

## РОЛЬ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, В ОНКОГЕНЕЗЕ ШЕЙКИ МАТКИ

Тазиева Л.В.<sup>1</sup>, Абдрахманов А.Р.<sup>1,2</sup>, Ибрагимова З.Р.<sup>1</sup>, Абдрахманов Р.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, e-mail: dr.abdrakhmanov.azat@yandex.ru;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, e-mail: dr.abdrakhmanov.azat@yandex.ru

Целью данного обзора являлся анализ новейших исследований, которые касаются проблемы влияния инфекций, передающихся половым путем, на развитие рака шейки матки. Анализу подверглись научные статьи баз данных Web of Science, Scopus, PubMed, Google Scholar, Российского индекса научного цитирования, из которых 41 источник был указан в списке литературы, за период с 2008 по 2023 годы. Было установлено, что цервикальная интраэпителиальная неоплазия средней и тяжелой степени (II–III степени) может быть предшественником рака шейки матки в течение многих лет, а иногда и нескольких десятилетий. На сегодняшний день доказано, что рак шейки матки является серьезной проблемой здравоохранения во всем мире и его распространение только увеличивается. В статье представлены результаты исследований, которые показывают, что условно-патогенные микроорганизмы влагалища и цервикального канала являются ключевыми факторами развития рака шейки матки. В гинекологической практике бактериальный вагиноз является серьезной проблемой, которая оказывает влияние на частоту возникновения рака шейки матки. В ходе исследования литературы, посвященной условно-патогенным микроорганизмам в цервикальном канале и влагалище, было установлено, что бактериальный вагиноз является одним из наиболее вероятных факторов развития дисплазии шейки матки. Это подчеркивает важность более тщательного мониторинга и раннего выявления бактериального вагиноза у женщин для предотвращения возникновения серьезных заболеваний и поддержания их благополучия. По результатам исследований стало ясно, что важно провести детальный анализ микрофлоры влагалища с использованием метода секвенирования нового поколения.

Ключевые слова: инфекции, передаваемые половым путем, условно-патогенные микроорганизмы, интраэпителиальная неоплазия, шейка матки, рак шейки матки, микробиом.

## THE ROLE OF SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS IN CERVICAL ONCOGENESIS

Tazieva L.V.<sup>1</sup>, Abdrakhmanov A.R.<sup>1,2</sup>, Ibragimova Z.R.<sup>1</sup>, Abdrakhmanov R.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, email: dr.abdrakhmanov.azat@yandex.ru;

<sup>2</sup>Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, email: dr.abdrakhmanov.azat@yandex.ru

The aim of this review was to analyze the latest studies that address the problem of the impact of sexually transmitted infections on the development of cervical cancer. Scientific articles from the Web of Science, Scopus, PubMed, Google Scholar, Russian Science Citation Index databases were analyzed, of which 41 sources were listed in the reference list, for the period from 2008 to 2023. It was found that cervical intraepithelial neoplasia of moderate and severe degree (II-III degree) can be a precursor to cervical cancer for many years, and sometimes for several decades. To date, it has been proven that cervical cancer is a serious health problem worldwide, and its prevalence is only increasing. The article presents the results of studies showing that opportunistic microorganisms of the vagina and cervical canal are key factors in the development of cervical cancer. In gynecological practice, bacterial vaginosis is a serious problem that affects the incidence of cervical cancer. Conclusion: In the course of a study of the literature on opportunistic microorganisms in the cervical canal and vagina, it was found that bacterial vaginosis is one of the most likely factors in the development of cervical dysplasia. This emphasizes the importance of more careful monitoring and early detection of bacterial vaginosis in women to prevent serious diseases and maintain their well-being. The results of the studies showed that it is important to conduct a detailed analysis of the vaginal microflora using the next-generation sequencing method.

Keywords: sexually transmitted infections, opportunistic microorganisms, intraepithelial neoplasia, cervix, cervical cancer, microbiome.

Рак шейки матки (РШМ) — злокачественная опухоль из эпителиальных клеток, поражающая влагалищную часть шейки матки или шейный канал в виде экзо- или эндофитного образования [1, с. 235].

По подсчетам GLOBOCAN 2020, в целом по всему миру было обнаружено более 600 000 новых случаев рака шейки матки и свыше 50% из них — с летальным исходом [2].

Множество исследований доказали, что более 16% случаев развития опухолей связаны с инфекционными агентами. Микробные сообщества, населяющие организм человека, известны как «микробиоты». На сегодняшний день все еще обсуждается роль микробиоты в патогенезе опухолевого процесса, включая их проканцерогенные и антиканцерогенные эффекты, а также потенциальное терапевтическое использование микроорганизмов в развитии рака [2]. Помимо того что условно-патогенные микроорганизмы обнаруживаются в различных отделах человеческого организма, они также способны влиять на обменные процессы человека. Способность длительно персистировать в организме хозяина, избегать его иммунного ответа достигается путем подавления врожденной иммунной защиты. Однако примечательно, что возможность обнаружения микробиоты в организме человека посредством использования современных молекулярно-генетических методов идентификации микроорганизмов была подтверждена даже в тех органах и системах, которые ранее считались стерильными [3, 4].

Существует множество различных методов идентификации микроорганизмов, включающих использование гипервариабельной области маркерного гена 16S рРНК у прокариот, областей ITS в микроскопических грибах, в том числе технологий, позволяющих проводить секвенирование нуклеиновых кислот нового поколения (СНП) и секвенировать нанопоры «третьего поколения», которые имеют возможность считывать длинные фрагменты ДНК или РНК [2]. Применение технологии СНП расширилось за последние десятилетия, значительно улучшив надежность, химию секвенирования, конвейерный анализ и интерпретацию данных [5].

**Цель данного обзора** — установить роль инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), в формировании онкологических заболеваний шейки матки.

**Материалы и методы исследования.** За период с 2008 по 2023 годы были проанализированы литературные источники научных баз данных Web of Science, Scopus, Pubmed, Google Scholar, Российского индекса научного цитирования, из которых 41 источник был включен в список литературы. Руководствовались современными методами проведения систематических обзоров [6]. На основе этого анализа были сделаны выводы о развитии диспластических процессов в шейке матки под влиянием инфекций, передаваемых половым путем.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Среди всех гинекологических заболеваний заболевания шейки матки составляют до 22% и встречаются у женщин в любом возрасте. Они требуют своевременного обращения к врачу для выявления причин возникновения и адекватного лечения [2]. Есть доказательства того, что в странах с низким и средним уровнем доходов наблюдается высокий уровень заболеваемости и смертности от рака шейки матки. Несмотря на это, в развитых странах РШМ по-прежнему является серьезной проблемой. Он занимает третье место из всех онкогинекологических заболеваний у женщин, что является достаточно высоким показателем [7].

Исследования, проведенные Всемирной организацией здравоохранения, показали, что в 2022 году около 500 тысяч женщин во всем мире имели диагноз «рак шейки матки», из них около 342 тысяч человек погибли от этого заболевания. По данным Ассоциации онкологов России, в период с 2018 по 2022 годы было выявлено 80 515 случаев рака шейки матки (в 2018 г. – 17 505; в 2019 г. – 17 221; в 2020 г. – 15 172; в 2021 г. – 15 010; в 2022 г. – 15 607) [8, с. 22]. Прогностически важным считается, что онкологические заболевания данной локализации имеют тенденцию к неуклонному росту. Особенно это относится к молодым пациентам, которые находятся в репродуктивном возрасте. При отсутствии необходимых мероприятий, направленных на борьбу с раком шейки матки, количество новых случаев заболевания может увеличиваться ежегодно и к 2030 году составит до 700 000, а количество смертей – до 400 000. В 2022 году в Республике Татарстан злокачественные новообразования шейки матки были выявлены у 516 человек, из них морфологически диагноз был подтвержден у 99,0% пациенток [8, с. 23].

Микробиота влагалища представляет собой уникальное сообщество микроорганизмов, населяющих его пространство. Каждая женщина имеет свою уникальную микробиоту, которая включает различные виды бактерий, грибов и вирусов. Большинство микроорганизмов, попадающих на слизистую оболочку влагалища, являются транзиторными, при этом эндогенную (или нормальную) микрофлору образуют только комменсальные микроорганизмы, способные прикрепляться к эпителиальным клеткам и осуществлять нормальную жизнедеятельность. Тесное взаимодействие микроорганизмов между собой, а также с организмом хозяйки создает уникальную экосистему влагалища, что способствует сохранению репродуктивного здоровья организма женщины. Баланс микрофлоры является важным компонентом вагинальной среды для женщин в репродуктивном возрасте. Лактобациллы, которые присутствуют во влагалище, способствуют поддержанию этого баланса [9, 10].

Условно-патогенные микроорганизмы, которые обычно не вызывают заболевания, содержатся в транзиторной микрофлоре. Они колонизируют влагалище в ограниченных

количествах, поскольку конкурируют с другими бактериями [10]. Дисбаланс между лактобактериями и условно-патогенными микроорганизмами под влиянием внутренних и внешних факторов может привести к нарушению микрофлоры и возникновению инфекции [11].

До недавнего времени считалось, что влагалище населяет только один вид лактобацилл – *Lactobacillus (L) acidophilus* [12]. При изучении микрофлоры влагалища 396 женщин разной национальности выявлено 5 основных групп микробных сообществ (I, II, III, IV и V типы) [13]. I, II, III и V типы характеризуются низким микробным разнообразием, в котором преимущественно доминируют *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners*, и *L. Jensenii*. IV же группа формируется за счет уменьшения количества лактобацилл и появления большого разнообразия бактерий, связанных с бактериальным вагинозом. Наиболее часто выявляемые бактерии: *Gardnerella vaginalis*, *Megasphaera*, *Sneathia*, и *Prevotella* [14, 15]. Доминирующие виды лактобактерий потенциально могут служить индикатором стабильности микробиоценоза.

К сожалению, в последние годы стали появляться публикации, которые показывают, что нарушения в составе микробиома влагалища могут стать причиной развития рака и способствуют персистенции вируса папилломы человека (ВПЧ) [16]. Микробиом влагалища может влиять на местный иммунный ответ, а также участвовать в онкогенезе шейки матки и клиренсе ВПЧ. Преобладание определенных видов *Lactobacillus* в вагинальном микробиоме может играть защитную роль против оппортунистических инфекций и служить новой мишенью для терапии [17].

Согласно современным представлениям, развитие рака шейки матки является инфекционным процессом и может быть ассоциировано с инфекциями, передающимися половым путем [18].

В настоящий момент установлено, что существует взаимосвязь между ВПЧ и опухолевой трансформацией шеечного эпителия. Исследования в настоящее время показывают, что насчитывается более 224 разных типов ВПЧ. Более 30 типов влияют на аногенитальную область, из которых 15 обладают онкогенными свойствами. По результатам анализа можно сделать вывод о том, что существует 27 типов ВПЧ. Они делятся на три категории: высокий риск (16, 18, 31, 45), средний риск (33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 68, 73, 82, 83) и низкий риск (6, 11, 26, 40, 42, 53, 54, 55, 57, 66, 84) [16]. Длительное инфицирование различными типами ВПЧ высокого риска часто приводит к развитию инвазивного рака. В 99% случаев рака шейки матки обнаруживается ДНК ВПЧ. При этом более 70% из всех выявленных случаев относятся к ВПЧ 16 и 18 типов [19].

Раковый процесс имеет тенденцию к прогрессированию в период цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN), которая может быть вызвана доброкачественными или опухолеподобными состояниями шейки матки. Злокачественная трансформация клеток-хозяев связана с изменениями в репликации клеточной ДНК, а также с интеграцией вирусной ДНК в их ядра. Одновременно вирус размножается, что способствует пролиферации клеток посредством белков Е6 и Е7, при этом освобождая важные белки p16ink4a/Ki67, которые являются прогностически значимыми при прогрессировании неоплазии [2].

Нарушение генетической стабильности при торможении механизмов опухолевой супрессии приводит к увеличению продолжительности жизни клеток и появлению мутаций, способствующих опухолевым изменениям, являющимся важными факторами канцерогенеза. Особенностью канцерогенеза является цитопатологическое разнообразие, включающее отсутствие виремии, снижение воспаления, ослабление врожденного иммунного ответа, иммуносупрессию, анергию Т-лимфоцитов и потерю иммунологической памяти, что способствует длительной персистенции ВПЧ в организме [2].

Персистирующая инфекция онкогенным вирусом папилломы человека является одним из важных, но не единственным фактором развития рака шейки матки. У большинства инфицированных женщин иммунный ответ способен контролировать инфекцию и предотвращать тяжелые поражения и опухоли [20]. В большинстве случаев иммунная система устраняет ВПЧ-инфекцию в течение 2 лет [21].

К настоящему времени выявлены факторы, предсказывающие развитие новообразований: мутагенные химические вещества, ионизирующая радиация, курение, гормональные средства, большое количество родов в анамнезе, применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК), инфекции, передающиеся половым путем, раннее начало половой жизни, частая смена сексуальных партнеров и т.д. Длительная персистенция инфекций, передающихся половым путем (хламидийная инфекция, цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ), вирус простого герпеса (ВПГ)), может активировать систему комплемента и вызвать эндотелиальную дисфункцию, приводящую к развитию аутоиммунных заболеваний [2].

Таким образом, в основе возникновения РШМ лежит совокупность индивидуальных иммуногенетических особенностей организма, наличия бактериальных и вирусных ассоциаций, в которых преобладают ВПЧ и анаэробная флора, а также воздействия других факторов риска (стресса, гормональных расстройств) [22, 23, 24].

Было продемонстрировано, что пациентки с раком шейки матки или предраком имеют разную бактериальную флору влагалища по сравнению с женщинами без изменений шейки матки. Данное заявление указывает на вероятность того, что полезные бактерии могут быть

связаны со здоровой шейкой матки, а вредные бактерии могут быть вовлечены в различные патологические состояния и повышенный риск развития рака шейки матки [25]. Также была изучена связь между ВПЧ, аномалиями тканей влагалища и ростом бактерий шейки матки у 100 женщин в пременопаузе с аномалиями цервикального канала низкой и высокой степени злокачественности, инвазивным раком шейки матки, и контрольной группой здоровых женщин, некоторые с ВПЧ, а некоторые без него. Было обнаружено, что количество бактерий *Lactobacillus* уменьшалось с тяжестью аномалий шейки матки [25].

Давно известно, что лактобактерии оказывают благоприятное воздействие на организм женщины, тогда как увеличение количества *Sneathia spp.* связано с инфекцией ВПЧ, предраком и раком шейки матки. *Sneathia spp.* также тесно связаны с вагинозом, выкидышами, преждевременными родами и другими гинекологическими заболеваниями. Исследования показали, что высокие уровни бактерий *Sneathia* во влагалище присутствовали на всех стадиях рака шейки матки, что поднимает вопросы о его потенциальной роли как причины или же как побочного продукта [25].

Считается, что *Chlamydia trachomatis* служит потенциальным кофактором развития онкологических заболеваний женской половой системы [26]. Одновременное инфицирование ВПЧ и *Chlamydia trachomatis* является весьма распространенным явлением у женщин, протекающим бессимптомно, которое связано с повышенным риском развития неоплазий [27]. *C. trachomatis*, внутриклеточная бактерия, вызывает не только разрушение эпителия, но и значительные изменения в экспрессии генов и производстве белка. Следовательно, бактерия может запускать местную секрецию медиаторов, стимулирующих выработку активных форм кислорода и свободных радикалов. Это повреждает барьеры слизистой оболочки, ухудшает клеточный иммунитет и усиливает экспрессию ММР-9, способствуя прогрессированию опухоли [23].

Помимо хламидийной инфекции, большую роль в данной патологии могут играть определенные виды рода *Mycoplasma* [18]. Данные микроорганизмы являются компонентом микробиоты человека и действуют как комменсалы; однако они также связаны с процессами онкогенеза [28]. Исследования указывают на более высокую частоту сочетанной инфекции ВПЧ и уреаплазмы у пациентов с CIN3 и инвазивным раком [29].

Микоплазмы, будучи бактериями с минимальным размером генома, не имеют клеточной стенки. Подвергаясь агрессивному воздействию со стороны окружающей среды, они приспособились к выживанию в условиях стресса, избегая действия иммунной системы организма и получая возможность свободно персистировать в нем [30]. При этом нарушается нормальный клеточный цикл, микоплазмы влияют на пути апоптоза и вызывают

высвобождение воспалительных цитокинов, что в конечном итоге приводит к повреждению ДНК, аномальному росту клеток и их трансформации [28].

Был проведен подробный анализ микробиоты влагалища. С помощью метода секвенирования нового поколения был изучен микробиом влагалища 50 женщин в возрасте от 20 до 50 лет. В ходе исследования были сформированы четыре группы. Первая группа состояла из 10 женщин с CIN 1 (низкая степень интраэпителиальной неоплазии), вторая группа включала 10 женщин с диагнозом CIN 2–3 (высокая степень интраэпителиальной неоплазии), третья группа была сформирована из 10 пациенток с ранним раком шейки матки, а четвертая группа (контрольная) – из 20 здоровых женщин [7].

Снижение разнообразия лактобактерий, особенно *Lactobacillus crispatus*, выявляется у женщин с CIN 1, CIN 2–3 и рецидивирующими вагинальными инфекциями. У этих женщин преобладает микробное разнообразие (анаэробные микроорганизмы, такие как *Atopobium vaginae*, *Dialister invisus*, *Finegoldia magna*, *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella buccalis* и *Prevotella timonensis*). Эти результаты указывают на нарушение вагинальной микробиоты и свидетельствуют о наличии дисбаланса в составе микроорганизмов. ВПЧ-положительные женщины имеют больше микробных сообществ в сравнении с женщинами, которые имеют отрицательный результат. Это было обнаружено в ходе секвенирования нового поколения [7].

Имеются данные о влиянии электроэксцизии шейки матки (LEEP) на микробиом цервикального канала у 89 женщин с CIN 2–3 через 6 и 12 месяцев после проведения процедуры. До LEEP в цервикальном канале женщин преобладающими микроорганизмами были *Ureaplasma parvum*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis* и *Bacteroides spp.* При динамическом наблюдении женщин после петлевой электроэксцизии наблюдалось значительное увеличение количества *Lactobacillus spp.* в цервикальном канале по сравнению с первоначальным состоянием микробиоты до проведения процедуры, что является благоприятным фактором для здоровья женщин [31].

В ходе изучения микробиома влагалища у 23 женщин с диагнозом CIN 2–3 и раком шейки матки с использованием секвенирования нового поколения была установлена связь между CIN 2–3 и бактериальным вагинозом [32].

Бактериальный вагиноз характеризуется изменениями вагинальной флоры, включая заметное снижение количества лактобактерий, и их заменой факультативно-анаэробными микроорганизмами и/или возбудителями гарднереллеза [33]. Кроме того, бактериальный вагиноз часто является основной причиной вагинита, что связано с более высокой вероятностью акушерских и гинекологических осложнений и повышенным риском передачи ВИЧ-1 [34].

При бактериальном вагинозе было выявлено, что *Gardnerella vaginalis*, *Firmicutes*, *Prevotella*, *Bacteroidota* и *Actinobacteria*. *Gardnerella vaginalis* наиболее часто встречались у больных с CIN 2–3, тогда как при раке шейки матки преобладали виды *Streptococcus*. У здоровых женщин преимущественно присутствовали разные виды лактобактерий [32].

Данные результаты согласуются с ранее полученными сведениями, которые показывают связь между прогрессированием CIN и уменьшением уровня *Lactobacillus spp.* у женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией 2–3-й степени. В то же время присутствие *Sneathia sanguinegens*, *Anaerococcus tetradius*, *Peptostreptococcus anaerobius* и других микроорганизмов, которые имеют отношение к вагинальной микробиоте, может подтвердить связь между составом микрофлоры влагалища и развитием CIN, а также подчеркнуть важность конкретных микроорганизмов в данном процессе [35].

В очередной раз подтверждается взаимосвязь между состоянием микробиоценоза и ростом уровня CIN. Данное исследование было проведено с участием 252 женщин в возрасте от 19 до 35 лет. Первая группа состояла из пациентов, которые имели результаты цитологических исследований ASCUS (атипичные клетки плоского эпителия неясного значения), а вторая группа включала женщин с результатами LSIL (плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени). По результатам проведенного исследования у женщин с цитологическим заключением ASCUS бактериальный вагиноз был выявлен в 83,9% случаев и ВПЧ – в 39,7% случаев. У женщин с результатом LSIL эти показатели составили соответственно 64,8% и 78,0%. В результате исследования были получены данные, которые подтвердили важную роль бактериального вагиноза в формировании CIN [36].

Микробиом цервикального канала и влагалища взаимосвязан с развитием CIN. Были сопоставлены данные микробиоты цервикального канала и влагалища у трех групп женщин. Первую группу составили пациенты, инфицированные ВПЧ 16-го и 18-го типа, вторую группу – женщины с подтвержденным РШМ, третью группу – здоровые женщины. Для проведения микроскопических исследований цервикальные и вагинальные выделения были получены отдельно. Для дальнейшего изучения было использовано секвенирование нового поколения, целью которого являлось изучение вариабельной области бактериального гена 16S рРНК. Установлено, что в микробиоте влагалища присутствуют шесть различных видов микроорганизмов. Это: *Firmicutes*; *Bacteroides*; *Fusobacteria*; *Actinobacteria*, *Tenericutes*, *Proteobacteria*. *Firmicutes* и *Lactobacillus* – две основные бактерии, которые преобладают в нормальной микрофлоре влагалища [37]. Повышенное содержание *Bacteroides*, *Fusobacteria*, *Gardnerella*, *Prevotella*, *Atopobium*, *Megasphaera*, *Proteobacteria* и *Sneathia* наблюдается у женщин с ВПЧ 16-го и 18-го типа. Среди пациентов, которые имели ранние стадии рака шейки матки, в большем количестве были обнаружены *Sneathia*, *Chlamydia trachomatis* и

*Fusobacteria*. Данные исследования подтвердили связь состава микробиоты влагалища с состоянием шейки матки [38, 39, 40].

При анализе причин, вызывающих рецидивы бактериального вагиноза, выяснилось, что неудачи лечения нитроимидазолами часто связаны с наличием *A. vaginae*. Имеются данные о том, что *A. vaginae* проявляет более высокую чувствительность к клиндамицину по сравнению с метронидазолом в исследовании *in vitro* [33]. Эти данные говорят в пользу клиндамицина по сравнению с метронидазолом при лечении данного состояния, что потенциально повышает успешные результаты лечения и предотвращает рецидивы [16, 41].

**Заключение.** Таким образом, здоровье женщины неразрывно связано с микрофлорой влагалища и шейки матки. Результаты приведенных выше исследований свидетельствуют, что снижение уровня лактобактерий и присутствие патогенных микроорганизмов, связанных с бактериальным вагинозом, могут привести к инфекциям мочеполовых путей, персистенции ВПЧ и, в конечном итоге, к предраковым изменениям, которые способны привести к раку шейки матки.

Своевременное лечение генитальных инфекций, в том числе бактериального вагиноза, вагинального кандидоза и аэробного вагинита, улучшает состав микробиоты влагалища и снижает риск предраковых изменений шейки матки. Понимая то, как состав микробиоты влагалища и его изменения влияют на персистенцию ВПЧ, можно более точно и адекватно прогнозировать исход инфекций, вызванных данным вирусом. Следовательно, лучшее понимание сложных взаимодействий хозяина и микроорганизма может открыть новые перспективы для профилактики и лечения рака, улучшения общего состояния здоровья и качества жизни женщин.

### Список литературы

1. Satanova A.R., Kaidarova D.R., Kukubassov E.K., Bolatbekova R.O., Kaldybekov D.B., Bertleuov O.O. The global prevalence of human papillomavirus causing cervical cancer: a literature review // *Oncology and Radiology of Kazakhstan*. 2022. Vol. 3(65). P. 42-46. DOI: 10.52532/2663-4864-2022-3-65-42-46.
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA Cancer J. Clin.* 2021. Vol. 71(3). P. 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.
3. Багирова Н.С., Петухов И.Н., Дмитриев Н.В., Григорьевская З.В. Микробиом и рак: есть ли связь? Обзор литературы // *Злокачественные опухоли*. 2018. №8. С. 56–69.

4. García-Velasco J., Menabrito M., Catalán I. What fertility specialists should know about the vaginal microbiome: a review // *Reprod Biomed Online*. 2018. Vol. 35. Is 1. P. 103-112.
5. Kamps R., Brandão R., van den Bosch B., Paulussen A., Xanthouleas S., Blok M., Romano A. Next-Generation Sequencing in Oncology: Genetic Diagnosis, Risk Prediction and Cancer Classification // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 18. Is. 2. P. 308.
6. Белобородов В.А., Воробьев В.А., Семинский И.Ж. Порядок выполнения систематического обзора и мета-анализа по протоколу PRISMA // *Система менеджмента качества: опыт и перспективы*. 2023. № 12. С. 5-9.
7. So K.A., Yang E.J., Kim N.R., Hong S.R. Lee J.H., Hwang C.S., Shim S.H., Lee S.J., Kim T.J. Changes of vaginal microbiota during cervical carcinogenesis in women with human papillomavirus infection // *PLoS One*. 2020. Vol. 15(9). P. e0238705. DOI: 10.1371/journal.pone.0238705.
8. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с.
9. Soper D.E. Bacterial vaginosis and surgical site infections // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020. Vol. 222(3). P.219-223. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.09.002.
10. Greenbaum S., Greenbaum G., MoranGilad J., Weintraub A.Y. Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019. Vol. 220(4). P. 324-335. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.11.1089.
11. Smith S.B., Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology // *The Journal of Physiology*. 2017. Vol. 595(2). P.451-463. DOI: 10.1113/JP271694.
12. Лебедева О.П., Грязнова М.В., Козаренко О.Н., Сыромятников М.Ю., Попов В.Н. Микробиом влагалища при нарушениях менструального цикла (обзор) // *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2021. №7(4). С. 433-450. DOI: 10.18413/2658-6533-20217-4-0-9.
13. Ravel J., Gajer P., Abdo Z., Schneider G.M., Koenig S.S., McCulle S.L., Karlebach S., Gorle R., Russell J., Tacket C.O., Brotman R.M., Davis C.C., Ault K., Peralta L., Forney L.J. Vaginal microbiome of reproductive-age women // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2011. Vol. 108 Suppl 1(Suppl 1). P. 4680-4687. DOI: 10.1073/pnas.1002611107.
14. Mitra A., MacIntyre D.A., Marchesi J.R., Lee Y.S., Bennett P.R., Kyrgiou M. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? // *Microbiome*. 2016. Vol. 4. Is.1. P. 58.

15. Romero R., Hassan S.S., Gajer P., Tarca A.L., Fadrosh D.W., Nikita L. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women // *Microbiome*. 2014. Vol. 2. Is. 1. P. 4.
16. Перемыкина А.В., Андреев А.О., Байрамова Г.Р., Припутневич Т.В., Миханюшина Н.В., Добровольская Д.А. Роль микробиома и транскриптома в развитии и прогрессировании CIN // *Медицинский совет*. 2021. №13. С. 223-230.
17. Champer M., Wong A.M., Champer J., Brito I.L., Messer P.W., Hou J.Y., Wright J.D. The role of the vaginal microbiome in gynaecological cancer // *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2018. Vol. 125. Is. 3. P. 309–315.
18. Доброхотова Ю.Э. Имеют ли значение бактериальные инфекции, передающиеся половым путем, в генезе неопластического процесса шейки матки? // *РМЖ. Мать и дитя*. 2018. №1. С. 62.
19. Sangpichai S., Patarapadungkit N., Pientong C., Ekalaksananan T., Chaiwiriyaikul S., Thongbor R., Sirivech P., Jangsiriwitayakorn P., Triamwittayanon T. Chlamydia Trachomatis Infection in High-Risk Human Papillomavirus Based on Cervical Cytology Specimen // *Asian. Pac. J. Cancer Prev*. 2019. Vol. 20. Is. 12. P. 3843-3847.
20. Kyrgiou M., Mitra A., Moscicki A.-B. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? // *Transl. Res*. 2018. Vol. 179. P. 168-182.
21. Gravitt P.E. The known unknowns of HPV natural history // *J. Clin. Invest*. 2011. Vol. 121. Is. 12. P. 4593-4599.
22. Alotaibi H.J., Almajhdi F.N., Alsaleh A.N., Obeid D.A., Khayat H.H., Al-Muammer T.A., Tulbah A.M., Alfageeh M.B., Al-Ahdal M.N., Alhamlan F.S. Association of sexually transmitted infections and human papillomavirus co-infection with abnormal cervical cytology among women in Saudi Arabia // *Saudi. J. Biol. Sci*. 2020. Vol. 27. Is. 6. P. 1587-1595.
23. Arcia Franchini A.P., Iskander B., Anwer F., Oliveri F., Fotios K., Panday P., Hamid P. The Role of Chlamydia Trachomatis in the Pathogenesis of Cervical Cancer // *Cureus*. 2022. Vol. 14. Is. 1. e21331. P. 69-76.
24. Paba P., Bonifacio D., Di Bonito L., Ombres D., Favalli C., Syrjänen K., Ciotti M. Co-expression of HSV2 and Chlamydia trachomatis in HPV-positive cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia lesions is associated with aberrations in key intracellular pathways // *Intervirology*. 2008. Vol. 51. Is. 4. P. 230-234.
25. McKenzie R., Maarsingh J.D., Laniewski P., Herbst-Kralovetz M.M. Immunometabolic Analysis of Mobiluncus mulieris and Eggerthella sp. Reveals Novel Insights Into Their Pathogenic Contributions to the Hallmarks of Bacterial Vaginosis // *Front Cell Infect Microbiol*. 2021. Vol. 11. article 759697. URL: <https://www.frontiersin.org/journals/cellular-and-infection->

microbiology/articles/10.3389/fcimb.2021.759697/full. (дата обращения: 13.08.2024). DOI: 10.3389/fcimb.2021.759697.

26. Bhatla N., Puri K., Joseph E., Kriplani A., Iyer V.K., Sreenivas V. Association of Chlamydia trachomatis infection with human papillomavirus (HPV) & cervical intraepithelial neoplasia - a pilot study // Indian J Med Res. 2013. Vol. 137. Is. 3. P. 533-539.
27. Yang X., Siddique A., Khan A.A., Wang Q., Malik A., Jan A.T., Rudayni H.A., Chaudhary A.A., Khan S. Chlamydia Trachomatis Infection: Their potential implication in the Etiology of Cervical Cancer // Journal of Cancer. 2021. Vol. 12. Is. 16. P. 4891-4900.
28. Benedetti F., Cocchi F., Latinovic O.S., Curreli S., Krishnan S., Munawwar A., Gallo R.C., Zella D. Role of Mycoplasma Chaperone DnaK in Cellular Transformation // Int. J. Mol. Sci. 2020. Vol. 21. Is. 4. P. 1311.
29. Adamopoulou M., Avgoustidis D., Voyiatjaki C., Beloukas A., Yapijakis C., Tsiambas E., Charvalos E. Impact of combined mycoplasmatocae and HPV co-infection on females with cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma // J. BUON. 2021. Vol. 26. Is. 4. P. 1313-1319.
30. Галямина М.А., Побегуц О.В., Горбачев А.Ю. Роль микоплазм в качестве инфекционного агента при канцерогенезе // Успехи молекулярной онкологии. 2023. №10(3). С. 36-49.
31. Wiik J., Sengpiel V., Kyrgiou M., Nilsson S., Mitra A., Tanbo T., Monceyron Jonassen C., Moller Tannæs T., Sjoborg K. Cervical microbiota in women with cervical intra-epithelial neoplasia, prior to and after local excisional treatment, a Norwegian cohort study // BMC Womens Health. 2019. Vol. 19. Is. 1. P. 30.
32. Kang G., Jung D., Lee Y., Jeon S., Han H., Chong G., Shin J. Potential Association between Vaginal Microbiota and Cervical Carcinogenesis in Korean Women: A Cohort Study // Microorganisms. 2021. Vol. 9. Is. 2. P. 294.
33. Лаврова Л.В., Дягилева Н.И., Карпова Е.Е. Опыт терапии бактериального вагиноза // Акушерство и гинекология. 2018. №10. С. 120-123.
34. Oduyebo O.O., Anorlu R.I., Ogunsola F.T. The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women // Cochrane Database Syst. Rev. 2019. Vol. 3. P. 55.
35. Mitra A., MacIntyre D.A., Lee Y.S., Smith A., Marchesi J.R., Lehne B., Bhatia R., Lyons D., Paraskevaidis E., Li J.V., Holmes E., Nicholson J.K., Bennett P.R., Kyrgiou M. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity // Sci. Rep. 2015. Vol. 5. P. 16-18.
36. Шефер В.В., Крутова В.А., Чуприненко Л.М., Соболев Т.В., Подмогильный Н.Н. Особенности течения и тактики ведения пациенток с диспластическими состояниями шейки

матки на фоне нарушения микробиоценоза влагалища // Кубанский научный медицинский вестник. 2018. №25(2). С. 149-155.

37. Di C., Jin F. Value of combined detection of claudin 4 and high-risk human papilloma virus in high-grade squamous intraepithelial lesion and cervix squamous cell carcinoma // Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2018. Vol. 47(4). P. 344-350.

38. Liu S.S., Chan K.K.L., Chu D.K.H, Wei T.N., Lau L.S.K., Ngu S.F., Chu M.M.Y., Tse K.Y., Ip P.P.C., Ng E.K.O., Cheung A.N.Y., Ngan H.Y.S. Oncogenic microRNA signature for early diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia and cancer // Mol. Oncol. 2018. Vol. 12. Is. 12. P. 20-22.

39. Zhang Z., Zhang D., Xiao B.B., Zhang R., Bai H.H., Dong H.Y., Bi H., Liu Z.H. Primary study on the relationship between high-risk HPV infection and vaginal cervical microbiota // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2018. Vol. 53. Is. 7. P. 471-480.

40. Ковалык В.П., Матушевская Е.В., Владимирова Е.В. Вагинальные выделения, не связанные с ИППП у женщин репродуктивного возраста, и терапия смешанных и рецидивирующих вульвовагинальных инфекций // Акушерство и гинекология. 2018. №12. С. 171-176.

41. Kardas P. Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections // J. Antimicrob Chemother. 2020. Vol. 49. Is. 6. P. 897-903.