

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.3.039>



Матылевич О.П. ✉, Гришель А.С., Мавричев С.А.

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

## Вагинальный микробиом: общие положения и взаимосвязь с гинекологическим раком

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования, сбор материала и анализ, написание статьи – Матылевич О.П.; сбор материала и анализ, обработка данных и написание статьи – Гришель А.С.; редактирование и анализ – Мавричев С.А.

Подана: 12.08.2024

Принята: 23.09.2024

Контакты: [omatylevich@tut.by](mailto:omatylevich@tut.by)

### Резюме

В последние годы взаимосвязь между микробиотой и ее влиянием на здоровье человека стала предметом множества научных исследований. Хотя на сегодняшний день наиболее изучена микробиота желудочно-кишечного тракта, в последнее время интерес распространился и на другие ее виды. Нарушение качественного и количественного состава микробиоты пищеварительного тракта ведет также к изменению урогенитального микробиоценоза. Сложные взаимодействия между микробиотой кишечника и системным воспалением открывают новые аспекты в понимании развития онкологических процессов женской репродуктивной системы. Кроме того, существует тесная связь между микробиотой кишечника и уровнем циркулирующего эстрогена (эстроболом), изменение которого может приводить к развитию некоторых видов опухолей репродуктивной системы женщин. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше понимать взаимосвязь между микробиотой и раком, что, вероятно, улучшит диагностику и лечение онкологической патологии.

**Ключевые слова:** влагалищный микробиом, микробиота желудочно-кишечного тракта, дисбиоз, эстроболом

Olga P. Matylevich ✉, Aliaksandra S. Grishel, Siarhei A. Mavrichiev  
N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

## Vaginal Microbiome: General Provisions and Relationship with Gynecological Cancer

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** concept and design of the study, collection of material and analysis, article writing – Olga P. Matylevich; collection of material and analysis, data processing and article writing – Aliaksandra S. Grishel; editing and analysis – Siarhei A. Mavrichiev.

Submitted: 12.08.2024

Accepted: 23.09.2024

Contacts: omatylevich@tut.by

---

### Abstract

In recent years, the relationship between microbiota and its impact on human health has become the subject of many scientific studies. Although the gastrointestinal microbiota has been the most studied to date, interest has recently spread to other types of microbiota. Violation of the qualitative and quantitative composition of the gastrointestinal microbiota also leads to changes in the urogenital microbiocenosis. Complex interactions between intestinal microbiota and systemic inflammation open up new aspects in understanding the development of oncological processes in the female reproductive system. In addition, there is a close relationship between intestinal microbiota and the level of circulating estrogen (estrobolome), changes in which can lead to the development of some types of tumors of the female reproductive system. Further research is needed to better understand the relationship between microbiota and cancer, which is likely to improve the diagnosis and treatment of oncological pathology.

**Keywords:** vaginal microbiome, gastrointestinal microbiota, dysbiosis, estrobolome

---

### ■ ВВЕДЕНИЕ

До последнего времени изучение состава и функциональной активности микробиоты человека было крайне ограничено в связи с невозможностью культивирования подавляющего большинства микроорганизмов на питательных средах. Однако развитие таких технологий, как секвенирование 16S рибосомальной РНК, а также полногеномное секвенирование, позволило (в рамках 2 проектов по изучению микробиома человека – Human Microbiome Project и Metagenomics of Human Intestinal Tract) получить колоссальную по своим масштабам и значению информацию о составе и метаболической активности микробиоты [1, 2]. В настоящее время большое внимание уделяется изучению микробиоценоза желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). По мере исследования его роли и состава появляется все больше терминов, выделены такие понятия, как микрофлора, микробиота (совокупность микроорганизмов, заселяющих определенные среды человеческого организма) и микробиом (совокупность их генов) [3].

На сегодняшний день считается, что соотношение микробных клеток к клеткам человека составляет 1:1, а суммарное количество клеток в составе микробиоты

человека равно  $10^{13}$ – $10^{14}$ . Эти данные основаны на оценке общего количества бактериальных клеток в толстой кишке (примерно  $10^{13}$ ), в которой, как известно, наблюдается наивысшая плотность бактериальной флоры [4, 5]. Один из крупнейших научных проектов по изучению микроорганизмов и их функций Human Microbiome Project показал, что геномное разнообразие человеческого микробиома представляет собой, по существу, второй геном, который оказывает регулирующее влияние на собственные гены организма [1].

В последние годы взаимосвязь между микробиотой и различными аспектами здоровья стала предметом научных исследований. Хотя наиболее изученная микробиота касается ЖКТ, в последнее время интерес распространился и на другие участки тела. Раскрыты дисбактериоз женских половых путей и его возможное влияние на эндометриоз, синдром поликистозных яичников, воспалительные заболевания органов малого таза и гинекологический рак. Сложное взаимодействие между микробными сообществами и развитием, прогрессированием и лечением гинекологических злокачественных новообразований является развивающейся областью, еще не до конца изученной. Сложные взаимодействия между микробиотой кишечника и системным воспалением открывают новое измерение в понимании гинекологического рака [6].

## ■ ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О МИКРОБИОМЕ

Организм человека колонизирован разнообразным сообществом комменсальных, симбиотических и патогенных микроорганизмов, в том числе бактериями, грибами, протистами и вирусами. Микробиом человека включает почти в 150 раз больше генов, чем сам геном человека. Микробиота важна для нормального функционирования человеческого организма. Известным примером является необходимость микробиома кишечника для синтеза витаминов B12 и K, обеспечения целостности слизистой оболочки кишечника, предотвращения вторжения болезнетворных патогенов и созревания иммунной системы [7]. Следует отметить, что все количественное и качественное многообразие микроорганизмов в основном располагается в органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). На долю кишечной микрофлоры приходится около 70–80% всей микробиоты человеческого организма, что подчеркивает ее значимость в состоянии здоровья всех органов и систем [2].

Микробиом не только дополняет человеческий генный пул, но и демонстрирует значительно бóльшую пластичность и изменчивость по сравнению с человеческим геномом. Это означает, что состав микробиоты может быстро изменяться, реагируя на иммунную агрессию организма-хозяина, инфекции, новые компоненты пищевого рациона, прием антибиотиков, многие другие факторы. Способность микробиоты быстро приспосабливаться к изменяющимся условиям внешней среды путем изменения своего состава и ферментативной активности, в свою очередь, обеспечивает лучшую адаптацию человеческого организма к неблагоприятным факторам. Сложно переоценить роль микробиоты в развитии и функционировании иммунной системы организма-хозяина [8].

В различных отделах пищеварительного тракта состав и численность микробиоты значительно различаются. Наиболее скудным является микробное сообщество желудка, в котором обнаруживают представителей родов *Lactobacillus*, *Stomatococcus*, *Sarcina* в количестве до  $10^2$  в 1 г содержимого. В тонкой кишке, за исключением

дистальных отделов подвздошной кишки, количество микроорганизмов не превышает  $10^4$ – $10^5$  клеток на 1 г. Численность микроорганизмов в дистальных отделах подвздошной кишки значительно возрастает, достигая  $10^7$ – $10^8$  на 1 г. При этом в проксимальных отделах тонкой кишки обнаруживаются преимущественно грамположительные аэробные бактерии, в дистальных – грамотрицательные энтеробактерии и анаэробы. Микробиота толстой кишки представлена в основном анаэробными бактериями – их общее количество достигает огромных значений –  $10^{13}$  на 1 г содержимого [4, 5, 9].

Бактерии, входящие в состав микробиоты ЖКТ человека, условно можно разделить на представителей облигатной (около 90%), факультативной (около 10%) и транзитной (менее 1%) микрофлоры. К облигатной микрофлоре, постоянно присутствующей в организме человека, выполняющей важную роль в его метаболизме и защите от возбудителей инфекционных заболеваний, относятся преимущественно анаэробные бактерии, обитающие в толстой кишке (*Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Bacteroides*). Видовое разнообразие облигатной флоры невелико, крайне консервативно, однако численность (по сравнению с другими представителями) максимальна. К факультативной (сопутствующей) микрофлоре относятся условно-патогенные бактерии, доля которых в норме не превышает 10% (*Escherichia*, *Enterococcus*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium*, *Eubacterium* и др.). Количественный и качественный состав факультативной флоры подвержен значительным изменениям в зависимости от внешних факторов. Транзитная флора составляет менее 1%, в основном состоит из микроорганизмов, занесенных извне и транзитом проходящих ЖКТ. Некоторые представители транзитной флоры могут обладать высоким адгезивным или токсигенным потенциалом, приводя (при ослаблении защитных функций облигатной микрофлоры) к развитию кишечных инфекций.

Представители облигатной микробиоты образуют микроколонии, так называемую пристеночную флору, функционирующую в тесной взаимосвязи с кишечной стенкой. Облигатные анаэробы (бифидобактерии, бактероиды, пропионовокислые бактерии и др.) занимают нишу в непосредственном контакте с эпителием, далее располагаются аэротолерантные анаэробы (лактобациллы и др.), еще выше – факультативные анаэробы, а затем – аэробы [10].

Следует отметить, что бактерии, обитающие в просвете кишки (около 5% от микробной популяции) и являющиеся основными представителями фекальной микрофлоры, не взаимодействуют со слизистой оболочкой. Субстратом для жизнедеятельности полостной микрофлоры являются неперевариваемые пищевые волокна, на которых она и фиксируется. Состав полостной флоры крайне непостоянен, зависит от поступления пищевых веществ и множества других факторов. Полостная флора доминирует в фекальной микрофлоре, что заставляет с особой осторожностью оценивать изменения в различных микробных популяциях, выявляемых при бактериологическом исследовании кала [2, 10].

## ■ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МИКРОБИОТЫ С РАЗЛИЧНЫМИ СИСТЕМАМИ ОРГАНИЗМА-ХОЗЯИНА

Недавние исследования предоставляют убедительные доказательства связи между дисбиозом, т. е. нарушением микробиоты кишечника, и воспалительными заболеваниями ЖКТ, психоневрологическими расстройствами, псориазом, артритом

и некоторыми видами онкологических заболеваний (в первую очередь колоректальным раком). Это объясняется потенциальной иммунорегуляторной функцией микробиоты кишечника, имеющей большое значение в системном воспалительном клеточном ответе [3, 11–13].

Для поддержания кишечного гомеостаза и толерантности иммунной системы к бактериям-симбионтам, разграничения патогенов и комменсальных микробов необходимо соблюдение очень тонкого баланса между регуляторными (Т-лимфоциты-супрессоры) и эффекторными (Т-лимфоциты-хелперы) клетками, гармоничное сочетание «иммунологической толерантности и продуктивного иммунного ответа». Значительную роль в созревании иммунной системы и развитии иммунологической толерантности отводят кишечной микробиоте. Было продемонстрировано, что микробиота вмешивается в процессы хозяина, включая модификацию соединений и иммунитет хозяина, а приведенные ниже примеры демонстрируют, как такие вмешательства могут привести к развитию болезненных состояний [14].

### **Модификация желчных кислот**

Модификация желчных кислот может способствовать двунаправленной связи между микробиотой кишечника и хозяином. И хозяин, и кишечные бактерии модифицируют первичные желчные кислоты, холевую кислоту и хенодезоксихолевую кислоту на разных стадиях, при этом ферменты печени хозяина конъюгируют желчные кислоты с таурином или с глицином. После высвобождения конъюгированные кислоты деконъюгируются микроорганизмами кишечника с помощью микробной гидролазы желчных солей, чтобы удалить таурин и глицин и обеспечить их последующую переработку в толстой кишке во вторичные желчные кислоты другими микроорганизмами [15, 16].

Было продемонстрировано, что изменения в составе микробиоты кишечника влияют на модификацию желчных кислот и в конечном итоге могут приводить к воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК), болезни Крона, синдрому избыточного бактериального роста в тонком кишечнике, ожирению, циррозу и раку печени. Инфицирование вирусом гепатита В (ВГВ) также приводит к изменениям микробиоты кишечника. У пациентов с ВГВ наблюдается пониженное количество видов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* и повышенное количество видов *Enterococcus* и *Enterobacteriaceae* по сравнению с микробиомом кишечника здоровых людей [16, 17].

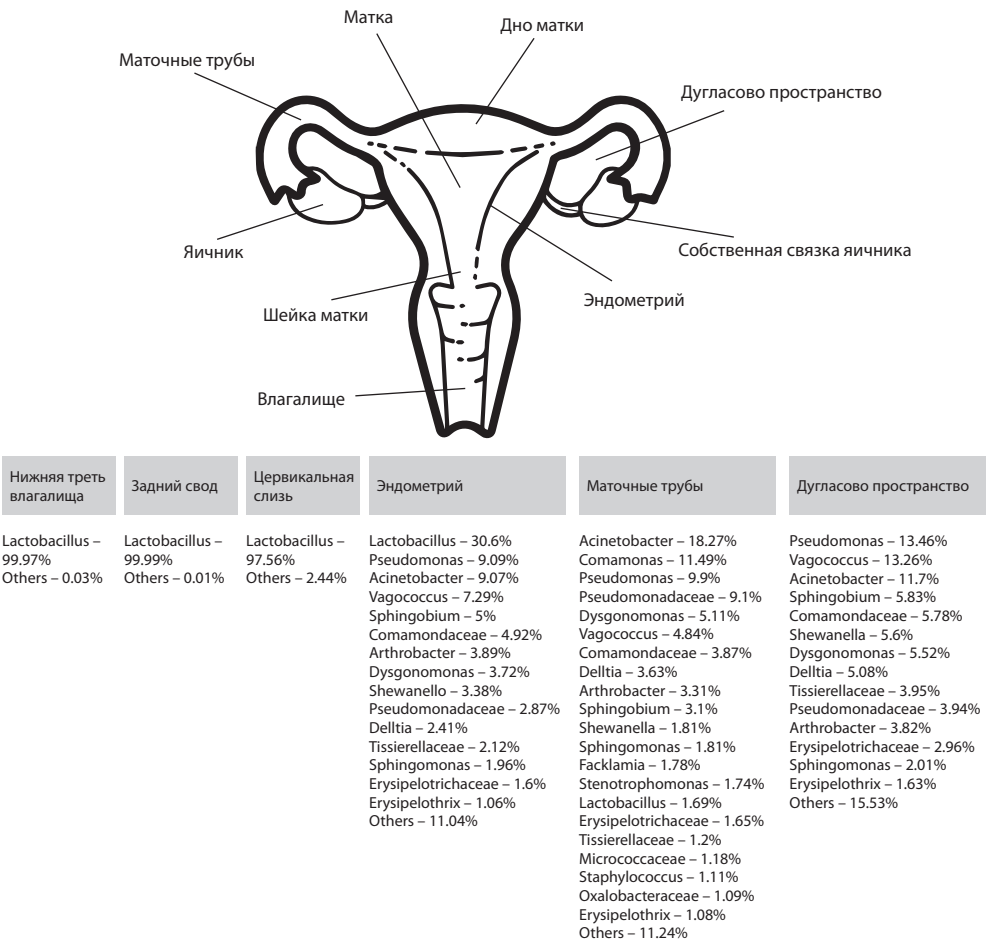
Сложная взаимосвязь между уровнем желчи и кишечной микробиотой еще полностью не выяснена. Изменения концентрации желчных кислот также могут менять физиологически значимые виды бактерий в микробиоме кишечника, а снижение концентрации желчных кислот связано с избыточным бактериальным ростом [16].

### **Иммунитет хозяина**

Микробиота кишечника представляет собой стимул, который способствует развитию иммунной системы и ее способности реагировать на патогены. Song et al. стремились определить, как бактерии, модифицирующие желчные кислоты, влияют на регуляторные Т-клетки толстой кишки, экспрессирующие транскрипционный фактор ROR  $\gamma$ +. Используя исследования диеты на мышах, Song et al. обнаружили, что ни изменение диеты, ни добавление желчных кислот не влияют на уровень бактерий, таких как кластеры *Clostridioides* IV или XIVa, участвующих во вторичной

переработке желчных кислот в толстой кишке мышей. Таким образом, кишечные бактерии быстро адаптируются к изменению диеты и выработка желчной кислоты не затрагивается [18].

Наличие провоспалительных цитокинов во многом зависит от реакции врожденной иммунной системы на присутствие микробных продуктов. Примером этого являются цитокины интерлейкина-36 (ИЛ-36), которые играют центральную роль в возникновении псориатического воспаления кожи, а также могут действовать как медиаторы желудочно-кишечного и легочного воспаления. ИЛ-36 также является важным медиатором метаболических заболеваний, связанных с ожирением, согласно работе Giannoudaki et al., где уточняется, что ИЛ-36 действует совместно с *Akkermansia muciniphila* в микробиоме кишечника против ожирения. Мыши с дефицитом ИЛ-36 не только продемонстрировали измененный микробиом кишечника, но и увеличили численность *A. muciniphila* и экспрессию слизи толстой кишки [19, 20].



**Разнообразие микробиоты женского репродуктивного тракта [21, 37]**  
**Diversity of the microbiota of the female reproductive tract [21, 37]**

## **Взаимоформирование микробиоценоза ЖКТ и органов репродуктивной системы**

Женский репродуктивный тракт (ЖРТ) содержит специфический микробиом, который играет важную роль в поддержании здоровья и гомеостаза. У большинства женщин репродуктивного возраста в микробиоме нижних отделов репродуктивного тракта (вагалища и шейки матки) преобладают виды *Lactobacillus*, приносящие пользу посредством симбиотических отношений с организмом-хозяином. Напротив, верхний отдел (матка, маточные трубы и яичники) может быть стерильным у здоровых женщин или содержать микробиом с низкой биомассой и разнообразной смесью микроорганизмов (см. рисунок). При возникновении дисбиоза измененная иммунная и метаболическая сигнализация может влиять на развитие онкологического процесса, включая хроническое воспаление, нарушение эпителиального барьера, изменения клеточной пролиферации и апоптоза, нестабильность генома, ангиогенез и метаболическую дисрегуляцию.

У людей генитальная микробиота может взаимодействовать с другими микробиотами. Кроме того, исследования также показывают, что микробиота вагалища и мочевого пузыря обладает аналогичными функциональными возможностями, которые отличаются от микробиоты кишечника.

### **■ ЖЕНСКИЕ МИКРОБНЫЕ ОСИ**

Микробиота ЖРТ взаимодействует с кишечником (ось вагалища – кишечник), и микробиотой мочевыводящих путей (ось вагалища – мочевой пузырь), и, возможно, с другими дистальными участками слизистой оболочки (например, ротовой полости) через прямые или опосредованные эстроген-механизмы. Кроме того, микробиота кишечника может косвенно влиять на генитальную микробиоту через эстроболом. В нижних отделах репродуктивного тракта эстроген играет решающую роль в гомеостазе, способствуя росту *Lactobacillus* spp. путем индукции производства гликогена. Тем не менее исследования показали, что на циркулирующий уровень эстрогена в организме влияет микробиота кишечника, что приводит к концепции опосредованной эстрогеном оси кишечник – вагалище. Взаимодействие между этими 2 дистальными участками слизистой оболочки включают в себя кишечные бактерии, способные метаболизировать эстрогены, совокупность этих микроорганизмов и их генов называется эстрогеномом. Эти микроорганизмы выделяют  $\beta$ -глюкуронидазу и  $\beta$ -глюкозидазу, которые деконъюгируют конъюгированные эстрогены и способствуют их реабсорбции в кровоток. После деконъюгации свободный эстроген транспортируется в дистальные участки (включая ЖРТ), где он связывается со своими рецепторами и вызывает внутриклеточную сигнализацию, что приводит к увеличению выработки гликогена и слизи и утолщению эпителия. Таким образом, снижение разнообразия микробиоты кишечника (в результате отсутствия бактерий, метаболизирующих эстроген) может повлиять на состав микробиома вагалища (особенно доминирование лактобактерий) через эстроболом [22, 23].

Микробиота в кишечнике человека имеет большое значение для поддержания здоровья и при возникновении болезней. Микробиота кишечника взаимодействует с иммунной системой, способствуя созреванию иммунных клеток и нормальному развитию иммунных реакций. Поскольку считается, что аномальный воспалительный ответ и активация иммунных клеток в брюшной полости участвуют в патогенезе

эндометриоза, предполагают, что существует связь между микробиотой и эндометриозом [2, 24]. Проведенные исследования показывают, что дисбактериоз приводит к увеличению уровня эстрогена в крови. Повышенные концентрации эстрогенов способны стимулировать рост эктопических очагов, а также усиливать воспалительную активность в них [2, 25]. Микробиота может принимать участие в патогенезе эндометриоза, влияя на эпигенетические, иммунологические и/или биохимические функции макроорганизма. Проведено сравнение микробиоты кишечника, влагалища и шейки матки у женщин с эндометриозом и без него. В ходе этого исследования обнаружены различия в составе микробиоты у пациенток. Установлено отсутствие определенного рода *Atopobium* в микробиоте влагалища и шейки матки, повышенное присутствие *Gardnerella* в микробиоте шейки матки и преобладание кишечной микробиоты *Escherichia* и *Shigella* в группе женщин с подтвержденным диагнозом эндометриоза [26].

Установлено, что на количественный и качественный состав микрофлоры урогенитального тракта у женщин влияют дисбактериоз кишечника, инфекционно-воспалительные заболевания желудка и кишечника, а также пероральный прием антибиотиков. Уменьшение количества лактобацилл и бифидобактерий снижает резистентные способности и увеличивает восприимчивость к действию условно-патогенных и болезнетворных микроорганизмов, содержание которых повышается в 1000 раз и более. Показано, что увеличение уровней условно-патогенных микроорганизмов и снижение количества бифидо- и лактобактерий (менее 70%) в кишечнике ассоциированы с повышением содержания условно-патогенных микроорганизмов в вагинальном биоптате у пациенток с инфекционно-воспалительными заболеваниями органов половой системы. Это связано с тем, что сапрофиты и условно-патогенная микрофлора способны проникать в репродуктивные органы женщины при увеличении проницаемости слизистой оболочки кишечной стенки, а также в сосудистую сеть, что может наблюдаться, например, на фоне антибиотикотерапии. На основании полученных данных такие облигатные анаэробы, как *Fusobacterium*, *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus* и прочие, обитающие в основном в ЖКТ, сейчас рассматриваются как главные патогены, вызывающие воспалительные реакции в органах репродуктивной системы женщин, а также участники коинфицирования на фоне существующего инфекционно-воспалительного процесса [27, 28].

Микробиота влагалища играет важную роль в поддержании среды, защищающей от вирусных или бактериальных инфекций, включая вирус иммунодефицита человека. *Lactobacillus* spp. представляют собой наиболее распространенный род бактерий у женщин. Исследования, основанные на секвенировании нового поколения, облегчили детальную характеристику здорового вагинального микробиома и показали, что существует 5 основных типовых состояний сообщества микробиома (TCCM). В TCCM I, II, III и V преобладают *Lactobacillus Crispatus*, *L. Gasseri*, *L. Iners* и *L. Jensenii* соответственно, тогда как TCCM IV имеет характерно низкое количество лактобактерий и увеличенное разнообразие анаэробных бактерий, ответственных за развитие бактериального вагиноза (БВ) [29].

*Lactobacillus* spp. поддерживают защитную среду против инфекций, вырабатывая несколько факторов, в том числе молочную кислоту, снижающую pH (~4), и бактериоцины. Состав вагинальной микробиоты меняется со временем в зависимости от уровня эстрогена на протяжении жизни женщины. Дисбиоз влагалища

характеризуется разнообразной микробиотой с большим количеством анаэробных бактерий, нарушением целостности эпителия и усиленной микробной транслокацией. Он также индуцирует выработку провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ) или ИЛ-8, снижает экспрессию муцина и стимулирует активацию CCR5+CD4+ Т-клеток [30].

## ■ СВЯЗЬ МИКРОБИОМА И РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

До сих пор мало исследований было посвящено природе микробиоты эндометрия, поэтому эта тема все еще требует дальнейших исследований для объяснения роли микроорганизмов в поддержании симбиоза, а также развитии дисбактериоза, вызывающего бесплодие наряду с неопластическими изменениями [31]. В настоящее время в литературе имеется несколько работ по анализу состава микрофлоры женской репродуктивной системы и ее периодических изменений, возникающих в результате гормональных изменений или беременности. Эндометрий представляет собой особую ткань и демонстрирует ряд периодических изменений, таких как быстрая пролиферация, секреторная трансформация, ангиогенез, интерстициальный отек или десквамация. Как показано в имеющихся исследованиях, состав не только микробиоты, но и иммунокомпетентных клеток и характер экспрессии воспалительных генов претерпевают интенсивные изменения в зависимости от меняющихся фаз эндометрия [32].

Исследования Mitchell et al. показали, что *Lactobacillus* являются ведущим типом микроорганизмов, обнаруживаемых в эндометрии и влагалище, демонстрируя, что наличие низких уровней бактерий в матке характеризуется наличием *Lactobacillus* spp., и за которыми следуют *Gardnerella* spp., *Atopobium* spp., *Prevotella* spp. и *Sneathia* spp., не было связано со значительной воспалительной реакцией [33]. Аналогичным образом Fang et al. подтвердили составы микробиома влагалища и эндометрия пациенток в различных состояниях, включая здоровых женщин, пациентов с полипами эндометрия и с хроническим эндометритом, доказав существенные различия между микробиомом влагалища и эндометрия, в котором *Lactobacillus* spp., *Gardnerella* spp., *Bifidobacterium* spp., *Alteromonas* spp. и *Streptococcus* spp. были значительно более распространены в здоровой ткани эндометрия [34]. По результатам исследования, проведенного Moreno et al. в 2022 г., было установлено, что наличие бактерий рода *Lactobacillus* отрицательно коррелирует с наличием патогенных бактерий и положительно коррелирует с комменсальными бактериями, что может иметь существенное значение для стабильности экосистемы эндометрия. Было также показано, что потеря *Lactobacillus* spp. и наличие специфических патогенных бактерий, таких как *Bifidobacterium* spp., *Chryseobacterium* spp., *Gardnerella* spp., *Streptococcus* spp., *Atopobium* spp. или *Klebsiella* spp. в эндометриальной жидкости и/или *Bifidobacterium* spp., *Gardnerella* spp., *Klebsiella* spp. и *Neisseria* spp. в биопсиях эндометрия, были дополнительно связаны с неудачными репродуктивными результатами. Исследование также показало, что профиль дисбиотической микрофлоры эндометрия состоит из *Atopobium* spp., *Bifidobacterium* spp., *Chryseobacterium* spp., *Gardnerella* spp., *Haemophilus* spp., *Klebsiella* spp., *Neisseria* spp., *Staphylococcus* spp. и *Streptococcus* spp. и был связан с неудачными беременностями и низкими показателями живорождения. Напротив, *Lactobacillus* постоянно обогащались у пациенток с высокими показателями живорождения [35]. Кроме того, исследование, проведенное Libby et al.

в 2008 г., продемонстрировало, что такие микроорганизмы, как *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*, являются основными бактериальными патогенами, связанными с вагинитом, и отвечают за стимуляцию врожденного иммунного ответа эпителиальных клеток влагалища. Кроме того, в поддержку этой теории было показано, что эпителиальные клетки влагалища секретируют ИЛ-6 и ИЛ-8 в ответ на *Atopobium vaginae* и *Gardnerella vaginalis*, но не на *Lactobacillus crispatus*. Кроме того, авторы обнаружили, что *Atopobium vaginae* индуцирует повышенные уровни транскриптов антимикробного пептида ИЛ-6, ИЛ-8 и  $\beta$ -дефензина 4. Напротив, реакция эпителиальных клеток влагалища на микроорганизмы была опосредована Toll-подобным рецептором 2, который требовал адаптерного белка MyD88 и включал активацию сигнального пути NF- $\kappa$ B. Результаты, представленные исследователями, указывают на то, что *Atopobium vaginae* и *Gardnerella vaginalis* стимулируют врожденный иммунный ответ эпителиальных клеток влагалища, что приводит к локальной продукции цитокинов и дефензина, которые могут способствовать патогенезу БВ [36].

В литературе также имеются исследования, в которых состав микробиоты женских половых путей анализировался в разрезе отдельных мест в пределах, например, нижней трети влагалища, заднего свода, левой или правой фаллопиевых труб, эндометрия и цервикальной слизи, собранной из цервикального канала. Такой комплексный подход привел к глубокому анализу состава микробиоты, которая оказалась гораздо более разнообразной. Chen et al. в 2017 г. показали, что в образцах из влагалища и цервикальной слизи доминирующим типом бактерий были *Lactobacillus* spp., составляющие 97,56–99,99% обнаруженных микроорганизмов. С другой стороны, исследованные образцы из брюшной и маточной областей (которые были собраны во время лапароскопии или лапаротомии) показали гораздо большее разнообразие. Был проанализирован состав микробиоты эндометрия, фаллопиевых труб и брюшной жидкости, показано снижение количества *Lactobacillus* spp. до 30,6% для эндометрия и до 1,69% для маточных труб. Кроме того, в анализируемых образцах также изменился процент видов *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. и *Vagococcus* spp. [37].

## ■ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗНООБРАЗИЕ СОСТАВА МИКРОБИОТЫ ЭНДОМЕТРИЯ И МАТКИ

Поскольку в большинстве случаев забор проб из матки проводится через шейку матки, трудно избежать перекрестного загрязнения микрофлорой шейки матки и влагалища. Кроме того, маточные манипуляторы и расширители шейки матки могут способствовать перекрестному заражению шейки матки, но об этом редко сообщается в исследованиях.

Другим существенным ограничением в этой области является размер когортных исследований, что отчасти обусловлено трудностями в наборе пациентов и техническими трудностями, связанными с получением образцов из матки. Исследования гистерэктомии показали, что уровень внутриматочной бактериальной колонизации колеблется от 0% в когорте из 10 женщин в Финляндии [38] до 31% у 100 женщин в Англии [39]. Исследования трансцервикального взятия образцов показывают более высокие уровни внутриматочной бактериальной колонизации, но степень цервикального или вагинального загрязнения образцов эндометрия неизвестна. Другим важным фактором является происхождение или этническая принадлежность

набранных пациентов. Генетический и филогенетический состав сообщества микробиома человека значительно варьируется в зависимости от человека, географического положения, первого контакта младенцев с окружающей средой, диеты, образа жизни или использования антибиотиков. Из-за, как правило, небольшого размера выборки и филогенетического разнообразия статистическая мощность результатов снижается. Если существуют различия в микробиоме матки между этническими группами, это может иметь значение в качестве факторов риска гинекологических и репродуктивных последствий, но следует также учитывать изменения в социально-экономическом статусе и окружающей среде, такие как уровни эстрогена, половое созревание, менструации, сексуальная активность и питание [40].

## ■ СОСТАВ МИКРОБИОТЫ ЭНДОМЕТРИЯ И МАТКИ ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

В соответствии с недавней тенденцией микроорганизмов в развитии и прогрессировании различных неопластических заболеваний, ученые также решили более подробно рассмотреть, могут ли изменения микробиоты матки и эндометрия существенно влиять на развитие рака [41]. Ограниченные данные, имеющиеся в литературе, показывают, что женщины, страдающие гинекологическими патологиями, такими как хронический эндометрит, дисфункциональное маточное кровотечение, эндометриоз, полипы эндометрия, рак, или гиперплазия эндометрия, или бесплодие, имеют измененный состав микробиоты матки по сравнению со здоровыми женщинами. Все эти результаты способствуют увеличению потока информации, указывающей на то, что микробное разнообразие в матке имеет как физиологическое, так и патофизиологическое значение. Некоторые наблюдательные исследования подтвердили, что инфекции женских половых органов, такие как эндометрит и воспаление органов малого таза, связаны с развитием рака матки. Известно, что рак эндометрия вызван избытком эстрогенов, но теоретически колонизация и инфицирование микроорганизмами может привести к хроническому воспалению и, таким образом, способствовать повышению риска рака эндометрия. Однако в настоящее время лишь несколько исследований рассматривают этот чрезвычайно интересный и клинически важный аспект [42].

В исследовании 2016 г. Walther-Antonio et al. показали существенные различия в составе микрофлоры верхних и нижних сегментов женских половых органов у женщин после гистерэктомии по поводу рака эндометрия, гиперплазии эндометрия или доброкачественных состояний матки. *Shigella* spp. и *Barnesiella* spp. были идентифицированы как наиболее доминирующие микроорганизмы у женщин с эндометритом или аномальным эндометриальным кровотечением. Кроме того, исследования показали существенные различия в составе микрофлоры эндометрия при гиперплазии, что позволяет предположить роль микрофлоры на ранних стадиях клеточной трансформации, учитывая, что гиперплазия является предраковой патологией эндометрия [43]. Исследования по секвенированию области V3-V5 16S рДНК в образцах пациентов с раком эндометрия показали, что *Staphylococcus* spp., *Blautia* spp. и *Parabacteroides* spp. были особенно важны в когорте доброкачественных заболеваний, тогда как бактерии родов *Bacteroides* и *Faecalibacterium* были более важны в когорте рака эндометрия. Это позволило подтвердить, что бактерии рода *Bacteroides* являются доминирующими таксонами матки. Кроме того, авторы

обнаружили, что в нижних отделах половых путей (т. е. во влагалище и шейке матки) доминантными таксонами были *Prevotella* spp. и *Lactobacillus* spp., *Stenotrophomonas* spp. и *Shigella* spp. являются более характерными для доброкачественной когорты, а *Porphyromonas* чаще встречается у пациенток с диагнозом «рак эндометрия». Как показали другие исследования, имеющиеся в литературе, *Porphyromonas* spp. ранее были выделены внутриклеточно, и, возможно, они способны вмешиваться в нормальные клеточные регуляторные процессы и таким образом запускать процесс канцерогенеза [43, 44].

Аналогичные результаты были получены Walsh et al. в 2019 г., исследование которых было направлено на определение влияния характеристик пациенток (т. е. статуса менопаузы, индекса массы тела и pH влагалища) и того, как эти факторы могут привести к изменениям в микробиоме у пациенток с раком эндометрия. Исследователи обнаружили, что ранее упомянутые факторы риска рака эндометрия увеличивают разнообразие микробиоты эндометрия. В некоторых образцах были обнаружены *Anaerococcus Tetradius*, *Anaerococcus Lactolyticus*, *Peptoniphilus coxii* и *Campylobacter ureolyticus*, которые коррелировали со статусом менопаузы. Присутствие *Porphyromonas somerae*, подтвержденное с помощью целевой количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР), было идентифицировано как наиболее прогностический микробный маркер рака эндометрия и существенно не коррелировало со статусом менопаузы. Дальнейшие исследования показали, что микробиота матки, содержащая *Porphyromonas somerae*, имеет высокую прогностическую ценность для сопутствующего рака матки с положительной прогностической ценностью в 86% при учете статуса менопаузы и ожирения. В результате обоих исследований *Porphyromonas somerae* признана биомаркером заболевания [45].

Gonzalez-Bosquet et al. в 2021 г. сравнили микробиом верхних половых путей женщин в среде рака эндометрия и яичников с контрольными образцами (маточные трубы). Они измерили различия в бактериальных, архейных и вирусных транскриптах (БАВТ) между серозной карциномой высокой степени злокачественности (СК) и эндометриоидной карциномой (ЭК) и обнаружили 93 БАВТ, различающихся по экспрессии между 2 типами гинекологических опухолей, из которых было отмечено 7 существенных различий (*Salinibacter ruber*, *Bacillus tropicus*, *Pusillimonas* sp. ye3, *Riemerella anatipestifer*, *Nostocales cyanobacterium* HT-58-2, *Orygia pseudotsugata* и *Corynebacterium pseudotuberculosis*). Тем не менее в контрольной группе эти виды БАВТ были наиболее многочисленными, тогда как в образцах ЭК – и тем более в образцах СК высокой степени злокачественности – экспрессия БАВТ была ниже. Эти результаты могут привести к открытию того, что экспрессия БАВТ происходит из геномного материала, встроенного в геном человека, который связан с инфекционными и неопластическими сигнальными путями [46].

## ■ МИКРОБНЫЙ ДИСБИОЗ И ЕГО ИММУННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ, СВЯЗАННЫЕ С РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ

В эндометрии человека существует сложная система, которая предотвращает риск заражения и позволяет имплантировать бластоцисты для роста плода. В связи с этим многие ученые предположили, что эндометрий может функционировать как третичный лимфоидный орган, играющий ключевую роль в иммунном надзоре за маткой. Результаты, представленные на данный момент в литературе, позволяют

предположить, что хроническое воспаление, вызванное дисбактериозом, может быть фактором риска развития опухоли и потенциально может стать новым опухолевым биомаркером и терапевтической мишенью. Однако в развитие канцерогенеза в ЖРТ может быть вовлечен не только микробиом эндометрия или матки. Все больше и больше исследований также касается роли микробиоты кишечника, которая также может влиять на здоровье хозяина через изменения в его метаболизме (т. е. наборе всех метаболитов, присутствующих в организме, ткани или клетке). Микробиота кишечника также оказывает различные воздействия на кишечную среду, влияя на репродуктивную эндокринную систему путем взаимодействия с эстрогенами, андрогенами, инсулином и другими гормонами. Микробиота кишечника не только регулируется эстрогенами, но и играет роль в корректировании самого уровня эстрогена. Эстрогены являются основным регулятором кишечного микробиома, а репертуар генов кишечной микробиоты, способных метаболизировать эстрогены, называется эстроболомом. Исследования выявили кластер генов, которые кодируют ферменты, метаболизирующие эстроген, обнаруженные только у бактерий в микробиоме кишечника. Более того, кишечные микроорганизмы играют решающую роль в метаболизме эстрогенов, о чем свидетельствует тот факт, что применение антибиотиков снижает уровень эстрогенов [47, 48].

## ■ ЭСТРОБОЛОМ И РАК ЭНДОМЕТРИЯ

Эстрогены играют важную роль в развитии и поддержании женской репродуктивной системы. Они модулируют микроокружение нижней части женской репродуктивной системы посредством увеличения толщины эпителия, увеличения концентрации гликогена, увеличения секреции слизи, стимулирования численности лактобацилл и, косвенно, продукции молочной кислоты. Рак эндометрия, эндометриоз и миома матки – все это пролиферативные заболевания, связанные с гормональной дисфункцией. Повышенный уровень эстрогенов, а также отсутствие противоположного эффекта прогестерона обуславливают неравенство между выработкой прогестерона и эстрогенов, влияя на эпителий, что может привести к неконтролируемому профилированию и гипертрофии, способствующим развитию рака эндометрия [49, 50].

## ■ МИКРОБИОТА И РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Более 95% случаев рака шейки матки вызвано инфицированием вирусом папилломы человека (ВПЧ). ВПЧ-инфекция очень часто встречается среди населения; по оценкам, более 70% сексуально активных женщин заражаются в течение жизни, причем пик распространенности приходится на молодых женщин в возрасте до 25 лет [51]. Недавние исследования показали, что обилие вагинального вида *L. gasseri* связано с клиренсом ВПЧ, тогда как *Atopobium* spp. связан с персистенцией ВПЧ. Кроме того, было замечено, что в микробиоте женщин с дисплазией шейки матки и раком шейки матки наблюдается истощение *Lactobacillus* spp. по сравнению со здоровыми женщинами, и, в частности, некоторые микроорганизмы, связанные с БВ, такие как *Gardnerella*, *Megasphaera*, *Prevotella*, *Peptostreptococcus*, *Streptococcus*, *Sneathia sanguinegens* и *Atopobium*, значительно более распространены во влагалищной микробиоте пациенток с инфекцией ВПЧ. Кроме того, было замечено, что женщины с вагинальной микробиотой, в которой преобладают *L. iners*, имеют более высокую вероятность заражения ВПЧ-инфекцией высокого риска и развития

злокачественных новообразований по сравнению с женщинами, у которых в вагинальной микробиоте преобладает *L. crispatus*. *L. iners* менее способна ингибировать колонизацию патогенов, и это, по-видимому, зависит от продукции только изоформы L-молочной кислоты, которая имеет менее выраженные защитные свойства, чем изоформа D-молочной кислоты. Кроме того, присутствие *L. iners* связано с наличием нескольких провоспалительных цитокинов и с продукцией инеролизина, порообразующего цитотоксина, подобного белку вагинолизину, продуцируемому *Gardnerella spp.*, который способствует инфекциям за счет образования пор в вагинальном эпителии [52].

Дисбактериоз влагалища может создавать провоспалительную среду, которая увеличивает персистенцию инфекции ВПЧ и вирусную трансформацию, включая экспрессию Е6 и Е7, нестабильность генома и активацию теломеразы, что вызывает клеточную трансформацию. У женщин с вагинальной микробиотой, в которой преобладает CST IV, наблюдается несколько провоспалительных факторов, таких как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-12p70, ИЛ-10 и ИЛ-8. Недавние исследования показали, что инфекция *C. trachomatis* связана с инфекцией ВПЧ и может увеличить риск персистенции и прогрессирования до цервикальной интраэпителиальной неоплазии высокой степени. Хотя нет никаких доказательств того, что *C. trachomatis* напрямую влияет на ДНК хозяина или транскрипцию генов ВПЧ, в нескольких исследованиях сообщалось о ряде биологических механизмов, с помощью которых *C. trachomatis* может увеличивать риск рака шейки матки. Было замечено, что *C. trachomatis* разрушает N-кадгерин-зависимые межклеточные соединения посредством участия ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и реорганизации актинового цитоскелета и таким образом увеличивает воздействие ВПЧ на базальные клетки. Также *C. trachomatis* может оказывать антиапоптотическое действие, что может зависеть от кодируемых белковых факторов, которые прерывают множество различных путей апоптоза клеток-хозяев. Кроме того, было замечено, что *C. trachomatis* может увеличить риск заражения ВПЧ и его персистенции за счет ингибирования экспрессии  $\gamma$ -индуцируемого интерферона главного комплекса гистосовместимости класса II (МНС-II). Комплексное воздействие этих условий может напрямую влиять на развитие предраковых поражений и прогрессирование рака [53, 54].

## ■ МИКРОБИОТА И РАК ЯИЧНИКОВ

Недавние исследования подтвердили существование специфической микробиоты яичников. В образцах пациенток с раком яичников преобладали *Proteobacteria* и *Firmicutes* по сравнению с контрольными образцами. *Proteobacteria* и *Firmicutes* выделяют бактериальные токсины, такие как колибактин и цитолетальные токсины, обуславливающие растяжение клеток, вызывая повреждение ДНК посредством двухцепочечных разрывов и тем самым активируя путь контрольной точки повреждения ДНК.

Nené et al. в 2019 г. подчеркнули, что у женщин с раком яичников наблюдается истощение количества *Lactobacillus spp.* по сравнению с контрольной группой. В частности, истощение *Lactobacillus spp.* более повышено у пациентов с мутацией BRCA (1/2) [55]. Вагинальные лактобактерии используют вагинальные гликогены для производства молочной кислоты. Высокие уровни эстрогена приводят к высвобождению гликогенов, которые вырабатываются эпителиальными клетками влагалища.

Гликоген расщепляется вагинальным ферментом  $\alpha$ -амилазой на мальтозу, мальтотриозу и  $\alpha$ -декстрины, которые производят молочную кислоту посредством ферментации [56]. Widschwendter et al. определили, что уровень прогестерона был выше на протяжении всего менструального цикла (в частности, во время лютеиновой фазы) у женщин с мутацией BRCA по сравнению с контрольной группой. Высокие уровни концентрации прогестерона снижают концентрацию гликогена во влагалище, создавая среду, менее благоприятную для роста *Lactobacillus* spp. [57]. В недавнем исследовании было обнаружено, что антитела Pgp3 и CHSP60-1 против *C. trachomatis* связаны с повышенным риском рака яичников посредством антиапоптотического эффекта, который, в свою очередь, способствует выживанию клеток с поврежденной ДНК, что приводит к повышенному риску возникновения рака.

Недавние исследования выявили возможную корреляцию между микробиотой кишечника и раком яичников. Данные свидетельствуют о том, что микробиота кишечника играет роль в модуляции системного воспаления и иммунных реакций, тем самым влияя на микроокружение опухоли яичников. Дисбактериоз, характеризующийся дисбалансом микробного состава, участвует в создании воспалительной среды, способствующей развитию рака. В частности, в образцах рака яичников были идентифицированы специфические бактериальные Firmicutes, такие как *Abiotrophia*, *Bacillus*, *Enterococcus*, *Erysipelothrix*, *Geobacillus*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Listeria*, *Pediococcus*, *Peptoniphilus* и *Staphylococcus* [58].

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что нарушение качественно и количественного состава микробиоты ЖКТ ведет к изменению урогенитального микробиоценоза. Механизмы, согласно которым микробиота участвует в развитии и прогрессировании рака, еще не до конца изучены. Однако некоторые исследования показывают, что дисбактериоз влагалища и присутствие патогенов могут вызывать воспаление за счет высвобождения провоспалительных факторов, продукции канцерогенных метаболитов и модуляции иммунных ответов хозяина. Все эти факторы участвуют в патогенезе и прогрессировании гинекологического рака. Кроме того, существует тесная связь между микробиотой кишечника и уровнем циркулирующего эстрогена (эстроболомом), изменение которого может привести к возникновению эстроген-зависимых гинекологических опухолей, таких как рак яичников и эндометрия.

Рутинные методы скрининга могут иметь ограничения для определения некоторых видов бактерий, присутствующих в микробиоте. Кроме того, методы отбора проб, используемые при рутинном скрининге, такие как мазки или биопсия, могут не охватить все разнообразие бактерий, обитающих на определенном участке тела, что приводит к потенциальной недостаточной представленности некоторых видов. Состав микробиоты изменяется с течением времени из-за таких факторов, как диета, употребление лекарственных средств и воздействие окружающей среды. Устранение этих ограничений может потребовать разработки более чувствительных и комплексных методов скрининга, а также рассмотрения возможности интеграции мультиомических подходов для обеспечения более целостного представления о микробиоте и ее роли в здоровье и заболеваниях. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше понять многогранную взаимосвязь между микробиотой

и гинекологическим раком, чтобы идентифицировать микробные признаки и дать представление о будущих вмешательствах, которые могут переопределить разнообразие методов профилактики и лечения.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Turnbaugh P, Ley R, Hamady M, et al. The Human Microbiome Project. *Nature*. 2007;449:804–810. doi: 10.1038/nature06244
2. Kupina A.D., Petrov Yu.A., Ozdueva I.M. Enteric and Vaginal Microbiocenosis and Implications for Female Reproductive Health. *Doctor.Ru*. 2021;20(1):73–77. doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-73-77. (in Russian)
3. Hold G.L., Smith B., Grange C., et al. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: what have we learnt in the past 10 years? *World J. Gastroenterol.* 2014;20(5):1192–210. doi: 10.3748/wjg.v20.i5.1192
4. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2008;134(2):577–594. doi: 10.1053/j.gastro.2007.11.059
5. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biology*. 2016;14(8):e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533
6. Cocomazzi G, Del Pup L, Contu V, Maggio G, Parmegiani L, Ciampaglia W, De Ruvo D, Faioli R, Maglione A, Baldini GM, Baldini D, Paziienza V. Gynecological cancers and microbiota dynamics: insights into pathogenesis and therapy. *Int J Mol Sci*. 2024;25(4):2237. doi: 10.3390/ijms25042237
7. Conlon M.A., Bird A.R. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients*. 2014;7(1):17–44. doi: 10.3390/nu7010017
8. Ivashkin VT, Ivashkin KV. Human microbiome, applied to clinical practice. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2017;27(6):4–13. (in Russian)
9. Microbiota. Nikonov E.L., Popova E.N., eds. M.: Izdatel'stvo Media Sfera; 2019. (in Russian)
10. Ardatskaya MD, Bel'mer SV, Dobritsa VP, Zakharenko SM, Lazebnik LB, Minushkin ON, Oreshko LS, Sitkin SI, Tkachenko EI, Suvorov AN, Khavkin AI, Shenderov BA. Colon Dysbacteriosis (Dysbiosis): Modern State of the Problem, Comprehensive Diagnosis and Treatment Correction. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2015;117(5):13–50. (in Russian)
11. Arvonen M., Berntson L., Pokka T., et al. Gut microbiota-host interactions and juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr. Rheumatol. Online J*. 2016;14(1):44. doi: 10.1186/s12969-016-0104-6
12. Pärty A., Kalliomäki M., Wacklin P., et al. A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: a randomized trial. *Pediatr. Res*. 2015;77(6):823–8. doi: 10.1038/pr.2015.51
13. Zhuang Z.-Q., Shen L.-L., Li W.-W., et al. Gut microbiota is altered in patients with Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis*. 2018;63(4):1337–46. doi: 10.3233/JAD-180176
14. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nature Reviews Immunology*. 2009;9(5):313–323. doi: 10.1038/nri2515
15. Joyce SA, Gahan CG. Bile Acid Modifications at the Microbe-Host Interface: Potential for Nutraceutical and Pharmaceutical Interventions in Host Health. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2016;7:313–33.
16. Manos J. The human microbiome in disease and pathology. *APMIS*. 2022. doi: 10.1111/apm.13225
17. Yu S, Shao X, Zhou Y, Yu Y, Kuai X, Zhou C. Bidirectional regulation of bile acid on colorectal cancer through bile acid-gut microbiota interaction. *Am J Transl Res*. 2021;13(10):10994–1003.
18. Song X, Sun X, Oh SF, Wu M, Zhang Y, Zheng W, et al. Microbial bile acid metabolites modulate gut RORgamma(+) regulatory T cell homeostasis. *Nature*. 2020;577(7790):410–5.
19. Aoyagi T, Newstead MW, Zeng X, Nanjo Y, Peters-Golden M, Kaku M, et al. Interleukin-36gamma and IL-36 receptor signaling mediate impaired host immunity and lung injury in cytotoxic *Pseudomonas aeruginosa* pulmonary infection: Role of prostaglandin E2. *PLoS Pathog*. 2017;13(11):e1006737.
20. Giannoudaki E, Hernandez-Santana YE, Mulfau K, Doyle SL, Hams E, Fallon PG, et al. Interleukin-36 cytokines alter the intestinal microbiome and can protect against obesity and metabolic dysfunction. *Nat Commun*. 2019;10(1):4003.
21. Sobstyl M, Brecht P, Sobstyl A, Mertowska P, Grywalska E. The Role of Microbiota in the Immunopathogenesis of Endometrial Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(10):5756. doi: 10.3390/ijms23105756
22. Takada K, Melnikov VG, Kobayashi R, Komine-Aizawa S, Tsuji NM, Hayakawa S. Female reproductive tract-organ axes. *Front Immunol*. 2023 Jan 31;14:1110001. PMID: 36798125; PMCID: PMC9927230. doi: 10.3389/fimmu.2023.1110001
23. Takada K, Komine-Aizawa S, Tsuji N, Hayakawa S. Chapter 20. Interactions between the epithelial barrier and the microbiota in the reproductive tract. In: *Reproductive immunology: Basic concepts*. 50 Hampshire Street, 5th Floor, Cambridge, MA 02139, United States: Academic Press; 2021. P. 387–414.
24. Laschke M.W., Menger M.D. The gut microbiota: a puppet master in the pathogenesis of endometriosis? *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2016;215(1):68. e1–4. doi: 10.1016/j.ajog.2016.02.036
25. Gunjur A. Cancer and the microbiome. *Lancet. Oncol*. 2020;21(7):888. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30351-X
26. Ata B., Yildiz S., Turkeldi E., et al. The endobiota study: comparison of vaginal, cervical and gut microbiota between women with stage 3/4 endometriosis and healthy controls. *Sci. Rep*. 2019;9(1):2204. doi: 10.1038/s41598-019-39700-6
27. Popkova S.M., Rakova E.B., Khramova E.E., et al. Microecological combinations of vaginal and intestinal biotopes in women with lower female reproductive tract inflammatory diseases and in adolescents girls with ovarian dysfunction. *The Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;33(4):77–83. (in Russian)
28. Kungurtseva E.A., Popkova S.M., Leshchenko O.Ya. Reciprocal formation of mucosal microflora of open cavities of different habitats in women as an important factor of their reproductive health. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2014;69(9–10):27–32. (in Russian)
29. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108 (Suppl 1):4680–4687.
30. Shcherbakova N.V., Sidorova L.A., Farlenkova E.Yu. The value and role of lactobacilli in the microcenosis of the urogenital tract of women. Available at: <http://www.dermatology.ru/collections/znachenie-i-rol-laktobakterii-v-mikrotsenoze-urogenitalnogo-trakta-zhenshchin>. Access date: 12.09.2020. (in Russian)



31. Rizzo AE, Gordon JC, Berard AR, Burgener AD, Avril S. The Female Reproductive Tract Microbiome — Implications for Gynecologic Cancers and Personalized Medicine. *J. Pers. Med.* 2021;11:546. doi: 10.3390/jpm11060546
32. Park D.-W., Yang K.-M. Hormonal regulation of uterine chemokines and immune cells. *Clin. Exp. Reprod. Med.* 2011;38:179–185. doi: 10.5653/serm.2011.38.4.179
33. Mitchell C.M., Haick A., Nkwopara E., Garcia R., Rendi M., Agnew K., Fredricks D.N., Eschenbach D. Colonization of the Upper Genital Tract by Vaginal Bacterial Species in Nonpregnant Women. *Am. J. Obs. Gynecol.* 2015;212:611.e1–611.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2014.11.043
34. Fang R.L., Chen L.X., Shu W.S., Yao S.Z., Wang S.W., Chen Y.Q. Barcoded sequencing reveals diverse intrauterine microbiomes in patients suffering with endometrial polyps. *Am. J. Transl. Res.* 2016;8:1581–1592.
35. Moreno I, Garcia-Grau I, Perez-Villaroja D, Gonzalez-Monfort M, Bahçeci M, Barrionuevo M.J., Taguchi S, Puente E, Dimattina M, Lim M.W., et al. Endometrial microbiota composition is associated with reproductive outcome in infertile patients. *Microbiome.* 2022;10:1. doi: 10.1186/s40168-021-01184-w
36. Libby E.K., Pascal K.E., Mordechai E., Adelson M.E., Trama J.P. Atopobium Vaginae Triggers an Innate Immune Response in an in Vitro Model of Bacterial Vaginosis. *Microbes Infect.* 2008;10:439–446. doi: 10.1016/j.micinf.2008.01.004
37. Chen C., Song X., Wei W., Zhong H., Dai J., Lan Z., Li F., Yu X., Feng Q., Wang Z., et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat. Commun.* 2017;8:875. doi: 10.1038/s41467-017-00901-0
38. Elnashar A.M. Impact of Endometrial Microbiome on Fertility. *Middle East Fertil. Soc. J.* 2021;26:4. doi: 10.1186/s43043-020-00050-3
39. Peric A., Weiss J., Vulliamoz N., Baud D., Stojanov M. Bacterial Colonization of the Female Upper Genital Tract. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:3405. doi: 10.3390/ijms20143405
40. Dodd A.H., Briefel R., Cabili C., Wilson A., Crepinsek M.K. Disparities in Consumption of Sugar-Sweetened and Other Beverages by Race/Ethnicity and Obesity Status among United States Schoolchildren. *J. Nutr. Educ. Behav.* 2013;45:240–249. doi: 10.1016/j.jneb.2012.11.005
41. Leoni C., Ceci O., Manzari C., Fosso B., Volpicella M., Ferrari A., Fiorella P., Pesole G., Cicinelli E., Ceci L.R. Human Endometrial Microbiota at Term of Normal Pregnancies. *Genes.* 2019;10:971. doi: 10.3390/genes10120971
42. Yang T.-K., Chung C.-J., Chung S.-D., Muo C.-H., Chang C.-H., Huang C.-Y. Risk of Endometrial Cancer in Women with Pelvic Inflammatory Disease: A Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Study. *Medicine.* 2015;94:e1278. doi: 10.1097/MD.0000000000001278
43. Walther-Antônio M.R.S., Chen J., Multinu F., Hokenstad A., Distad T.J., Cheek E.H., Keeney G.L., Creedon D.J., Nelson H., Mariani A., et al. Potential Contribution of the Uterine Microbiome in the Development of Endometrial Cancer. *Genome Med.* 2016;8:122. doi: 10.1186/s13073-016-0368-y
44. Li C., Gu Y., He Q., Huang J., Song Y., Wan X., Li Y. Integrated Analysis of Microbiome and Transcriptome Data Reveals the Interplay Between Commensal Bacteria and Fibrin Degradation in Endometrial Cancer. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2021;11:748558. doi: 10.3389/fcimb.2021.748558
45. Walsh D.M., Hokenstad A.N., Chen J., Sung J., Jenkins G.D., Chia N., Nelson H., Mariani A., Walther-Antonio M.R.S. Postmenopause as a Key Factor in the Composition of the Endometrial Cancer Microbiome (ECbiome) *Sci. Rep.* 2019;9:19213. doi: 10.1038/s41598-019-55720-8
46. Gonzalez-Bosquet J., Pedra-Nobre S., Devor E.J., Thiel K.W., Goodheart M.J., Bender D.P., Leslie K.K. Bacterial, Archaea, and Viral Transcripts (BAVT) Expression in Gynecological Cancers and Correlation with Regulatory Regions of the Genome. *Cancers.* 2021;13:1109. doi: 10.3390/cancers13051109
47. 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
48. Plottel C.S., Blaser M.J. Microbiome and Malignancy. *Cell Host Microbe.* 2011;10:324–335. doi: 10.1016/j.chom.2011.10.003
49. Rodriguez A.C., Blanchard Z., Maurer K.A., Gertz J. Estrogen Signaling in Endometrial Cancer: A Key Oncogenic Pathway with Several Open Questions. *Horm. Cancer.* 2019;10:51–63. doi: 10.1007/s12672-019-0358-9
50. Muhleisen A.L., Herbst-Kralovetz M.M. Menopause and the Vaginal Microbiome. *Maturitas.* 2016;91:42–50. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.05.015
51. 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
52. Sharifan K., Shoja Z., Jalilvand S. The interplay between human papillomavirus and vaginal microbiota in cervical cancer development. *Virol. J.* 2023;20:73. doi: 10.1186/s12985-023-02037-8
53. 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;4:58. doi: 10.1186/s40168-016-0203-0
54. Cocomazzi G., Del Pup L., Contu V., Maggio G., Parmegiani L., Ciampaglia W., De Ruvo D., Faioli R., Maglione A., Baldini G.M., Baldini D., Papienza V. Gynecological Cancers and Microbiota Dynamics: Insights into Pathogenesis and Therapy. *Int J Mol Sci.* 2024 Feb 13;25(4):2237. doi: 10.3390/ijms25042237
55. Nené N.R., Reisel D., Leimbach A., Franchi D., Jones A., Evans I., Knapp S., Ryan A., Ghazali S., Timms J.F., et al. Association between the cervicovaginal microbiome, BRCA1 mutation status, and risk of ovarian cancer: A case-control study. *Lancet Oncol.* 2019;20:1171–1182. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30340-7
56. Amabebe E., Anumba D.O.C. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of Lactobacilli. *Front. Med.* 2018;5:181. doi: 10.3389/fmed.2018.00181
57. Widschwendter M., Rosenthal A.N., Philpott S., Rizzuto I., Fraser L., Hayward J., Intermaggio M.P., Edlund C.K., Ramus S.J., Gayther S.A., et al. The sex hormone system in carriers of BRCA1/2 mutations: A case-control study. *Lancet Oncol.* 2013;14:1226–1232. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70448-0
58. Li H., Liu Y., Wang Y., Zhao X., Qi X. Hormone therapy for ovarian cancer: Emphasis on mechanisms and applications (Review). *Oncol. Rep.* 2021;46:223. doi: 10.3892/or.2021.8174