of cervical cancer: a pilot study. *PloS One*. 2016;11(4):e0153274. DOI: 10.1371/journal.pone.0153274
- Jiang H., Li L., Bao Y., Cao X. et al. Microbiota in tumors: new factor influencing cancer development. *Cancer Gene Ther*. 2024;31(12): 1773–85. DOI: 10.1038/s41417-024-00833-0
- Soheili M., Keyvani H., Soheili M., Nasser S. Human papilloma virus: a review study of epidemiology, carcinogenesis, diagnostic methods, and treatment of all HPV-related cancers. *Med. J. Islam Repub. Iran*. 2021;35:65. DOI: 10.47176/mjiri.35.65
- Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol. Oncol*. 2008;110(3 suppl.2):S4–7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.07.045
- Wei L.Q., Cheong I.H., Yang G.H., Li X.G. et al. The application of high-throughput technologies for the study of microbiome and cancer. *Front. Genet*. 2021;12:699793. DOI: 10.3389/fgene.2021.699793
- Komesu Y.M., Dinwiddie D.L., Richter H.E., Lukacz E.S. et al. Defining the relationship between vaginal and urinary microbiomes. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2020;222(2):154.e1–10. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.08.011
- Chen C., Song X., Wei W., Zhong H. et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat. Commun*. 2017;8(1):875. DOI: 10.1038/s41467-017-00901-0
- Chee W.J.Y., Chew S.Y., Than L.T.L. Vaginal microbiota and the potential of *Lactobacillus* derivatives in maintaining vaginal health. *Microb. Cell Fact*. 2020;19(1):203. DOI: 10.1186/s12934-020-01464-4
- Amabebe E., Anumba D.O. The vaginal microenvironment: the physiologic role of *Lactobacilli*. *Front Med. (Lausanne)*. 2018;5:181. DOI: 10.3389/fmed.2018.00181
- Ravel J., Gajer P., Abdo Z., Schneider G.M. et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011;108 suppl.1(suppl.1):4680–7. DOI: 10.1073/pnas.1002611107
- Fettweis J.M., Brooks J.P., Serrano M.G., Sheth N.U. et al. Differences in vaginal microbiome in African American women versus women of European ancestry. *Microbiology*. 2014;160(Pt10):2272–82. DOI: 10.1099/mic.0.081034-0
- Mitra A., MacIntyre D.A., Marchesi J.R., Lee Y.S. et al. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome*. 2016;4(1):58. DOI: 10.1186/s40168-016-0203-0
- Vodstrcil L.A., Hocking J.S., Law M., Walker S. et al. Hormonal contraception is associated with a reduced risk of bacterial

- vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(9):e73055. DOI: 10.1371/journal.pone.0073055
14. Prokopczyk B., Cox J.E., Hoffmann D., Waggoner S.E. Identification of tobacco-specific carcinogen in the cervical mucus of smokers and nonsmokers. *J. Natl. Cancer. Inst.* 1997;89(12):868–73. DOI: 10.1093/jnci/89.12.868
15. Wei L., Griego A.M., Chu M., Ozbun M.A. Tobacco exposure results in increased E6 and E7 oncogene expression, DNA damage and mutation rates in cells maintaining episomal human papillomavirus 16 genomes. *Carcinogenesis*. 2014;35(10):2373–81. DOI: 10.1093/carcin/bgu156
16. Jespers V., van de Wijgert J., Cools P., Verhelst R. et al. The significance of *Lactobacillus crispatus* and *L. vaginalis* 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. DOI: 10.1186/s12879-015-0825-z
17. Zhou X., Brown C.J., Abdo Z., Davis C.C. et al. Differences in the composition of vaginal microbial communities found in healthy Caucasian and black women. *ISME J.* 2007;1(2):121–33. DOI: 10.1038/ismej.2007.12
18. Brusselsaers 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. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.12.011
19. Mitra A., MacIntyre D.A., Ntrisots G., Smith A. et al. The vaginal microbiota associates with the regression of untreated cervical intraepithelial neoplasia 2 lesions. *Nat. Commun.* 2020;11(1):1999. DOI: 10.1038/s41467-020-15856-y
20. So K.A., Yang E.J., Kim N.R., Hong S.R. et al. Changes of vaginal microbiota during cervical carcinogenesis in women with human papillomavirus infection. *PLoS One*. 2020;15(9):e0238705. DOI: 10.1371/journal.pone.0238705
21. Łaniewski P., Cui H., Roe D.J., Barnes D. et al. Features of the cervicovaginal microenvironment drive cancer biomarker signatures in patients across cervical carcinogenesis. *Sci. Rep.* 2019;9(1):7333 DOI: 10.1038/s41598-019-43849-5
22. Zhou Z.W., Long H.Z., Cheng Y., Luo H.Y. et al. From microbiome to inflammation: the key drivers of cervical cancer. *Front. Microbiol.* 2021;12:767931. DOI: 10.3389/fmicb.2021.767931
23. Нгуен Тхи Нга, Вафин Р.Р., Ржанова И.В., Колпаков А.И. и др. Молекулярно-генетический анализ микроорганизмов с внутри-эпителиальной инвазией, выделенных от больных колоректальным раком. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2016;34(1):13–18. Nguyen N.T., Vafin R.R., Rzhanova I.V., Kolpakov A.I. et al. Molecular-genetic analysis of microorganisms with intraepithelial invasion isolated from patients with colorectal cancer. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2016;34(1):13–18. (in Russian). DOI: 10.18821/0208-0613-2016-34-1-13-18
24. Van de Wijgert J.H.H.M., Jespers V. The global health impact of vaginal dysbiosis. *Res. Microbiol.* 2017;168(9–10):859–64. DOI: 10.1016/j.resmic.2017.02.003
25. Brotman R.M., Shardell M.D., Gajer P., Tracy J.K. et al. Interplay between the temporal dynamics of the vaginal microbiota and human papillomavirus detection. *J. Infect. Dis.* 2014;210(11):1723–33. DOI: 10.1093/infdis/jiu330
26. Tachedjian G., Aldunate M., Bradshaw C.S., Cone R.A. The role of lactic acid production by probiotic *Lactobacillus* species in vaginal health. *Res. Microbiol.* 2017;168(9–10):782–92. DOI: 10.1016/j.resmic.2017.04.001
27. Petrova M.I., Reid G., Vanechoutte M., Lebeer S. *Lactobacillus iners*: friend or foe? *Trends Microbiol.* 2017;25(3):182–91. DOI: 10.1016/j.tim.2016.11.007
28. İlhan Z.E., Łaniewski P., Thomas N., Roe D.J. et al. Deciphering the complex interplay between microbiota, HPV, inflammation and cancer through cervicovaginal metabolic profiling. *EBioMedicine*. 2019;44:675–90. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.04.028
29. Mitra A., MacIntyre D.A., Lee Y.S., Smith A. et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci. Rep.* 2015;5:16865. DOI: 10.1038/srep16865
30. Kwasniewski W., Wolun-Cholewa M., Kotarski J., Warchol W. et al. Microbiota dysbiosis is associated with HPV-induced cervical carcinogenesis. *Oncol. Lett.* 2018;16(6):7035–47. DOI: 10.3892/ol.2018.9509
31. Di Paola M., Sani C., Clemente A.M., Iossa A. et al. Characterization of cervico-vaginal microbiota in women developing persistent high-risk human papillomavirus infection. *Sci. Rep.* 2017;7(1):10200. DOI: 10.1038/s41598-017-09842-6
32. Palma E., Recine N., Domenici L., Giorgini M. et al. Long-term *Lactobacillus rhamnosus* BMX 54 application to restore a balanced vaginal ecosystem: a promising solution against HPV-infection. *BMC Infect. Dis.* 2018;18(1):13. DOI: 10.1186/s12879-017-2938-z
33. Łaniewski P., İlhan Z.E., Herbst-Kralovetz M.M. The microbiome and gynaecological cancer development, prevention and therapy. *Nat. Rev. Urol.* 2020;17(4):232–50. DOI: 10.1038/s41585-020-0286-z
34. Moreno I., Codoñer F.M., Vilella F., Valbuena D. et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016;215(6):684–703. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.09.075
35. Winters A.D., Romero R., Gervasi M.T., Gomez-Lopez N. et al. Does the endometrial cavity have a molecular microbial signature? *Sci. Rep.* 2019;9(1):9905. DOI: 10.1038/s41598-019-46173-0
36. Baker J.M., Al-Nakkash L., Herbst-Kralovetz M.M. Estrogen-gut microbiome axis: physiological and clinical implications. *Maturitas*. 2017;103:45–53. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.06.025
37. Cicinelli E., De Ziegler D., Nicoletti R., Colafoglio G. et al. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil. Steril.* 2008;89(3):677–84. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.03.074
38. Dossus L., Rinaldi S., Becker S., Lukanova A. et al. Obesity, inflammatory markers, and endometrial cancer risk: a prospective case-control study. *Endocr. Relat. Cancer*. 2010;17(4):1007–19. DOI: 10.1677/ERC-10-0053
39. Walther-António M.R., Chen J., Multinu F., Hokenstad A. et al. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer. *Genome Med.* 2016;8(1):122. DOI: 10.1186/s13073-016-0368-y
40. Walsh D.M., Hokenstad A.N., Chen J., Sung J. et al. Postmenopause as a key factor in the composition of the Endometrial Cancer Microbiome (ECbiome). *Sci. Rep.* 2019;9(1):19213. DOI: 10.1038/s41598-019-55720-8
41. Banerjee S., Tian T., Wei Z., Shih N. et al. The ovarian cancer oncobiome. *Oncotarget*. 2017;8(22):36225–45. DOI: 10.18632/oncotarget.16717
42. Zhou B., Sun C., Huang J., Xia M. et al. The biodiversity composition of microbiome in ovarian carcinoma patients. *Sci. Rep.* 2019;9(1):1691 DOI: 10.1038/s41598-018-38031-2
43. Miao R., Badger T.C., Groesch K., Diaz-Sylvester P.L. et al. Assessment of peritoneal microbial features and tumor marker levels as potential diagnostic tools for ovarian cancer. *PLoS One*. 2020;15(1):e0227707. DOI: 10.1371/journal.pone.0227707
44. Campaniello D., Corbo M.R., Sinigaglia M., Speranza B. et al. How diet and physical activity modulate gut microbiota: evidence, and perspectives. *Nutrients*. 2022;14(12):2456. DOI: 10.3390/nu14122456
45. Ebner S., Smug L.N., Kneifel W., Salminen S.J. et al. Probiotics in dietary guidelines and clinical recommendations outside the European Union. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(43):16095–100. DOI: 10.3748/wjg.v20.i43.16095
46. Li Y., Yu T., Yan H., Li D. et al. Vaginal microbiota and HPV infection: novel mechanistic insights and therapeutic strategies. *Infect. Drug Resist.* 2020;13:1213–20. DOI: 10.2147/IDR.S210615
47. Reid G. Has knowledge of the vaginal micro- biome altered approaches to health and disease? *F1000 Res.* 2018;7:460. DOI: 10.12688/f1000research.13706.1
48. Verhoeven V., Renard N., Makar A., Van Royen P. et al. Probiotics enhance the clearance of human papillomavirus-related cervical lesions: a prospective controlled pilot study. *Eur. J. Cancer Prev.* 2013;22(1):46–51. DOI: 10.1097/CEJ.0b013e328355ed23 

Поступила / Received: 03.02.2025

Принята к публикации / Accepted: 05.03.2025