https://doi.org/10.26442/20795696.2025.3.203393

BY-NC-SA 4.0

ОБЗОР

Роль микробиоты в генезе диспластических и онкологических заболеваний шейки матки, влагалища и вульвы

А.Н. Мгерян✉, В.Н. Прилепская, Э.Р. Довлетханова, П.Р. Абакарова, Е.А. Межевитинова

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

Аннотация

Микробиота влагалища здоровой женщины представляет собой уникальную микроэкосистему, включающую более 300 видов бактерий. Основными бактериями влагалища здоровой женщины являются представители рода *Lactobacillus* – лактобактерии (90–95%), наиболее распространенные из которых *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii* и *L. gasseri*. В зависимости от доминирующего вида *Lactobacillus* выделяют пять типов сообществ – CST I, II, III, IV и V. Лактобактерии обеспечивают нормальный уровень pH влагалища (3,8–4,4), подавляют рост других микроорганизмов, в частности *Escherichia coli*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia* и др. Различные виды лактобактерий продуцируют разные уровни активных форм кислорода. Результаты многочисленных научных работ показали тесную взаимосвязь между нарушением микробиоты влагалища и развитием онкологических заболеваний, в частности шейки матки, влагалища и вульвы. В представленном обзоре проведен анализ научных исследований, в которых показана положительная корреляционная связь между низким содержанием лактобактерий, ростом представительства патогенных бактерий и раком аногенитальной области; демонстрируется взаимосвязь между некоторыми бактериями, персистенцией вируса папилломы человека и развитием диспластических процессов нижних отделов половой системы. Своевременная диагностика и лечение вульвовагинальных инфекций и дисбиоза влагалища позволят снизить риск персистенции вируса папилломы человека и, следовательно, развития диспластических процессов, а также рака нижних отделов половых путей.

Ключевые слова: микробиота влагалища, рак шейки матки, рак влагалища, рак вульвы, персистенция инфекции вируса папилломы человека

Для цитирования: Мгерян А.Н., Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р., Межевитинова Е.А. Роль микробиоты в генезе диспластических и онкологических заболеваний шейки матки, влагалища и вульвы. Гинекология. 2025;27(3):176–182. DOI: 10.26442/20795696.2025.3.203393

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

The role of microbiota in the etiology of dysplastic and oncological diseases of the cervix, vagina, and vulva: A review

Anna N. Mgeryan✉, Vera N. Prilepskaya, Elmira R. Dovletkhanova, Patimat R. Abakarova, Elena A. Mezhevitinova

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

The vaginal microbiota of a healthy woman is a unique microecosystem comprising more than 300 bacterial species. The main vaginal bacteria of a healthy woman are *Lactobacillus* spp. (90–95%), with the most common being *L. crispatus, L. iners, L. jensenii*, and *L. gasseri*. Based on the dominant *Lactobacillus* species, five types of communities are distinguished: CST I, II, III, IV, and V. Lactobacilli ensure a normal vaginal pH (3.8–4.4) and inhibit the growth of other microorganisms, particularly *Escherichia coli*, *Trichomonas vaginalis, Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia,* etc. Different lactobacilli species produce different levels of reactive oxygen species. Many studies demonstrated a close relationship between vaginal microbiota disturbance and the development of malignancies, particularly cervical, vagina, and vulvar cancer. This review analyzes published studies, which showed a positive correlation between a low content of lactobacilli, an increase in the abundance of pathogenic bacteria, and cancer of the anogenital region; the association between some bacteria, the persistence of the human papillomavirus, and the development of dysplasia of the lower reproductive system was demonstrated. Timely diagnosis and treatment of vulvovaginal infections and vaginal dysbiosis would reduce the risk of human papillomavirus persistence and, consequently, the development of dysplasia and cancers of the lower genital tract.

Keywords: vaginal microbiota, cervical cancer, vaginal cancer, vulvar cancer, persistence of human papilloma virus infection

For citation: Mgeryan AN, Prilepskaya VN, Dovletkhanova ER, Abakarova PR, Mezhevitinova EA. The role of microbiota in the etiology of dysplastic and oncological diseases of the cervix, vagina, and vulva: A review. Gynecology. 2025;27(3):176–182. DOI:10.26442/20795696.2025.3.203393

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Мгерян Анна Нерсесовна** – канд. мед. наук, науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: docanna@mail.ru

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. научно-поликлиническим отд-нием ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», засл. деят. науки РФ

Довлетханова Эльмира Робертовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

✉**Anna N. Mgeryan** – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: docanna@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0574-1230

Vera N. Prilepskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0003-3993-7629

Elmira R. Dovletkhanova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0003-2835-6685

Введение

Микробиом влагалища – многогранная и постоянно трансформирующаяся микроэкосистема, которая меняется на протяжении всей жизни женщины: детства, препубертатного периода, полового созревания, взрослой жизни и менопаузы. Безусловно, на микробиоту влагалища оказывают влияние различные факторы – менструальный цикл, бесконтрольное применение антибиотиков, колебания уровня гормонов и др. [1].

Микробиота влагалища впервые описана в 1892 г. Альбертом Додерляйном, немецким акушером-гинекологом, который обнаружил наличие удлиненных, подвижных, палочковидных бактерий в вагинальной жидкости. Эти бактерии охарактеризованы как грамположительные, не образующие спор [2] и обладающие способностью вырабатывать молочную кислоту, в связи с чем названы *Lactobacillus* (лактобактерии).

А. Додерляйн показал, что род *Lactobacillus* является преобладающим видом бактерий в вагинальной микробиоте и играет решающую роль в поддержании здоровья женщин [3]. Таким образом, стали считать, что *Lactobacillus* составляют основную часть микробиома влагалища.

Лактобактерии вырабатывают молочную кислоту в результате углеводного обмена, благодаря чему поддерживается слабокислая среда влагалища (<4,5) [4, 5] и обеспечивается защита слизистой от патогенных бактерий. При нарушении состава микрофлоры влагалища лактобактерии могут быть заменены различными облигатными и факультативными анаэробами, такими как *Gardnerella*, *Prevotella*, *Atopobium* и др. Это приводит к нарушению исходной слабокислой среды влагалища, снижению уровня его защиты и повышению риска инфицирования [6].

Немаловажную роль в поддержании нормального уровня лактобактерий во влагалище играют женские половые гормоны. Эстрогены оказывают влияние на эпителиальные клетки влагалища, инициируют выработку гликогена. Этот процесс приводит к формированию доминирующей популяции лактобактерий в здоровом влагалище на протяжении всего репродуктивного периода. В период менопаузы происходит снижение уровня эстрогенов, приводящее к последующему снижению синтеза гликогена и уменьшению популяции лактобацилл и, соответственно, выработки молочной кислоты. Тем не менее даже во время менопаузы лактобациллы сохраняют заметное присутствие в составе микробиома влагалища, хотя в отличие от состава микробиома женщин репродуктивного возраста он характеризуется бóльшим бактериальным разнообразием [7, 8].

Снижение уровня молочной кислоты играет определенную роль в разрушении внеклеточного матрикса, что способствует активной жизнедеятельности патогенных микробов [9].

Классификация вагинальных сообществ

В 2011 г. учеными принята классификация «вагинального сообщества» и впервые выделено пять основных вариантов микробиоценоза влагалища (тип состояния сообщества/community state type – CST) в зависимости от доминирующего вида *Lactobacillus* в каждой из классифицированных групп, известных как CST I, II, III, IV и V.

Установлено, что при CST I преобладают *L. crispatus*, при CST II – *L. gasseri*, при CST III – *L. iners*, при CST IV – полимикробная флора, состоящая из *Lactobacillus* и бактерий, ассоциированных с бактериальным вагинозом, и при CST V – *L. jensenii* [3, 10]. Наиболее часто имеют место CST I, III и IV, которые широко изучены в научных исследованиях, CST II и V наблюдаются реже [11].

CST I встречается у здоровых женщин, у которых *L. crispatus*, вырабатывая достаточное количество молочной кислоты, перекись водорода и бактериоцины, создает неблагоприятную среду для определенных патогенных микроорганизмов [12–14].

L. gasseri при **CST II**, как и *L. crispatus* при CST I, вырабатывает молочную кислоту и играет роль в поддержании благоприятной среды влагалища, однако защитная функция в этом случае менее эффективна [15]. В то же время R. Brotman и соавт. в 2014 г. проведена работа, в рамках которой у 32 женщин репродуктивного возраста на протяжении 16 нед 2 раза в неделю проводили исследование на инфекцию вируса папилломы человека – ВПЧ (937 образцов). Авторы пришли к выводу, что при CST II, в котором доминируют *L. gasseri*, со временем отмечается элиминация ВПЧ [16]. Таким образом, можно предположить, что женщины с CST II относятся к группе с низким риском персистенции ВПЧ и, соответственно, развития дисплазии шейки матки (ШМ).

L. iners (**CST III**) демонстрирует еще меньшую эффективность в качестве защиты влагалища от патогенной микрофлоры по сравнению с другими видами лактобацилл в связи с небольшим уровнем выработки молочной кислоты. По мнению S. Witkin и соавт., данный факт связан со способностью *L. iners* вырабатывать особую изомерную форму молочной кислоты (L-молочную кислоту), которая не обладает достаточной эффективностью, необходимой для поддержания нормальной микробиоты влагалища [17]. Более того, также выявлено, что *L. iners* вырабатывает инеролизин, порообразующий белок, часто встречающийся у болезнетворных бактерий, что может повышать их адгезивную способность [18]. Способность *L. iners* вырабатывать инеролизин является одним из наиболее значимых факторов, влияющих на способность получать питательные вещества из микробиоты влагалища [19]. Кроме того, показано, что *L. iners* может усилить экспрессию инеролизина и муцина и стимулировать образование глицерина и экспрессию соответствующих метаболических ферментов. Это позволяет бактериям получать питательные вещества из внешних источников [20, 21]. Таким образом, женщины с CST III относятся к группе риска по воспалительным заболеваниям органов малого таза и, возможно, – по персистенции ВПЧ и развитию диспластических изменений ШМ.

У женщин с **CST IV**, микробиота влагалища которых характеризуется смешанной микрофлорой, а именно высоким содержанием анаэробных бактерий, включая *Prevotella*, *Gardnerella*, *Megasphaera* и *Peptoniphilus*, высока вероятность рецидивирующих инфекций, что, вероятно, связано и с формированием биопленок [22]. Также у женщин с CST IV показаны высокая частота встречаемости ВПЧ-инфекции

Абакарова Патимат Рапиевна – канд. мед. наук, науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Межевитинова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Patimat R. Abakarova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology.
ORCID: 0000-0002-8243-5272

Elena A. Mezhevitinova – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology.
ORCID: 0000-0003-2977-9065

https://doi.org/10.26442/20795696.2025.3.203393

и развитие цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) [23].

P. Gajer и соавт. в 2012 г предложили классифицировать CST IV на две подгруппы: CST IV-A и CST IV-B. Согласно выводам ученых CST IV-B характеризуется гораздо более высоким содержанием бактерий, ассоциированных с бактериальным вагинозом (*G. vaginalis*), низким содержанием *Candidatus Lachnocurva* и умеренным – *Atopobium vaginae*. CST IV-A отличается низким содержанием *L. iners* и анаэробных бактерий, таких как *Corynebacterium*, *Finegoldia*, *Streptococcus* или *Anaerococcus* [3, 24], и преобладанием *Ca. Lachnocurva*, умеренным количеством *A. vaginae*.

Цитотоксический белок вагинолизин, зависящий от уровня холестерина, секретируется в наибольших количествах при CST IV, особенно бактерией *G. vaginalis* [25]. Другая группа бактерий – *Fusobacteria* и *G. vaginalis* – секретируют фермент сиалидазу. Этот фермент вызывает разрушение слизи, тем самым делая эпителий ШМ более «восприимчивым» к вирусным инфекциям [26, 27].

Анализируя данные литературы, можно предположить, что женщины с CST IV, так же как с CST III, относятся к группе высокого риска по инфекционным заболеваниям органов малого таза и персистенции ВПЧ-инфекции.

Что касается **CST V**, то этот тип рассматривается как состояние вагинального сообщества, которое способствует благоприятной и стабильной вагинальной среде подобно CST I [28].

Установлено, что высокая доля содержания рода *Atopobium* (CST IV-B, CST V) связана с самым медленным клиренсом ВПЧ по сравнению с CST I, в которых доминируют *L. crispatus* [16].

Взаимосвязь между инфекциями, передаваемыми половым путем, ВПЧ-инфекцией и CIN

Существуют работы, указывающие на негативное влияние инфекций, передаваемых половым путем, на течение ВПЧ-инфекции (персистенция вируса).

Ряд авторов показали, что ассоциация ВПЧ высокого онкогенного риска (ВПЧ-ВР) с *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* и вирусом простого герпеса 2-го типа увеличивает риск развития атипичных клеток неясного значения и плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени тяжести (HSIL) на шейке [29]. В исследовании R. Verteramo и соавт. показана положительная корреляционная связь между ВПЧ-инфекцией и *C. trachomatis*, а также *Ureaplasma urealyticum* [30]. Отмечено, что *U. urealyticum* может способствовать персистенции ВПЧ и прогрессированию CIN [31].

Неоспоримым фактом является тесная взаимосвязь между иммунной системой и микробиотой влагалища. Так, в результате активации микроорганизмами toll-подобных рецепторов, расположенных на клетках вагинального эпителия, происходит синтез естественных клеток-киллеров, макрофагов и Т- и В-лимфоцитов. Многочисленные исследования показали, что женщины с CST IV имели значительно более высокие уровни провоспалительных интерлейкинов (ИЛ)-1α, 1β и 8, чем пациентки с CST I. Хемокины, к которым относятся ИЛ-1β, 8 и 10, а также фактор некроза опухоли α могут проявлять вариабельность уровней у женщин с разными типами состояния микробного сообщества (CST). Так, у женщин, переходящих из CST I в CST III и CST IV, со временем повышались уровни ИЛ-1α, 1β и фактора некроза опухоли α [32, 33].

Таким образом, наличие высокого уровня провоспалительных ИЛ, в том числе ИЛ-8, подтверждает вероятность бактериальной вариабельности, высокий риск развития воспалительных заболеваний и необходимость онкологической настороженности у женщин с CST IV. Кроме того, определение CST влагалища может позволить спрогнозировать вероятность развития некоторых, в том числе онкологических, заболеваний нижних отделов половой системы у женщин.

Рак шейки матки

Рак шейки матки (РШМ) занимает четвертое место по частоте встречаемости среди онкологических заболеваний у женщин [34]. Согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения к 2030 г. распространенность РШМ во всем мире возрастет примерно до 700 тыс. случаев, что приведет к предполагаемому числу смертей 400 тыс. человек. Эти результаты указывают на рост заболеваемости на 21% и увеличение смертности на 27% по сравнению с данными 2018 г. [35].

Установлено, что местный иммунитет ШМ представляет собой результат тесной взаимосвязи между клетками иммунной системы и микробиотой [36]. Проведено огромное количество исследований, посвященных изучению сложных связей между вагинальной микробиотой, ВПЧ-инфекцией, CIN и РШМ.

ВПЧ является основным фактором риска развития РШМ, поскольку более 90% случаев РШМ потенциально связано с инфекцией ВПЧ [37, 38]. ВПЧ 16 и 18-го типа являются наиболее часто встречаемыми типами ВПЧ при РШМ. ВПЧ-ассоциированные онкопротеины E6 и E7 нарушают важнейшие клеточные функции, в том числе и функцию гена-супрессора опухоли p53. Онкопротеин E7 может инактивировать ген-супрессор опухоли ретинобластомы, что приводит к сверхэкспрессии онкопротеинов p16ink4a и p14arf и гиперпролиферации инфицированных клеток. Таким образом, нарушается естественный процесс апоптоза и повышается вероятность развития РШМ [39, 40].

Согласно данным литературы микробиом влагалища может способствовать персистенции ВПЧ [41], а ВПЧ-инфекция играет значительную роль в развитии РШМ, однако не является единственным фактором, ответственным за его возникновение [42]. Снижение количества лактобацилл и дисбаланс бактериальной флоры могут привести к нарушению локального иммунного ответа и защитных механизмов, что способствует пролиферации опухолевых процессов ШМ [43].

В перекрестном исследовании, куда включены 68 корейских и 70 китайских женщин репродуктивного возраста (исключены пациентки в менопаузе), показано, что инфицированные ВПЧ женщины имеют более разнообразный микробиом влагалища и значительно более высокое содержание *L. gasseri*, *Gardnerella*, *Sneathia*, *Megasphaera* или *Dialister*, чем женщины с отрицательным результатом теста на ВПЧ [44, 45].

Также проведены два небольших проспективных исследования – секвенирования 16S рРНК (n=32 и 72), по результатам которых авторы отметили высокую элиминацию ВПЧ у женщин с преобладанием в микробиоте влагалища *L. gasseri* и персистенцией ВПЧ на фоне присутствия в микробиоте представителей рода *Atopobium* [16, 46].

В ряде перекрестных исследований изучалась взаимосвязь между дисплазией и РШМ с особенностями микробиоты влагалища. A. Mitra и соавт. в своем исследовании показали, что в микробиоме влагалища пациенток (n=169) с тяжелой дисплазией ШМ доминируют *Sneathia anguinegens* (p<0,01), *Anaerococcus tetradius* (p<0,05) и *PeptoStreptococcus anaerobius* (p<0,05) по сравнению с пациентками с дисплази-

ей легкой степени [47]. В работе A. Audirac-Chalifour и соавт. (n=32) также показано, что представители родов *Sneathia* и *Fusobacterium* присутствовали только у женщин с дисплазией ШМ или раком по сравнению со здоровыми женщинами (без дисплазии) [45]. В другом исследовании (n=100), проведенном P. Łaniewski и соавт., показано снижение содержания *Lactobacillus* spp. и увеличение бактериального разнообразия в микробиоте влагалища у пациенток с предраковыми поражениями и РШМ (p<0,05). Примечательно, что также наблюдалось значительное увеличение pH влагалища (p=0,01), что ассоциировано с тяжестью неоплазии ШМ и со снижением количества *Lactobacillus* spp. [48].

В ряде работ авторы указывают, что преобладание *A. vaginae*, *G. vaginalis* и *L. iners* является фактором риска развития CIN [49, 50].

В своей работе P. Łaniewski и соавт. показали, что присутствие *Sneathia* в микробиоме влагалища может быть метагеномным маркером персистенции ВПЧ и прогрессирования цервикальной неоплазии [48].

Систематический обзор и метаанализ проспективных исследований 2018 г. подтвердили причинно-следственную связь между дисбиозом влагалища, низким содержанием *Lactobacillus*, канцерогенезом ШМ и влиянием микробиома влагалища на ВПЧ-инфицирование (общий относительный риск – ОР 1,33; ОР среди молодых женщин – 1,4; 95% доверительный интервал – ДИ; статистическая гетерогенность – I2 0%) и персистенцию (ОР 1,14; I2 44,2%), а также на развитие дисплазии ШМ (ОР 2,01; I2 0%) [51]. Авторы публикаций демонстрируют, что основным механизмом персистенции ВПЧ-инфекции с последующим развитием дисплазии и РШМ является повреждение слизистой оболочки ШМ в результате дисбиоза влагалища и хронических воспалительных заболеваний нижних отделов половых путей [52, 53].

Другой метаанализ, включающий в себя перекрестные и проспективные исследования, показал, что у женщин с низким содержанием *Lactobacillus* или преобладанием в микробиоте *L. iners* в 2–3 раза выше вероятность персистенции ВПЧ-ВР и развития в последующем CIN ШМ. Также в этих группах в 3–5 раз выше вероятность инфицирования ВПЧ (95% ДИ), чем у женщин с вагинальным микробиомом, в котором преобладает *L. crispatus*. Примечательно, что женщины с вагинальным микробиомом с преобладанием *L. gasseri* имеют более высокую вероятность инфицирования ВПЧ-ВР (коэффициент вероятности – отношение шансов – ОШ – 3,3; 95% ДИ) по сравнению с женщинами с преобладанием *L. crispatus* [54].

Независимый метаанализ подтвердил эти результаты, показав, что именно *L. crispatus*, а не *L. iners*, связаны с низким уровнем выявляемости ВПЧ-ВР (ОШ 0,49; 95% ДИ; I2 10%) и дисплазией ШМ (ОШ 0,50; 95% ДИ; I2 0%) [55].

Y. Chen и соавт. в своем исследовании также показали взаимосвязь между вагинальным микробиомом, ВПЧ-инфекцией, CIN и РШМ у когорты китайских женщин. Авторы пришли к выводу, что у женщин с ВПЧ-инфекцией отмечается снижение содержания *Lactobacillus*, *Gardnerella* и *Atopobium* и увеличение *Prevotella*, *Bacillus, Anaerococcus*, *Sneathia*, *Megasphaera*, *Streptococcus* и *Anaerococcus*. Анализ бактериального состава вагинальной микрофлоры показал, что *Prevotella amnii* является наиболее распространенным видом у женщин с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями легкой степени (LSIL). В группе женщин с HSIL доминировали *Prevotella timonensis, Shuttleworthia* и представители семейства *Streptococcaceae*. По мнению исследователей, на тяжесть интраэпителиальных поражений оказывало влияние именно уменьшение количества *G. vaginalis* и увеличение *Bacillus* и *Anaerococcus*. Что касается РШМ, то авторы показали, что микробиота женщин с РШМ характеризуется бактериальным разнообразием [56].

В другом исследовании, проведенном M. Wu и соавт., изучалась ассоциация между составом вагинальной микробиоты и наличием цервикальной плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазии (n=69). Все пациентки разделены на 3 группы: без интраэпителиальных поражений или рака, с LSIL и HSIL. Целью исследования стало определить состав вагинальных бактерий в каждой группе. Результаты показали, что *Lactobacillus* сохраняли свое доминирование во всех группах. В то же время у женщин без интраэпителиальных поражений или рака выявлены более высокие концентрации бактерий отряда *Pseudomonadales*, семейства *Peptostreptococcaceae*, чем у женщин с плоскоклеточной неоплазией. В вагинальном микробиоме пациенток с LSIL и HSIL по сравнению со здоровыми женщинами выявлено повышенное содержание бактерий рода *Delftia*. Кроме того, у пациенток с HSIL отмечалось увеличение количества бактерий, принадлежащих к стрептококкам и роду *Prevotella* [57].

В 2021 г. проведено исследование, целью которого являлось оценить связь между составом микробиоты и заболеваемостью РШМ у женщин репродуктивного возраста. В исследование включены 94 женщины, у которых изучалась микробиота ШМ с использованием секвенирования 16S рДНК. α-Разнообразие оказалось выше при тяжелой патологии ШМ, с меньшим количеством *Lactobacillus* и большим количеством анаэробов. β-Разнообразие сильно варьировалось. Авторы исследования установили, что *Sneathia* может служить маркером HSIL, а *Porphyromonas*, *Prevotella* и *Campylobacter* ассоциированы с РШМ [58].

M. Nieves-Ramírez и соавт. изучена микробиота у мексиканских женщин с тяжелой дисплазией ШМ и ВПЧ-инфекцией. Результаты показали, что у ВПЧ-положительных женщин снижено содержание *L. iners* и повышено содержание *Brachybacterium conglomeratum* и *Brevibacterium aureum* [59].

B. Wei и соавт. провели исследование с участием 59 женщин, разделенных на пять групп: здоровые, с ВПЧ-ВР, LSIL, HSIL и РШМ. У женщин с ВПЧ-инфекцией и дисплазией ШМ наблюдалось снижение количества *Lactobacillus* и увеличение *Actynobacterium* по сравнению с контрольной группой. Авторы также предположили, что *L. iners* может играть роль в развитии РШМ. Кроме того, показано, что *G. vaginalis*, *Atopobium* и *Dialister* могут способствовать персистенции ВПЧ и развитию РШМ [60].

В исследовании X. Li и соавт. (2023 г.) изучалась микробиота влагалища у женщин с ВПЧ-инфекцией, дисплазией ШМ и РШМ. Показано доминирование *Gardnerella*, *Prevotella* и *Lactobacillus* во влагалищной флоре. *Prevotella*, *Ralstonia, Gardnerella* и *Sneathia* значительно чаще встречались в группе больных РШМ, чем в группе с отрицательным результатом на ВПЧ. У женщин с CIN и положительным тестом на ВПЧ наблюдались более высокие концентрации *Gardnerella*, *Prevotella* и *Sneathia* по сравнению с женщинами без CIN. Группа с отрицательным тестом на ВПЧ характеризовалась преобладанием *Atopobium* и *Lactobacillus* [61].

Таким образом, в настоящее время существует значительное количество исследований, посвященных роли микробиоты влагалища в развитии РШМ. ВПЧ-инфекция, дисплазия ШМ, а также РШМ ассоциированы с низким содержанием *Lactobacillus* spp. и высоким бактериальным разнообразием по сравнению со здоровыми женщинами. Большинство работ показало, что у женщин с ВПЧ-инфекцией, дисплазией ШМ/РШМ превалируют микроорганизмы, ассоциированные с бактериальным вагинозом (*G. vaginalis*, *Atopobium*, *Prevotella*,

https://doi.org/10.26442/20795696.2025.3.203393

Megasphaera, *Parvimonas, PeptoStreptococcus*, *Anaerococcus*, *Sneathia*, Shuttleworthia и *Gemella*), а также *Streptococcus agalactiae* и *Clostridium*. Во многих исследованиях *Prevotella*, *G. vaginalis*, *Sneathia*, *Actynobacterium* приводятся как маркеры развития дисплазии и РШМ. Женщины с CST IV с большим микробным разнообразием, преобладанием *L. iners* имеют больший риск воспалительных заболеваний, персистенции ВПЧ и относятся к группе риска по РШМ.

Рак влагалища

Рак влагалища относится к редко встречающимся новообразованиям среди злокачественных заболеваний, на долю которого приходится около 1–2% всех случаев гинекологического рака [62]. Около 90% всех случаев первичного рака влагалища приходится на плоскоклеточный рак. Другие гистологические типы, такие как аденокарцинома, светлоклеточная аденокарцинома, меланома, саркома и лимфома, встречаются значительно реже [63].

Рак влагалища связан с несколькими факторами риска, такими как ВПЧ-инфекция, инфекция вируса простого герпеса, воздействие диэтилстильбэстрола, хроническое раздражение или травма, предшествующая лучевая терапия, дисбаланс гомеостатического равновесия вагинальной микробиоты [64, 65].

Выявлена положительная корреляционная связь между микробиотой влагалища и интраэпителиальной неоплазией влагалища (VAIN). Также установлено, что VAIN и последующее развитие рака влагалища связаны с изменениями в составе вагинальной микробиоты, а именно с высоким содержанием *Atopobium*, *Gardnerella*, *Enterococcus, Clostridium* и *Allobaculum*. Кроме того, установлено, что повышенная вирусная нагрузка ВПЧ 16, 52 и 58-го типа является основным фактором риска развития рака влагалища [66].

В исследовании, проведенном E. Gillet и соавт., показано, что снижение уровня *Lactobacillus* в период менопаузы может способствовать персистенции ВПЧ [67] и таким образом повышать риск развития VAIN у этой когорты женщин.

F. Zhou и соавт. в своей работе продемонстрировали, что в группе женщин с VAIN чаще определялся CST IV [68], при этом не выявлялось четкой характеристики бактериального разнообразия при VAIN 1 и при VAIN 2/3. В данном исследовании у женщин с VAIN наиболее многочисленными микроорганизмами оказались *Atopobium*, *Gardnerella*, *Allobaculum* и *Clostridium*, а *Finegoldia*, *Actinobaculum* и *Blautia* встречались реже. Авторы выделяют *Clostridium celatum* и *A. vaginae* как доминирующие в микробиоте при VAIN. В то же время установлено отсутствие существенного снижения уровня *Lactobacillus* у женщин с VAIN по сравнению со здоровыми женщинами. Доминирующим видом лактобактерий у женщин с VAIN явились *L. iners*. Авторы также показали, что у женщин с VAIN отмечалась высокая вирусная нагрузка ВПЧ 16, 52 и 58-го типа. Кроме того, более высокий уровень энтерококков и некоторых специфических видов *Clostridium* также может быть связан с повышенным риском VAIN2/3.

A. vaginae может препятствовать экспрессии Т-клеток и активации сигнального пути транскрипционного фактора, что способствует воспалению в эпителиальных клетках влагалища, может привести к повреждению слизистой оболочки и эпителиального барьера влагалища, персистенции ВПЧ-инфекции [69]. *C. celatum* – потенциально патогенная бактерия, которая может способствовать развитию воспаления, хотя о ней редко сообщают при вагинальных заболеваниях. *C. symbiosum* может способствовать развитию онкологических заболеваний и определен как потенциальный микробный маркер раннего выявления колоректального рака [70].

Enterococcus и *Prevotella copri* также выявлены у женщин с VAIN2/3. Еще в 1994 г. показано, что энтерококки, обычные комменсальные бактерии, обитающие во влагалище женщин, могут выступать в качестве патогенов, выделяющих потенциально токсичные продукты [71]. Повышенный уровень *P. copri* может также способствовать возникновению хронического воспаления у лиц, инфицированных ВПЧ.

Таким образом, анализ литературы указывает на то, что пациентки с CST IV, как и в случае CIN, подвержены повышенному риску развития VAIN. *Atopobium*, *G. vaginalis*, *Allobaculum vaginae, Enterococcus, P. copri* и некоторые виды *Clostridium* рассматриваются в различных исследованиях как потенциальные маркеры VAIN и рака влагалища.

Рак вульвы

Рак вульвы (РВ) считается относительно редким злокачественным новообразованием в области гинекологии. На его долю приходится около 4% всех злокачественных новообразований, поражающих женскую половую систему [72].

По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодная заболеваемость РВ превышает 45 тыс. случаев, причем около 50,1% из них приходится на страны с высоким уровнем дохода [73]. РВ является причиной ежегодной смерти 17 тыс. человек, в основном в странах с высоким уровнем дохода (40,8% случаев) [74]. Плоскоклеточный рак составляет около 90% всех злокачественных новообразований вульвы. Менее распространенные гистологические подтипы включают базалиому, веррукозную карциному, аденокарциному бартолиновой железы, экстрамаммарную болезнь Педжета и меланому вульвы. Основными факторами риска развития РВ являются постменопауза, ВПЧ-инфекция, курение, воспалительные заболевания вульвы, облучение области органов малого таза и иммуносупрессия [75].

Чаще всего у женщин с РВ выявляется ВПЧ 16-го типа – в 80–90% случаев. У остальных пациентов выявляется ВПЧ 18 или 33-го типа [76].

Существуют исследования, показывающие, что при вульварной интраэпителиальной неоплазии в микробиоте вульвы в большом количестве определяются *Fusobacteria* и *Alphapapillomavirus,* в то время как класс *Actinobacteria* значительно снижен по сравнению со здоровыми женщинами (контрольная группа). Авторы пришли к выводу, что *Alphapapillomavirus* можно отнести к возможному этиологическому фактору развития HSIL вульвы (ассоциированная с ВПЧ-инфекцией), однако однозначного мнения на сегодняшний день нет [45, 47].

Интерес представляет исследование N. Rustetska и соавт., целью которого явилась характеристика внутриопухолевых бактерий в плоскоклеточной карциноме вульвы и определение причинно-следственной связи между составом микробиоты и прогрессированием рака. Для выявления видов бактерий использовались методы секвенирования. Авторы пришли к заключению, что *Fusobacterium nucleatum* и *Pseudomonas aeruginosa* могут способствовать прогрессированию карциномы вульвы. Тем не менее для подтверждения данного предположения необходимы дальнейшие исследования с более крупными независимыми выборками [77].

Существует ограниченное количество исследований, посвященных влиянию микробиоты вульвы на развитие вульварной интраэпителиальной неоплазии и РВ. Авторы данных исследований придерживаются мнения, что бактериальное разнообразие, низкий уровень лактобактерий способствуют персистенции ВПЧ не только в ШМ и влагалище, но и в слизистой вульвы.

Заключение

Микробиота является важным фактором, тесно связанным с риском развития онкологических заболеваний нижних отделов половых путей у женщин, что подтверждается многочисленными исследованиями.

Своевременная диагностика и патогенетическое лечение вульвовагинальных инфекций и дисбиоза влагалища позволят снизить риск персистенции ВПЧ, могут рассматриваться как важные профилактические меры, направленные на снижение риска развития диспластических процессов, рака вульвы, влагалища и ШМ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Hickey RJ, Zhou X, Pierson JD, et al. Understanding vaginal microbiome complexity from an ecological perspective. *Translational Res.* 2012;160(4):267-82.
2. Tachedjian G, O'Hanlon DE, Ravel J. The implausible in vivo role of hydrogen peroxide as an antimicrobial factor produced by vaginal microbiota. *Microbiome.* 2018;6(1):1-5.
3. Gajer P, Brotman RM, Bai G, et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med.* 2012;4(132):ra13252-52.
4. Younes, JA, Lievens E, Hummelen R, et al. Women and their microbes: the unexpected friendship. *Trends Microbiol.* 2018;26:16-32.
5. Tachedjian G, Aldunate M, Bradshaw CS, Cone RA. The role of lactic acid production by probiotic Lactobacillus species in vaginal health. *Res Microbiol.* 2017;168:782-92.
6. Srinivasan S, Fredricks DN. The human vaginal bacterial biota and bacterial vaginosis. *Interdisciplinary Perspectives Infect Dis.* 2008:750479-22.
7. Punzón-Jiménez P, Labarta E. The impact of the female genital tract microbiome in women health and reproduction: a review. *J Assist Reprod Genet.* 2021;38(10):2519-41.
8. Tuniyazi M, Zhang N. Possible therapeutic mechanisms and future perspectives of vaginal microbiota transplantation. *Microorganisms.* 2023;11(6):1427.
9. Beghini J, Linhares I, Giraldo P, et al. Differential expression of lactic acid isomers, extracellular matrix metalloproteinase inducer, and matrix metalloproteinase-8 in vaginal fluid from women with vaginal disorders. *BJOG: Int J Obstet Gynecol.* 2015;122(12):1580-5.
10. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(suppl._1):4680-7.
11. Doyle R, Gondwe A, Fan Y-M, et al. A Lactobacillus-deficient vaginal microbiota dominates postpartum women in rural Malawi. *Appl Environ Microbiol.* 2018;84(6):e02150-17.
12. Chee WJY, Chew SY, Than LTL. Vaginal microbiota and the potential of Lactobacillus derivatives in maintaining vaginal health. *Microb Cell Fact.* 2020;19(1):203.
13. Zheng J, Wittouck S, Salvetti E, et al. A taxonomic note on the genus Lactobacillus: description of 23 novel genera, emended description of the genus Lactobacillus Beijerinck 1901, and union of Lactobacillaceae and Leuconostocaceae. *Int J Syst Evol MicroBiol.* 2020;70(4):2782-58.
14. De Seta F, Campisciano G, Zanotta N, et al. The vaginal community state types microbiome-immune network as key factor for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis. *Front Microbiol.* 2019:2451.
15. Atassi F, Pho Viet Ahn DL, Lievin-Le Moal V. Diverse expression of antimicrobial activities against bacterial vaginosis and urinary tract infection pathogens by cervicovaginal microbiota strains of Lactobacillus gasseri and Lactobacillus crispatus. *Front Microbiol.* 2019;10:2900.
16. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, et al. Interplay between the temporal dynamics of the vaginal microbiota and human papillomavirus detection. *J Infect Dis.* 2014;210(11):1723-33.
17. Witkin SS, Mendes-Soares H, Linhares IM, et al. Influence of vaginal bacteria and D-and L-lactic acid isomers on vaginal extracellular matrix metalloproteinase inducer: implications for protection against upper genital tract infections. *MBio.* 2013;4(4).
18. Ragaliauskas T, Plečkaitytė M, Jankunec M, et al. Inerolysin and vaginolysin, the cytolysins implicated in vaginal dysbiosis, differently impair molecular integrity of phospholipid membranes. *Sci Rep.* 2019;9(1):10606.
19. Rampersaud R, Planet PJ, Randis TM, et al. Inerolysin, a cholesterol-dependent cytolysin produced by Lactobacillus iners. *J Bacteriol.* 2011;193(5):1034-41.
20. Macklaim JM, Fernandes AD, Di Bella JM, et al. Comparative meta-RNA-seq of the vaginal microbiota and differential expression by Lactobacillus iners in health and dysbiosis. *Microbiome.* 2013;1(1):12.
21. Zheng N, Guo R, Wang J, et al. Contribution of Lactobacillus iners to vaginal health and diseases: a systematic review. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:792787.
22. Spurbeck RR, Arvidson CG. Lactobacillus jensenii surface-associated proteins inhibit Neisseria gonorrhoeae adherence to epithelial cells. *Infect Immun.* 2010;78(7):3103-11.
23. Shannon B, Yi TJ, Perusini S, et al. Association of HPV infection and clearance with cervicovaginal immunology and the vaginal microbiota. *Mucosal Immunol.* 2017;10:1310-9.
24. Oerlemans E, Ahannach S, Wittouck S, et al. Impacts of menstruation, community type, and an oral yeast probiotic on the vaginal microbiome. *Msphere.* 2022;7(5):e00239-22.
25. Nowak RG, Randis TM, Desai P, et al. Higher levels of a cytotoxic protein, vaginolysin, in Lactobacillus-deficient community state types at the vaginal mucosa. *Sex Transm Dis.* 2018;45(4):e14.
26. Sharifian K, Shoja Z, Jalilvand S. The interplay between human papillomavirus and vaginal microbiota in cervical cancer development. *Virol J.* 2023;20(1):73.
27. Borgdorff H, Gautam R, Armstrong SD, et al. Cervicovaginal microbiome dysbiosis is associated with proteome changes related to alterations of the cervicovaginal mucosal barrier. *Mucosal Immunol.* 2016;9(3):621-33.
28. Ma B, Forney LJ, Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease. *Annu Rev Microbiol.* 2012;66:371-89.
29. de Abreu AL, Malaguti N, Souza RP, et al. Association of human papillomavirus, Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis co-infections on the risk of high-grade squamous intraepithelial cervical lesion. *Am J Cancer Res.* 2016;6(6):1371-83. eCollection 2016.
30. Verteramo R, Pierangeli A, Mancini E, et al. Human papillomaviruses and genital co-infections in gynaecological outpatients. *BMC Infect Dis.* 2009;9:16.
31. Kim SI, Yoon JH, Park DC, et al. Co-infection of Ureaplasma urealyticum and human papilloma virus in asymptomatic sexually active individuals. *Int J Med Sci.* 2018;15(9):915-920.
32. Smith SB, Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *J Physiol.* 2017;595(2):451-63.
33. Byrne EH, Doherty KE, Bowman BA, et al. Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract. *Immunity.* 2015;42(5):965-76.

34. Membrilla-Beltran L, Cardona D, Camara-Roca L, et al. Impact of Cervical Cancer on Quality of Life and Sexuality in Female survivors. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(4):3751.
35. Singh D, Vignat J, Lorenzoni V, et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. *Lancet Global Health.* 2023;11(2):e197-206.
36. Cascardi E, Cazzato G, Daniele A, et al. Association between cervical microbiota and HPV: could this be the key to complete cervical cancer eradication? *Biology.* 2022;11(8):1114.
37. Bonab FR, Baghbanzadeh A, Ghaseminia M, et al. Molecular pathways in the development of HPV-induced cervical cancer. *EXCLI J.* 2021;20:320.
38. Pappa KI, Lygirou V, Kontostathi G, et al. Proteomic analysis of normal and cancer cervical cell lines reveals deregulation of cytoskeleton-associated proteins. *Cancer Genomics Proteomics.* 2017;14(4):253-66.
39. Hong X, Wei Z, Xie M, et al. Ubiquitination of the HPV oncoprotein E6 is critical for E6/E6AP-mediated p53 degradation. *Front Microbiol.* 2019;10:2483.
40. Ng DS-C, Yam JC, Chen LJ, et al. Posttranslational modifications on the retinoblastoma protein. *J Biomed Sci.* 2022;29(1):1-16.
41. Alimena S, Davis J, Fichorova RN, et al. The vaginal microbiome: a complex milieu affecting risk of human papillomavirus persistence and cervical cancer. *Curr Probl Cancer.* 2022;46(4):100877.
42. Kwasniewski W, Wolun-Cholewa M, Kotarski J, et al. Microbiota dysbiosis is associated with HPV-induced cervical carcinogenesis. *Oncol Lett.* 2018;16(6):7035-47.
43. Curty G, de Carvalho PS, Soares MA. The role of the cervicovaginal microbiome on the genesis and as a biomarker of premalignant cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer. *Int J Mol Sci.* 2019;21(1):222.
44. Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas.* 2016;91:42-50.
45. Audirac-Chalifour A, Torres-Poveda K, Bahena-Román M, et al. Cervical microbiome and cytokine profile at various stages of cervical cancer: a pilot study. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153274.
46. Di Paola M, Sani C, Clemente AM, et al. Characterization of cervicovaginal microbiota in women developing persistent high-risk Human Papillomavirus infection. *Sci Rep.* 2017;7(1):10200.
47. Mitra A, MacIntyre DA, Lee YS, et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci Rep.* 2015;5:16865.
48. Łaniewski P, Barnes D, Goulder A, et al. Linking cervicovaginal immune signatures, HPV and microbiota composition in cervical carcinogenesis in non-Hispanic and Hispanic women. *Sci Rep.* 2018;8:7593.
49. Seo SS, Oh HY, Lee JK, et al. Combined effect of diet and cervical microbiome on the risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Nutr.* 2016;35:1434-41.
50. Oh HY, Kim BS, Seo SS, et al. The association of uterine cervical microbiota with an increased risk for cervical intraepithelial neoplasia in Korea. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:674.e1-9.
51. 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.* 2018;21:9-18.e8.
52. Schwabe RF, Jobin C. The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013;13:800-12. DOI:10.1038/nrc3610
53. Garrett WS. Cancer and the microbiota. *Science.* 2015;348:80-6. DOI:10.1126/science.aaa4972
54. Norenhag J, Du J, Olovsson M, et al. The vaginal microbiota, HPV and cervical dysplasia: a systematic review and network meta-analysis. *BJOG.* 2020;127(2):171-80.
55. Wang H, Ma Y, Li R, et al. Associations of cervicovaginal lactobacilli with high-risk HPV infection, cervical intraepithelial neoplasia, and cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis.* 2019;220(8):1243-54.
56. Chen Y, Qiu X, Wang W, 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;20:1-12.
57. Wu M, Gao J, Wu Y, et al. Characterization of vaginal microbiota in Chinese women with cervical squamous intra-epithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(10).
58. Wu S, Ding X, Kong Y, et al. The feature of cervical microbiota associated with the progression of cervical cancer among reproductive females. *Gynecol Oncol.* 2021;163(2):348-57.
59. Nieves-Ramírez M, Partida-Rodríguez O, Moran P, et al. Cervical squamous intraepithelial lesions are associated with differences in the vaginal microbiota of Mexican women. *Microbiol Spectr.* 2021;9(2):e00143-21.
60. Wei B, Chen Y, Lu T, et al. Correlation between vaginal microbiota and different progression stages of cervical cancer. *Genet Mol Biol.* 2022;45:e20200450.
61. Li X, Wu J, Wu Y, et al. Imbalance of vaginal microbiota and immunity: two main accomplices of Cervical Cancer in Chinese women. *Int J Women's Health.* 2023:987-1002.
62. Adhikari P, Vietje P, Mount S. Premalignant and malignant lesions of the vagina. *Diagn Histopathology.* 2017;23(1):28-34.
63. Kulkarni A, Dogra N, Zigras T. Innovations in the management of vaginal cancer. *Curr Oncol.* 2022;29(5):3082-92.
64. Bhat R. Vaginal Cancer: Epidemiology and Risk Factors. *Prevent Oncol Gynecologist.* 2019:309-14.
65. Łaniewski P, Ilhan ZE, Herbst-Kralovetz MM. The microbiome and gynaecological cancer development, prevention and therapy. *Nat Rev Urol.* 2020;17(4):232-50.
66. Gholiof M, Luca A-D, Wessels JM. The female reproductive tract microbiotas, inflammation, and gynecological conditions. *Front Reproduct Health.* 2022;4:963752.
67. Gillet E, Meys JF, Verstraelen H, et al. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2011;11:10.
68. Zhou FY, Zhou Q, Zhu ZY, et al. Types and viral load of human papillomavirus, and vaginal microbiota in vaginal intraepithelial neoplasia: a cross-sectional study. *Ann Transl Med.* 2020;8(21):1408.
69. Libby EK, Pascal KE, Mordechai E, et al. Atopobium vaginae triggers an innate immune response in an in vitro model of bacterial vaginosis. *Microbes Infect.* 2008;10:439-46.
70. Xie YH, Gao QY, Cai GX, et al. Fecal Clostridium symbiosum for Noninvasive Detection of Early and Advanced Colorectal Cancer: Test and Validation Studies. *EBioMedicine.* 2017;25:32-40.
71. Jett BD, Huycke MM, Gilmore MS. Virulence of enterococci. *Clin Microbiol Rev.* 1994;7:462-78.
72. Pedrão PG, Guimarães YM, Godoy LR, et al. Management of early-stage vulvar cancer. *Cancers.* 2022;14(17):4184.
73. Organization WH. Global Cancer Observatory-estimated number of new cases in 2020, worldwide, females, all ages. Ginebra, Suiza: WHO, 2020.
74. Pedrão PG, Guimarães YM, Godoy LR, et al. Management of early-stage vulvar cancer. *Cancers.* 2022;14(17):4184.
75. Canavan TP, Cohen D. Vulvar cancer. *Am Family Phys.* 2002;66(7):1269-75.
76. Wahid M, Dar SA, Jawed A, et al. Microbes in gynecologic cancers: causes or consequences and therapeutic potential. Seminars in cancer biology. Elsevier, 2022.
77. Rustetska N, Szczepaniak M, Goryca K, et al. The intratumour microbiota and neutrophilic inflammation in squamous cell vulvar carcinoma microenvironment. *Transl Med.* 2023;21(1):285. DOI:10.1186/s12967-023-04113-7

OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.05.2025
Статья принята к печати / The article accepted for publication: 29.08.2025