

ВАГІНАЛЬНИЙ МІКРОБІОМ ТА НОВОУТВОРЕННЯ ЖІНОЧОЇ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ: МАРКЕР АБО ЧИННИК ВПЛИВУ?

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ



В.В. АРТЬОМЕНКО

д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету, м. Одеса
ORCID: 0000-0003-2490-375X

Н.М. НАСТРАДІНА

к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету, м. Одеса
ORCID: 0000-0001-8688-2259

В.О. ЧІКАНЧІ

лікар акушер-гінеколог КНП «Пологовий будинок № 5», м. Одеса
ORCID: 0009-0002-3123-040X

S.R. ІАСОВАН

аспірант відділення акушерства та гінекології Клінічної лікарні Полізу, Університет медицини та фармації Карола Давіла, м. Бухарест, Румунія
ORCID: 0009-0008-7125-7758

Контакти:

Артьоменко Володимир
Вікторович
ОНМедУ, кафедра акушерства та гінекології
65082, Одеса, пров.
Валіховський, 2
Тел.: +38 (050) 316-44-87
Email: vartyomenko2017@gmail.com

ВСТУП

Медицина, як і будь-яка наука, не стоїть на місці та розвивається щодня. Зокрема, розвиток таких методів дослідження, як секвенування, відкриває нові знання щодо мікробіому людини [1, 2]. Трильйони мікробів живуть в організмі людини в глибоких симбіотичних стосунках. Мікробні популяції різняться в окремих частинах тіла, залежать від характеристик навколишнього середовища, імунологічних чинників та взаємодії між видами мікробів.

АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ

Наразі більшість мікробних таксонів і видів людського мікробіому досі невідомі. Без розкриття ідентичності цих мікробів як першого кроку неможливо оцінити їхню роль у здоров'ї та виникненні хвороб людини. Репродуктивна система жінки — це структура з фізіологічними особливостями, які дозволяють мікробам легко колонізуватися та викликати зміни у всьому організмі, наприклад, призводити до виникнення запалення [3]. Запальні процеси, пов'язані з ростом пухлини, впливають на вроджену та адаптивну, клітинну та гуморальну, місцеву та системну імунні реакції. Так само запалення може призвести до розвитку онкологічної патології. Поширені типи гінекологічного раку зустрічаються у жінок будь-якого віку і можуть бути пов'язані із запаленням шийки матки, яєчників та ендометрія, що виникло внаслідок змін мікробіому [4, 5]. Науковці всього світу досліджують зміни вагінального мікробіому (ВМ) та його роль у розвитку онкопатології жінок. Автори хотіли б поділитись найновітнішими даними в цьому напрямі з українськими лікарями.

Сучасні уявлення про роль ВМ в організмі жінки

Відомо, що ВМ переважно складається з анаеробної та факультативної анаеробної флори [6]. У нормі домінуючими бактеріями в піхві є лактобацили [7]. ВМ є гомеостатичним і регулюється за рахунок рівня естрогену; зазнає змін під час вагітності, менструації, менопаузи, прийому гормонів та вікових

змін жінки [7]. Вагінальна флора поділяється на п'ять груп: community state type (CST) I, II, III, IV і V. Основними бактеріями в CST I, II, III і V є лактобацилії, у цих групах відповідно домінують *L. iners*, *L. crispatus*, *L. gasseri* та *L. jensenii*. CST IV є найбільш різноманітним і містить більше анаеробних бактерій, зокрема *Prevotella*, *Dialister*, *Atopobium*, *Gardnerella* та *Megasphaera*.

Такі дані вказують на те, що вагінальний гомеостаз є інтегрованим, і що ВМ є динамічним. Однак на ґрунті поточних досліджень неможливо визначити, яка комбінація обов'язково є гомеостатичною чи неминуче призведе до виникнення захворювання. Тому доцільно зосередити увагу на тенденціях зміни мікробіому в популяціях здорових жінок і жінок із патологіями репродуктивної системи задля розробки подальших терапевтичних стратегій.

Лактобацили створюють кисле середовище в піхві, за рахунок чого патогенні та умовно-патогенні бактерії не метаболізуються і не розмножуються [6, 8, 9]. Крім цього, лактобацилії перешкоджають проникненню вірусів та інших патогенів у вагінальне середовище [10]. Встановлено, що молочна кислота, перекис водню, антибактеріальні молекули та бактеріоцини відіграють антибактеріальну, протівірусну та імуномодулювальну роль в організмі людини [11]. Зміни ВМ тісно пов'язані з канцерогенезом, імуносупресією та резистентністю до фармакологічних препаратів [12–15]. Зрушення ВМ може приймати участь у прогресуванні гінекологічного раку [16, 17]. Дослідження Y. Chen та співавт. (2020) показало, що збільшення вагінального мікробного різноманіття асоціювалося з інфікуванням вірусом папіломи людини (ВПЛ) та прогресуванням передракових захворювань [16].

Ба більше, в останні роки численні дослідження *in vitro* та *in vivo* показали, що зміни ВМ впливають на місцевий гомеостаз і параметри місцевого імунітету (зокрема імунні клітини та цитокіни), а також індукують прозапальні реакції. На рисунку 1 представлені результати дослідження, що порівнює різноманітність ВМ здорових жінок (Т0) та жінок на

різних етапах променевої терапії під час лікування репродуктивного раку (T1–T3). У жінок, хворих на рак, було виявлено вищу α -різноманітність порівняно зі здоровими жінками контрольних груп на початковому етапі, що ще більше зростала на етапі T1 після завершення терапії [18].

Лактобактерії та споріднені метаболіти негативно впливають на ріст і виживання ракових клітин шийки матки. Як показало дослідження K.D. Wang et al. (2018), різні концентрації лактобактерій можуть пригнічувати активність клітин цервікального раку, регулюючи експресію генів [19]. Крім того, екзополісахариди, що виділяються *L. gasseri* штаму G10 та H15 у піхві здорової жінки, можуть не тільки пригнічувати проліферацію клітин раку шийки матки (РШМ), а й впливати на їх апоптоз [20]. Е. Palma зі співавторами (2018) виявили, що тривала терапія (6 місяців) *L. rhamnosus* BMX 54 зменшувала вплив цитологічних аномалій, пов'язаних із ВПЛ, ефективніше, ніж її короткострокове застосування (3 місяці) [21]. Виходячи з цієї особливості, використання вагінальних антибіотиків *Lactobacillus* може стати майбутньою терапевтичною стратегією для затримки прогресування РШМ.

Зменшення кількості лактобактерій сприяє проникненню патогенних бактерій та розвитку захворювань, що передаються статевим шляхом, а також передраковим трансформаціям. Дослідження С. Gosmann et al. (2017) показало, що жінки, які мешкають у Південно-Африканській Республіці, мають знижений вміст *Lactobacillus* та у 4 рази частіше інфікуються вірусом імунодефіциту людини [22]. Це явище пов'язане з імунологічними змінами в піхві жінки за рахунок зниженого вмісту лактобацил [22, 23].

Виявлення біомаркерів раку (наприклад, білкових молекул і мікроРНК) можна використовувати для його діагностики [24], оцінки відповіді на лікування та можливого про-

гнозу [25]. Дослідження P. Laniewski et al. (2019) виявило, що прозапальні цитокіни (інтерлейкін типу 6 і чинник некрозу пухлин типу α), пов'язані з апоптозом білки, фактори росту й ангіогенезу та інші чинники (α -фетопротеїн та остеопонтин) були підвищені в локальному цервіко-вагінальному середовищі пацієнток із РШМ, негативно корелювали з великою кількістю лактобактерій і позитивно корелювали з вагінальним рН [26]. Зміни в лактобактеріях та кислому середовищі, яке вони створюють, можуть спричинити активацію шляхів, пов'язаних із запаленням і апоптозом у вагінальному епітелії шийки матки, діючи як проракові чинники [27].

Як було зазначено вище, лактобацили можуть регулювати ВМ, а екзогенні препарати, що містять лактобактерії, мають терапевтичний ефект. У роботі M. de Vrese et al. (2019) було продемонстровано покращення ВМ при пероральному введенні відповідної суміші штамів лактобактерій [28]. Інші дослідники виявили, що трансплантація ВМ від здорових жінок може мати позитивний терапевтичний ефект у лікуванні бактеріального вагінозу [29]. Проте доцільність та безпеку трансплантації ВМ неможливо визначити, оскільки наразі немає достатньої кількості даних щодо ефективності та безпеки даного методу.

Доброякісні, фонові, передракові новоутворення органів репродуктивної системи та зміни ВМ

Превентивні підходи до передракових станів – один з основних напрямів у боротьбі з онкопатологією сьогодні. Встановлено, що дисбаланс мікробіому у вигляді зменшення кількості лактобактерій та збільшення різноманіття мікробіому піхви сприяють розвитку РШМ [30–31]. Дослідження, що включали резекцію інтраепітеліальної неоплазії шийки матки (Cervical Intraepithelial Neoplasia – CIN), не продемонстру-

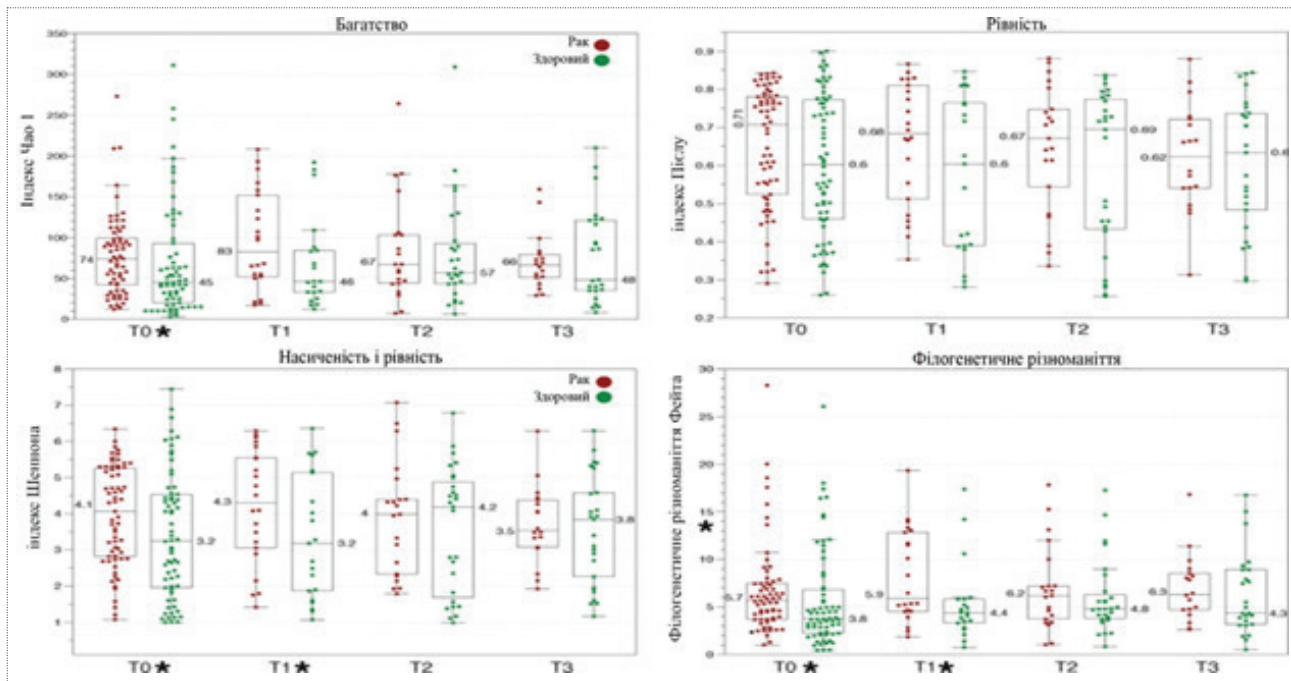


Рисунок 1. Порівняння показників α -різноманітностей ВМ серед здорових жінок та пацієнток з гінекологічним раком

T0 – вихідне значення; T1 – через 1 місяць; T2 – через 2 місяці; T3 – через 3 місяці;

* $p < 0,01$.

вали покращувального ефекту щодо змін мікробіому [32], тоді як резекція цервікальної інтраепітеліальної неоплазії за допомогою петльової електрохірургічної процедури висічення зменшила мікробну різноманітність шийки матки та відновила домінування лактобацил [33]. Дослідження ефективності хімієтерапії показало, що втручання у вагінально-цервікальний мікробіом може покращити реакцію пацієнток на препарати платини та посилити терапевтичний ефект хімієтерапії [34]. Точний контроль змін мікробіому та визначення його ролі на стадії цервікальної інтраепітеліальної неоплазії відіграє важливу роль у побудові майбутніх неінвазивних моделей раннього скринінгу РШМ.

Окрім передракових захворювань, сьогодні розповсюджена проблема доброякісних і фонових новоутворень репродуктивної системи в жінок. Так, отримано дані щодо змін ВМ та більш частих епізодів міоми матки, поліпозного ураження міометрію тощо. Зокрема в дослідженні Х. Мао та співавт. (2023) було виявлено, що жінки з міомою матки мали порушення мікробного складу мікробіому піхви та шийки матки [35]. Ще одне дослідження виявило, що *Leptotrichia spp.* і *Cutibacterium spp.* були більш поширені в групі жінок із поліпами, та *Fannyhessea spp.*, *Acinetobacter spp.* і *Achromobacter spp.* частіше виявлялися в групі жінок без поліпозного ураження [36].

Очевидно, враховуючи серйозне соціально-економічне навантаження на суспільство, загальне лікування доброякісних, фонових і передракових новоутворень органів репродуктивної системи жінки має перейти до ЗР-медицини¹, щоб запровадити економічно ефективну та індивідуальну медичну допомогу, яка принесе користь всьому суспільству [37]. Індивідуалізовані профілі пацієнтів і цільові профілактичні, ранні прогностичні або терапевтичні стратегії повинні бути реалізовані як фундаментальні стовпи ЗР-медицини для досягнення кращих результатів щодо окремої людини та суспільства загалом.

Країни всього світу мають різну статистику щодо захворюваності на РШМ, що пов'язано з їх економічним рівнем. Ефективним способом зменшення глобального навантаження РШМ є ранній скринінг. Таким чином, використання мікробних біомаркерів для виявлення пацієнток на ранніх стадіях захворювання – один із сучасних напрямів досліджень, що є важливим у профілактиці та лікуванні РШМ.

Вульварно-вагінальний мікробіом при раку вульви та піхви

Рівень захворюваності на плоскоклітинний рак вульви становить 1-2 випадки на 100 000 та зростає з віком [38]. На сьогодні ідентифіковано ВПЛ-залежний та ВПЛ-незалежний шляхи розвитку раку вульви [38, 39]. Передракові ураження вульви, пов'язані з ВПЛ, зазвичай спричинені ВПЛ 16-го або 18-го типів та називаються плоскоклітинними інтраепітеліальними ураженнями високого ступеня. Хронічні запальні стани, як от склеротичний і плаский лишай, можуть спричинити рак вульви та його попередницю – диференційовану

інтраепітеліальну неоплазію вульви. Проте механізми зляккісної прогресії залишаються в основному невідомими [40]. До часті фізичної, сексуальної та психологічної захворюваності призводять передракові захворювання вульви [41]. Відомості про мікробіом вульви дуже обмежені. Роди та види бактерій, які були описані в жінок зі здоровою вульвою, – це кілька таксонів *Lactobacillus*, *Corynebacterium*, *Staphylococcus* та *Prevotella*, що свідчить про можливе їх походження з вагінального й кишкового трактів та шкіри. Встановлено, що збільшення стадії дисплазії шийки матки, спричиненої ВПЛ, асоціюється з більшою поширеністю ВМ, а не з домінуванням лактобактерій [42]. Крім того, кілька досліджень повідомляли про підвищену поширеність *Sneathia spp.* у ВМ пацієнток зі штамами ВПЛ високого ризику, інтраепітеліальною неоплазією шийки матки та інвазивною карциномою шийки матки [26]. Необхідні подальші дослідження щодо змін мікробіому при раку піхви та вульви.

Вагінально-цервікальний мікробіом при РШМ

Різновиди ВПЛ високого ризику, такі як ВПЛ-16 і ВПЛ-18, є визнаними онкогенними чинниками РШМ. Такі типи ВПЛ можуть спричинити цервікальну інтраепітеліальну неоплазію, яка зрештою може викликати рак. Дослідження свідчать, що збільшення різноманіття ВМ тісно пов'язане з інфікуванням ВПЛ [42], а *Fusobacteria*, зокрема *Sneathia spp.*, можуть бути мікробними маркерами, пов'язаними з ВПЛ-інфекцією. Крім того, ВПЛ також викликає коливання різноманітності та чисельності вагінальних мікроорганізмів [16].

Доведено, що склад і функції ВМ змінюються у жінок з ВПЛ [43, 44]. Патогенність різних типів ВПЛ значно відрізняється, причому штами високого онкогенного ризику є канцерогенними, а ВПЛ низького ризику викликає лише доброякісні новоутворення [45]. Захворюваність на РШМ також різниться залежно від різних типів ВПЛ високого ризику [46]. Х. Huang зі співавт. (2018) виявили, що комбінації *Oribacterium*, *Lachnobacterium* та *Thermus* серед цервіко-вагінального мікробіому частіше асоціюються з ВПЛ-16, тоді як комбінації *Motilibacter* частіше асоціюються з ВПЛ-52 [47]. Було встановлено, що цервіко-вагінальна флора також може бути пов'язана зі специфічними типами ВПЛ, які також можуть збільшувати ризик канцерогенезу [47] (рис. 2).

Терапевтичні стратегії щодо корекції цервіко-вагінального мікробіому можуть зменшувати кількість випадків РШМ шляхом пригнічення інфекцій ВПЛ високого онкоризику. Крім того, різний склад цервіко-вагінального мікробіому має відмінності в персистенції та швидкості елімінації ВПЛ *in vivo*. Підгрупа вагінального мікробіому CST IV, де домінують бактерії, пов'язані з бактеріальним вагінозом, є чинником ризику персистенції ВПЛ, а *Atopobium spp.* може бути мікробним маркером персистенції ВПЛ [48].

ВМ при раку яєчників та маткових труб

В останніх дослідженнях було проаналізовано мікробіом маткових труб як початок раку яєчників. В. Zhou та ін. (2019)

¹ ЗР-медицина (підхід трьох «П») – це ефективний підхід раннього прогнозування, профілактики та персоналізованого лікування для різних пацієнтів, відомий як новий напрямок розвитку медицини у 21 столітті (прим. ред.).

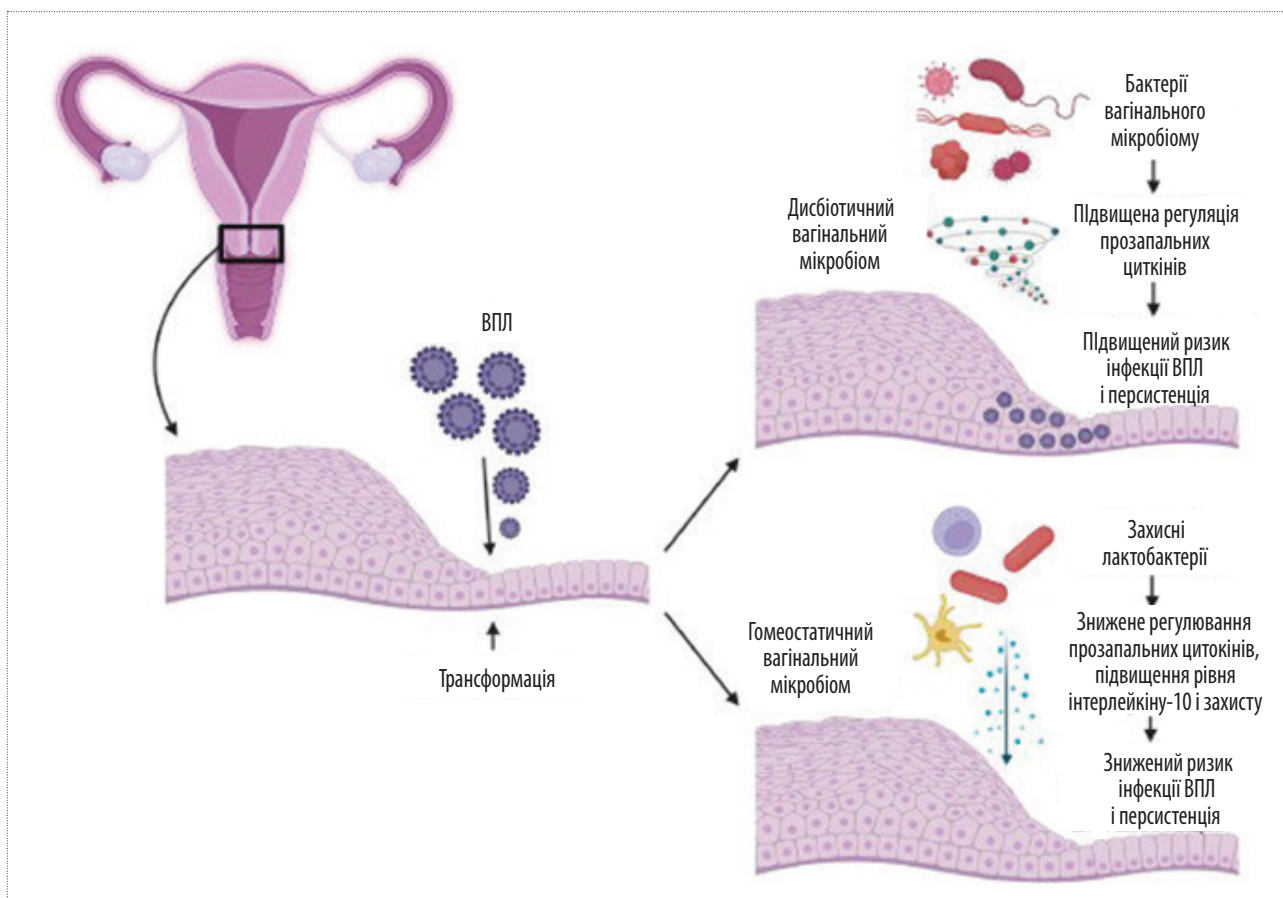


Рисунок 2. Взаємозв'язок між змінами ВМ та персистенцією ВПЛ у жінок

виявили зниження біорізноманіття та чисельності мікробіомів у тканинах раку яєчників порівняно з тканинами з нормальних дистальних фаллопієвих труб і припустили, що мікробіом може впливати на мікрооточення пухлини при раку яєчників через активацію регуляторних Т-клітин [49]. Зміна мікробного складу при збільшенні вмісту *Proteobacteria/Firmicutes* може бути пов'язана з ініціацією та прогресуванням раку яєчників і може мати регульовальний вплив на місцеве імунне середовище. S. Vanerjee та ін. (2017) встановили, що мікробіом пухлин яєчників відрізняється від тканини яєчника, яка ніколи не знаходилась поруч з раком [50]. Ці роботи свідчать про важливість зв'язку між запаленням і мікробіомом у генезі раку яєчників.

Рак яєчників є серйозною загрозою для здоров'я жінки, оскільки через відсутність симптомів на ранній стадії та ефективних скринінгових програм більшість випадків під час діагностування вже перебувають на термінальних стадіях. Тому хоча захворюваність на рак яєчників нижча, ніж на РШМ та рак ендометрія, рівень смертності внаслідок неї посідає перше місце серед гінекологічних злоякісних новоутворень [51]. Через відмінності в методах секвенування, популяціях включення та аналітичних методах існують певні відмінності в ідентифікації мікробіому за даної патології. Однак загалом домінування лактобацил серед вагінальних мікроорганізмів нижче в пацієнток із раком яєчників, ніж у здорових жінок та, так само як при РШМ, супроводжується збільшенням різноманітності мікробіому [52, 53].

Дослідження ВМ показали, що двостороння сальпінгектомія знижує ризик раку яєчників на 42–78%, що є більшим захистом, ніж двостороннє перев'язування труб (зниження ризику на 13–41%) [53]. Існує гіпотеза, що сальпінгоофоректомія або лігування маткових труб зменшує вплив мікроорганізмів на яєчник, таким чином знижуючи ризик раку яєчників [53]. Регулярне медичне обстеження та двостороннє перев'язування маткових труб для фертильних жінок із високим ризиком раку яєчників може бути ефективною терапевтичною стратегією в короткостроковій перспективі. Крім того, цервіко-вагінальний мікробіом із вмістом лактобацил < 50% значною мірою асоційований із раком яєчників та є відомим чинником ризику поруч з такими чинниками, як вік або мутації гена BRCA1 [51, 54]. Проте станом на сьогодні даних недостатньо, дослідження стосовно цього питання ще тривають.

Чутливість хворих до препаратів платини є важливою для отримання терапевтичного ефекту під час лікування раку яєчників. S. Jacobson зі співавт. (2018) дійшли висновку, що ВМ пацієнток із раком яєчників статистично пов'язаний із чутливістю до платини [55, 56]. В осіб із платинорезистентними пухлинами виявлена вагінальна флора з переважанням *Escherichia coli*. Відтак штучне вирівнювання складу вагінальної флори за допомогою пробіотиків у жінок із чутливою до платини флорою трансплантації вагінальної флори та інші методи можуть підвищити ефективність препаратів платини. Необхідні подальші дослідження для доведення безпеки та ефективності таких стратегій.

Існує не тільки суттєва різниця в різноманітності та складі мікробіомів між жінками з раком і без нього [57], але також значно відрізняється флора різних відділів верхніх статевих шляхів у жінок з раком яєчників. Що стосується раннього прогнозування раку яєчників, одне дослідження вказало на значне зниження вмісту *Lactococcus* у тканині раку яєчників, що може бути потенційним біомаркером для ідентифікації захворювання [49]. Однак через відсутність досліджень, спрямованих на мікробіоту яєчників, її роль залишається невизначеною.

ВМ при раку ендометрія та тіла матки

Відомо, що зміни мікробіому в різних середовищах організму можуть призвести до онкопатології, наприклад, раку легенів, шлунково-кишкового тракту, шкіри тощо [58]. Попри те, що наразі не достатньо даних щодо зв'язку зміни ВМ та виникнення раку ендометрія, його неможливо заперечити. Епідеміологічні дані свідчать, що рак ендометрія частіше зустрічається в жінок у постменопаузі, саме в період найбільш стрімких змін ВМ (зниження популяції *Lactobacillus* та збільшення частки *Prevotella* і *Gardnerella*) [59]. Це може опосередковано сприяти канцерогенезу ендометрія, що також впливає на його частоту. Крім того, існують дослідження, які вказують на те, що порожнина матки має окремий мікробіом, і за рахунок перистальтики матки разом зі спермою ВМ через цервікальний канал може потрапити до порожнини матки та призвести до патологічних змін [59].

С.М. Mitchell зі співавторами (2015) оцінили ендометріальну флору 58 пацієнток за допомогою кількісної полімеразної ланцюгової реакції і виявили, що найпоширенішими були *L. iners*, *Prevotella* та *L. crispatus* [60]. Проте С. Chen з колегами (2017) провів аналіз 16s рНК-seq, який показав, що *Lactobacillus*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* і *Vagococcus* є найпоширенішими мікроорганізмами в середовищі ендометрія [61]. Кількість фірмікутів, спірохет, актинобактерій, бактероїдів та протеобактерій у пацієнток із раком ендометрія була значно збільшена порівняно з контрольною групою; наявність *Porphyromonas* і *Atopobium vaginae* при рН піхви > 5 з чутливістю і специфічністю 100 і 60% відповідно статистично достовірно асоціюється з раком ендометрія [62], що забезпечує потенційно ефективний спосіб діагностики цього захворювання. У більш пізньому дослідженні *Porphyromonas* також використовувався як біомаркер раку ендометрія. Було продемонстровано, що жіночий менопаузальний статус, індекс маси тіла та рН піхви впливають на ВМ, причому ці три чинники незалежно збільшують мікробне різноманіття [63].

Як відомо, рак – це злоякісне ураження, спричинене кількома патологічними чинниками, за якого зміни мікробіому можуть бути поєднанням бактеріальних, вірусних та інших трансформацій [67]. Незважаючи на гіпотезу про зв'язок між ВПЛ та раком ендометрія, яка була висунута ще в 1991 році [64], сьогодні існує загальна думка, що зв'язок між інфекцією ВПЛ та поширеним раком ендометрія є несуттєвим [65]. М.А. Абу-Лубад зі співавт. (2020) за допомогою полімеразної ланцюгової реакції визначали ДНК ВПЛ у 144 тканинах та виявили, що рівень зараження в групі раку ендометрія був

вищим [66]. Однак однозначних висновків зробити не можна. Показово, що деякі дослідження встановили зв'язок між раком ендометрія та вірусом гепатиту типу В [67], вірусними антигенами та РНК вірусів кору. Х.Ф. Jiang з колегами (2014) проаналізували стан сироваткових маркерів вірусу гепатиту типу В у 398 жінок із раком ендометрія, порівняли їх із показниками 788 здорових жінок і виявили, що частота позитивних поверхневих антигенів гепатиту В та частота носійства цього вірусу в жінок з раком ендометрія були значно вищими [67].

Матка не є вільним від мікробів органом, але колонізується за допомогою висхідного механізму з піхви, і в ній наявна більша різноманітність видів бактерій і різних штамів лактобактерій [68]. У жінок, які перенесли тотальну гістеректомію, після усунення вагінального забруднення в ендометрії були виявлені *Lactobacillus*, а домінували *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Cloacibacterium*, *Escherichia* та *Comamonadaceae* [69]. Продемонстрована сильна кореляція між кишковою мікробіотою, метаболізмом естрогену та ожирінням. В ендометрії були виявлені види бактерій, схожі з мікробіомом піхви.

D. Tsementzi et al. (2020) продемонстрували, що канцерогенез рака ендометрія та шийки матки та подальше лікування були пов'язані з помітними змінами у ВМ, зокрема збагаченням патогенних бактерій, і визначили *Sneathia* як потенційний біомаркер раку ендометрія та РШМ в жінок у постменопаузі [70]. Це свідчить про те, що мікробне середовище, змінене в процесі лікування раку, також впливає на його розвиток, і що підтримка мікробного гомеостазу за наявності раку є однаково важливою.

Існує гіпотеза, що віруси пухлини молочної залози людини впливають на розвиток раку ендометрія. Однак точний механізм невідомий. З погляду прогнозування біомаркерів, учені виявили збагачення ракових тканин *Pelomona* і *Prevotella*, а *Prevotella* також асоціювалася з підвищеним вмістом D-димеру та продуктів розпаду фібрину в сироватці крові. Це дало змогу припустити, що мікробний маркер *Prevotella* разом із продуктами розпаду D-димеру та фібрину може призвести до раку ендометрія [71]. Проте ці дослідження були недостатньо достовірними у зв'язку із невеликою вибіркою, а отримані дані вимагають уточнення.

Досі недостатньо досліджень із вивчення мікроорганізмів у матці. Вибір правильного зразка дає змогу визначити мікробний склад нормального ендометрія, потім порівняти його зі зразками ураженого ендометрія та, нарешті, дослідити механізми, за допомогою яких мікроорганізми в пухлинних тканинах впливають на рак ендометрія, і у такий спосіб визначити унікальний напрямок для профілактики та лікування цього виду раку.

Наразі недостатньо інформації, щоб робити певні висновки щодо ролі змін ВМ у розвитку інших форм раку репродуктивної системи у жінок. Але дослідження в цьому напрямі тривають, тож найближчі відкриття з'являться незабаром.

Мікробіом пухлинної тканини та його роль у розвитку онкопатології

Науковці сьогодні мають уявлення про мікробне оточення людини, яке знаходиться в тісному контакті із зовніш-

нім середовищем. Однак точаться суперечки щодо того, чи існує окремий мікробіом пухлинної тканини і чи є такий мікробіом подібним до вагінального або кишкового мікробіому. Окремим питанням є роль можливого мікробіому пухлинної тканини в здоров'ї людини та в онкогенезі. Через різне розташування бактерій у пухлинних тканинах вивчення такого мікробіому може відігравати ключову роль у майбутньому контролі ракових захворювань.

Мікроорганізми дійсно існують у пухлинних тканинах, і цей факт був підтверджений мікробіомним аналізом 1526 зразків 7 типів раку з деякими відмінностями в мікробіомному складі різних типів пухлин [72]. D. Nejman з колегами (2020), скориставшись технологією 5R 16S rPNK-seq для виявлення мікробіому раку молочної залози, легенів, яєчників, підшлункової залози, меланому, а також пухлин кісток та мозку, встановили, що існують значні відмінності в їх мікробіомному різноманітті [73]. Серед досліджуваного матеріалу зразки раку молочної залози мали найбільшу мікробіомну різноманітність – вищу, ніж у сусідніх тканинах і в здоровій контрольній групі. При аналізі зразків раку яєчників не виявлено більшого бактеріального навантаження, ніж у прилеглих тканинах. У пацієнтів з колоректальним раком домінували фірмікути та бактероїди, тоді як у випадку раку підшлункової залози переважали протеобактерії. Загалом протеобактерії, фірмікути, актинобактерії, бактероїди, фузобактерії та ціанобактерії становили велику частку у вищезазначених семи типах раку [73]. Крім того, мікробіом однієї і тієї ж пухлинної тканини відрізнявся при різних локалізаціях та на різних стадіях захворювання [74].

Роль пухлинного мікробіому у власне канцерогенезі можна розділити на декілька аспектів: наявність споріднених мікробів впливає на проліферацію та апоптоз ракових клітин, експресію біомаркерів [75], рівні експресії генів та контроль активності імунних клітин [76, 77], і в такий спосіб позначається на протираковому імунітеті, лікуванні та прогнозі (рис. 3). Мікроорганізми в пухлинних тканинах можуть бути пов'язані із запаленням, зокрема дослідники виявили помітне зростання фузобактерій у зразках тканин колоректального раку та припустили, що ці мікроби можуть брати участь у канцерогенезі через механізми, опосередковані запаленням.

У зразках клітин раку яєчників були виявлені мікроорганізми та встановлена їх мінливість. Віруси, бактерії, грибки та паразити при раку яєчників, а також сайти вірусної інтеграції в геномах господаря у зразках пухлинної тканини можуть відігравати певну роль у розвитку раку [57]. Наразі роль хламідій та мікоплазм у канцерогенному процесі яєчників є суперечливою. Деякі вчені стверджують, що, незважаючи на низький відсоток виявлених змін мікробіому в зразках раку яєчників, все ще існують відмінності у видовому різноманітті та складі порівняно з мікробіомом здорових жінок, і це може бути одним із чинників прогресування раку яєчників поряд з іншими онкогенними чинниками [57]. Результати дослідження 2010 року показали, що *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, ВПЛ та поліомавірус не були виявлені ні при доброякісних захворюваннях, ні в зразках раку яєчників [57]. Встановлено, що бактері-

альний склад тканин раку яєчників відрізняється від складу неракових тканин. В. Zhou зі співавт. (2019) виявили, що тканини раку яєчників мають значно нижчу різноманітність та велику кількість мікрофлори, а також вище співвідношення протеобактерій/фірмікутів, ніж нормальні тканини, що свідчить про те, що зміни в мікробіомному складі можуть бути пов'язані з розвитком раку яєчників [49].

ОБГОВОРЕННЯ

Канцерогенез може викликати місцеві зміни мікробіому. L. Wang зі співавторами (2022) виявили, що тканини раку ендометрія суттєво відрізняються від неракової фракції мікробіому, що супроводжується підвищеним α -різноманіттям і збагаченням *Prevotella*, *Atopobium*, *Anaerococcus*, *Dialister*, *Porphyromonas* і *Peptoniphilus* [78]. W. Lu et al. (2021) встановили, що зміни мікробіому ендометріальної флори та запальні фактори у пацієток із раком ендометрія пов'язані з можливим вмістом *Micrococcus* [79]. Крім того, було висловлено припущення, що специфічна присутність *Atopobium vaginae* та *Porphyromonas somerae* може націлюватися на клітини ендометрія для експресії прозапальних цитокінів і хемокінів [80]. Цей процес потенційно створює передумови для подальшого вивчення взаємозв'язку між ендометріальною флорою та запальною відповіддю. Крім того, віруси, які проникають у матку та паразитують у ній, можуть мати онкогенні ефекти.

Джерело мікробів у пухлинах також заслуговує на увагу. Відомо, що різні типи флори людини відіграють певну роль у виникненні та розвитку раку, тому існують припущення, що кишковий, вагінальний та інші мікробіоми людини можуть бути основним джерелом мікробіому пухлин. У дослідженні мікробіому походження тканин раку підшлункової залози було виявлено, що профілі бактеріальної ДНК ракових тканин як підшлункової залози, так і поза її межами подібні до профілю тканин дванадцятипалої кишки, і це свідчить про те, що бактерії, наявні в підшлунковій залозі, можуть мігрувати з кишечника в цю залозу [82]. Через структурний та функціональний зв'язок репродуктивних органів, можливо, джерело мікроорганізмів при гінекологічних злоякісних пухлинах може бути тісно пов'язане з ВМ. Однак було проведено небагато досліджень щодо цього. Необхідне подальше вивчення мікробіому пухлин, що зосередилося б на джерелі та ролі мікробіому для покращення мікрооточення пухлини й досягнення контролю над нею шляхом розуміння відповідних механізмів.

ВИСНОВКИ

У подальших дослідженнях необхідно провести аналіз у більших вибірках та складніших сукупностях, беручи до уваги відмінності в клінічних показниках обстежених жінок та зосереджуючись на динамічних змінах виникнення раку, щоб зрозуміти загальний розвиток захворювання та тенденції змін мікробіому при гінекологічному раку. Водночас розробка індивідуального скринінгу та лікування також повинна бути на порядку денному, адже завдяки вивченню відмінностей у популяціях плани скринінгу та лікування можуть бути сформульовані точніше та приводити до кращих

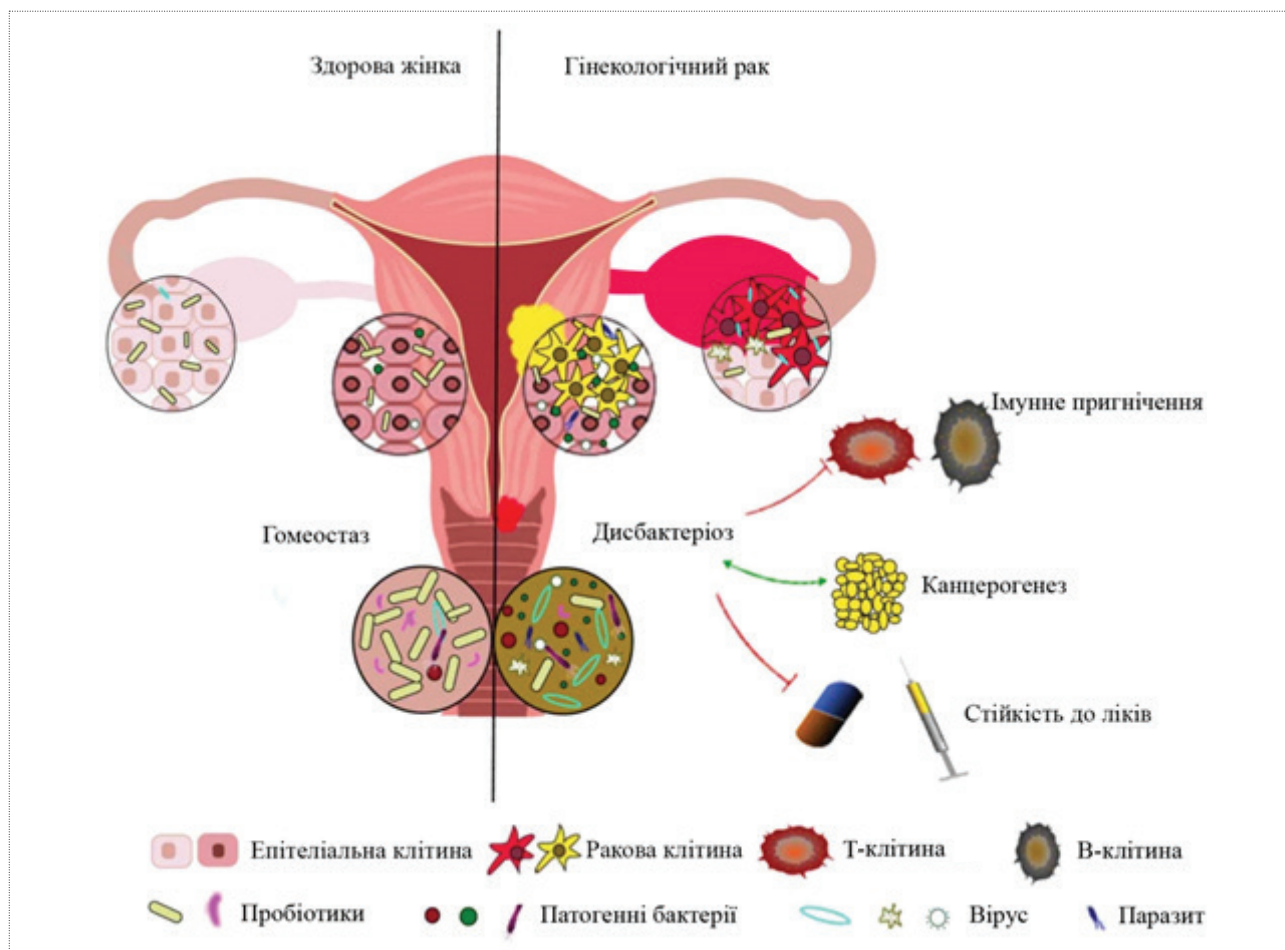


Рисунок 3. Схематичне зображення впливу ВМ на розвиток гінекологічного раку [81]

результатів. Підходи до менеджменту ракових захворювань у жінок необхідно формувати за алгоритмом профілактики та персоналізації, у чому можуть допомогти дані, представлені у цій статті.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та зв'язку з фармацевтичними компаніями.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Johnson JS, Spakowicz DJ, Hong BY, et al. Evaluation of 16S rRNA gene sequencing for species and strain-level microbiome analysis. *Nat Commun*. 2019 Nov 6;10(1):5029. doi: 10.1038/s41467-019-13036-1.
- Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*. 2019 Jan 10;7(1):14. doi: 10.3390/microorganisms7010014.
- Liang Y, Chen M, Qin L, et al. A meta-analysis of the relationship between vaginal microecology, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia. *Infect Agent Cancer*. 2019 Oct 26;14:29. doi: 10.1186/s13027-019-0243-8.
- Einstein MH, Levine NF and Nevadunsky NS. Menopause and cancers. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015 Sep;44(3):603-17. doi: 10.1016/j.ecd.2015.05.012.
- Wu Y, Sun W, Liu H and Zhang D. Age at menopause and risk of developing endometrial cancer: A meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2019 May 29;2019:8584130. doi: 10.1155/2019/8584130
- Chee WJY, Chew SY and Than LTL. Vaginal microbiota and the potential of Lactobacillus derivatives in maintaining vaginal health. *Microb Cell Fact*. 2020 Nov 7;19(1):203. doi: 10.1186/s12934-020-01464-4.
- Barrientos-Duran A, Fuentes-Lopez A, de Salazar A, et al. Reviewing the composition of vaginal microbiota: Inclusion of nutrition and probiotic factors in the maintenance of eubiosis. *Nutrients*. 2020 Feb 6;12(2):419. doi: 10.3390/nu12020419
- De Gregorio PR, Parolin C, Abruzzo A, et al. Biosurfactant from vaginal Lactobacillus crispatus BC1 as a promising agent to interfere with Candida adhesion. *Microb Cell Fact*. 2020 Jun 18;19(1):133. doi: 10.1186/s12934-020-01390-5
- Jung H, Ehlers MM, Peters RPH, et al. Growth forms of Gardnerella spp. and Lactobacillus spp. On vaginal cells. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Feb 28;10:71. doi: 10.3389/fcimb.2020.00071
- Tamarelle J, Thiebaut ACM, de Barbeyrac B, et al. The vaginal microbiota and its association with human papillomavirus, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae and Mycoplasma genitalium infections: A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2019 Jan;25(1):35-47. doi: 10.1016/j.cmi.2018.04.019
- Witkin SS, Linhares IM. Why do lactobacilli dominate the human vaginal microbiota? *BJOG*. 2017 Mar;124(4):606-11. doi: 10.1111/1471-0528.14390.
- Kyrgiou M, Mitra A, Moscicki AB. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? *Transl Res*. 2017 Jan;179:168-82. doi: 10.1016/j.trsl.2016.07.004
- Ilhan ZE, Laniewski P, Thomas N, et al. Deciphering the complex interplay between microbiota, HPV, inflammation and cancer through cervicovaginal metabolic profiling. *EBioMedicine*. 2019 Jun;44:675-90. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.04.028.
- Vornhagen J, Armistead B, Santana-Ulfret V, et al. Group B streptococcus exploits vaginal epithelial exfoliation for ascending infection. *J Clin Invest*. 2018 May 1;128(5):1985-99. doi: 10.1172/JCI97043.
- Scillato M, Spitale A, Mongelli G, et al. Antimicrobial properties of Lactobacillus cell-free supernatants against multidrug-resistant urogenital pathogens. *Microbiologyopen*. 2021 Feb;10(2):e1173. doi: 10.1002/mbo3.1173
- 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 Aug 26;20(1):629. doi: 10.1186/s12879-020-05324-9.
- Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR, et al. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome*. 2016 Nov 1;4(1):58. doi: 10.1186/s40168-016-0203-0.
- Tsementzi D, Meador R, Eng T, et al.

- Changes in the Vaginal Microbiome and Associated Toxicities Following Radiation Therapy for Gynecologic Cancers. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 Oct 27;11:680038. doi: 10.3389/fcimb.2021.680038
19. Wang KD, Xu DJ, Wang BY, et al. Inhibitory effect of vaginal Lactobacillus supernatants on cervical cancer cells. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2018 Jun;10(2):236–42. doi: 10.1007/s12602-017-9339-x
20. Sungur T, Aslim B, Karaaslan C, Aktas B. Impact of Exopolysaccharides (EPSs) of Lactobacillus gasseri strains isolated from human vagina on cervical tumor cells (HeLa). *Anaerobe.* 2017 Oct;47:137–44. doi: 10.1016/j.anaerobe.2017.05.013
21. Palma E, Recine N, Domenici L, et al. Long-term Lactobacillus rhamnosus BMX 54 application to restore a balanced vaginal ecosystem: A promising solution against HPV-infection. *BMC Infect Dis.* 2018 Jan 5;18(1):13. doi: 10.1186/s12879-017-2938-z
22. Gosmann C, Anahtar MN, Handley SA, et al/ Lactobacillus-Deficient cervicovaginal bacterial communities are associated with increased HIV Acquisition in Young South African Women. *Immunity.* 2017 Jan 17;46(1):29–37. doi: 10.1016/j.immuni.2016.12.013
23. Wei ZT, Chen HL, Wang CF, et al. Depiction of vaginal microbiota in women with high-risk human papillomavirus infection. *Front Public Health.* 2021 Jan 8;8:587298. doi: 10.3389/fpubh.2020.587298
24. Uttley L, Whiteman BL, Woods HB, et al. Building the evidence base of blood-based biomarkers for early detection of cancer: A rapid systematic mapping review. *EBioMedicine.* 2016 Aug;10:164–73. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.07.004
25. Papageorgis P, Ozturk S, Lambert AW, et al. Targeting IL13Ralpha2 activates STAT6-TP63 pathway to suppress breast cancer lung metastasis. *Breast Cancer Res.* 2015 Jul 25;17(1):98. doi: 10.1186/s13058-015-0607-y
26. Łaniewski P, Cui H, Roe DJ, et al. Features of the cervicovaginal microenvironment drive cancer biomarker signatures in patients across cervical carcinogenesis. *Sci Rep.* 2019 May 14;9(1):7333. doi: 10.1038/s41598-019-43849-5
27. 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 Oct 30;10:2451. doi: 10.3389/fmicb.2019.02451
28. de Vrese M, Laue C, Papazova E, et al. Impact of oral administration of four Lactobacillus strains on Nugent score-systematic review and meta-analysis. *Benef Microbes.* 2019 May 28;10(5):483–96. doi: 10.3920/BM2018.0129
29. Lev-Sagie A, Goldman-Wohl D, Cohen Y, et al. Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis. *Nat Med.* 2019 Oct;25(10):1500–04. doi: 10.1038/s41591-019-0600-6
30. 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 Nov;163(2):348–57. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.08.016
31. 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 May 15;8(1):7593. doi: 10.1038/s41598-018-25879-7
32. Mitra A, MacIntyre DA, Paraskevaidi M, et al. The vaginal microbiota and innate immunity after local excisional treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Genome Med.* 2021 Nov 4;13(1):176. doi: 10.1186/s13073-021-00977-w
33. Zhang H, Lu J, Lu Y, et al. Cervical microbiome is altered in cervical intraepithelial neoplasia after loop electrosurgical excision procedure in China. *Sci Rep.* 2018 Mar 21;8(1):4923. doi: 10.1038/s41598-018-23389-0
34. Wang Z, Xiao R, Huang J, et al. The diversity of vaginal microbiota predicts neoadjuvant chemotherapy responsiveness in locally advanced cervical cancer. *Microb Ecol.* 2022 Jul;84(1):302–13. doi: 10.1007/s00248-021-01800-0
35. Mao X, Chen H, Peng X, et al. Dysbiosis of vaginal and cervical microbiome is associated with uterine fibroids. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023 Sep 6;13:1196823. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1196823
36. Tian Z, Zhao M, Sui X, et al. Associations between vaginal microbiota and endometrial polypoid lesions in women of reproductive age: a cross-sectional study. *Reprod Biomed Online.* 2023 Oct 11;48(2):103602. DOI: 10.1016/j.rbmo.2023.103602
37. Boyko N, Golubnitschaja O. Microbiome in 3P Medicine Strategies: The First Exploitation. *Cham: Springer;* 2023. 424 p.
38. Pagan L, Ederveen RAM, Huisman BW, et al. The Human Vulvar Microbiome: A Systematic Review. *Microorganisms.* 2021 Dec 12;9(12):2568. doi: 10.3390/microorganisms9122568
39. Nitecki R, Feltmate CM. Human papillomavirus and nonhuman papillomavirus pathways to vulvar squamous cell carcinoma: A review. *Curr. Probl. Cancer.* 2018;42:476–85. doi: 10.1016/j.cup.2018.06.008
40. Thuijs NB, van Beurden M, Bruggink AH, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: Incidence and long-term risk of vulvar squamous cell carcinoma. *Int. J. Cancer.* 2021;148:90–8. doi: 10.1002/ijc.33198
41. Mullen MM, Merfeld EC, Palisoul ML, et al. Wound Complication Rates After Vulvar Excisions for Premalignant Lesions. *Gynecol.* 2019;133:658–65. doi: 10.1097/AOG.0000000000003185
42. Norenhaag J, Du J, Olovsson M, et al. The vaginal microbiota, human papillomavirus and cervical dysplasia: A systematic review and network meta-analysis. *BJOG.* 2020;127:171–80. doi: 10.1111/1471-0528.15854
43. Yang Q, Wang Y, Wei X, et al. The alterations of vaginal microbiome in HPV16 infection as identified by shotgun metagenomic sequencing. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Jun 23;10:286. doi: 10.3389/fcimb.2020.00286
44. Zhang Z, Li T, Zhang D, et al. Distinction between vaginal and cervical microbiota in high-risk human papilloma virus-infected women in China. *BMC Microbiol.* 2021 Mar 25;21(1):90. doi: 10.1186/s12866-021-02152-y
45. Egawa N, Doorbar J. The low-risk papillomaviruses. *Virus Res.* 2017 Mar 2;231:119–27. doi: 10.1016/j.virusres.2016.12.017
46. Vanska S, Luostarinen T, Lagheden C, et al. Differing age-specific cervical cancer incidence between different types of human papillomavirus: Implications for predicting the impact of elimination programs. *Am J Epidemiol.* 2021. Apr 6;190:506–14. doi: 10.1093/aje/kwaa121
47. Huang X, Li C, Li F, et al. Cervicovaginal microbiota composition correlates with the acquisition of high-risk human papillomavirus types. *Int J Cancer.* 2018. Aug 1;143:621–634. doi: 10.1002/ijc.31342. Epub 2018 Mar 9
48. di Paola M, Sani C, Clemente AM, et al. Characterization of cervico-vaginal microbiota in women developing persistent high-risk Human Papillomavirus infection. *Sci Rep.* 2017 Aug 31;7(1):10200. doi: 10.1038/s41598-017-09842-6
49. Zhou B, Sun C, Huang J, et al. The biodiversity composition of microbiome in ovarian carcinoma patients. *Sci. Rep.* 2019 Feb 8;9(1):1691. doi: 10.1038/s41598-018-38031-2
50. Banerjee S, Tian T, Wei Z, et al. The ovarian cancer onco-biome. *Oncotarget* 2017 May 30;8, 36225–45. doi: 10.18632/oncotarget.16717
51. Coburn SB, Bray F, Sherman ME, Trabert B. International patterns and trends in ovarian cancer incidence, overall and by histologic subtype. *Int J Cancer.* 2017 Jun 1;140(11):2451–60. doi: 10.1002/ijc.30676
52. Néné NR, Reisel D, Leimbach A, et al. Association between the cervicovaginal microbiome, BRCA1 mutation status, and risk of ovarian cancer: A case-control study. *Lancet Oncol.* 2019 Aug;20:1171–82. 2019. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30340-7
53. Morikawa A, Kawabata A, Shirahige K, et al. Altered cervicovaginal microbiota in premenopausal ovarian cancer patients. *Gene.* 2022 Feb 15;811:146083. doi: 10.1016/j.gene.2021.146083
54. Ely LK, Truong M. The role of opportunistic bilateral salpingectomy vs tubal occlusion or ligation for ovarian cancer prophylaxis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017 Mar-Apr;24(3):371–8. doi: 10.1016/j.jmig.2017.01.001
55. Jacobson D, Moore K, Gunderson C, et al. Shifts in gut and vaginal microbiomes are associated with cancer recurrence time in women with ovarian cancer. *PeerJ.* 2021 Jun 17;9:e11574. doi: 10.7717/peerj.11574
56. Hassan ZK, Hafez MM, Kamel MM, Zekri AR. Human papillomavirus genotypes and methylation of CADM1, PAX1, MAL and ADCYAP1 genes in epithelial ovarian cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017 Jan 1;18(1):169–76. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.1.169
57. Jonsson S, Oda H, Lundin E, et al. Chlamydia trachomatis, Chlamydial heat shock protein 60 and anti-chlamydial antibodies in women with epithelial ovarian tumors. *Transl Oncol.* 2018 Apr;11(2):546–51. doi: 10.1016/j.tranon.2018.02.008
58. Wang Q, Zhao L, Han L, et al. The differential distribution of bacteria between cancerous and noncancerous ovarian tissues in situ. *J Ovarian Res.* 2020 Jan 18;13(1):8. doi: 10.1186/s13048-019-0603-4
59. Brewster WR, Burkett WC, Ko EM, et al. An evaluation of the microbiota of the upper reproductive tract of women with and without epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol Rep.* 2022 Jun 10;42:101017. doi: 10.1016/j.gore.2022.101017
60. Mitchell CM, Haick A, Nkwopara E, et al. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 May;212(5):611.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2014.11.043
61. Chen C, Song X, Wei W, et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun.* 2017 Oct 17;8(1):875. doi: 10.1038/s41467-017-00901-0
62. Walther-Antônio MR, Chen J, Multinu F, et al. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer. *Genome Med.* 2016 Nov 25;8(1):122. doi: 10.1186/s13073-016-0368-y
63. Walsh DM, Hokenstad AN, Chen J, et al. Postmenopause as a key factor in the composition of the endometrial cancer microbiome (ECbiome). *Sci Rep.* 2019 Dec 16;9(1):19213. doi: 10.1038/s41598-019-55720-8
64. Milde-Langosch K, Becker G, Löning T. Human papillomavirus and c-myc/c-erbB2 in uterine and vulvar lesions. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1991;419(6):479–85. doi: 10.1007/BF01650676
65. Olesen TB, Svahn MF, Faber MT, et al. Prevalence of human papillomavirus in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2014 Jul;134(1):206–15. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.02.040
66. Abu-Lubad MA, Jarajreh DA, Helaly GF, et al. Human papillomavirus as an independent risk factor of invasive cervical and endometrial carcinomas in Jordan. *J Infect Public Health.* 2020 Apr;13(4):613–18. doi: 10.1016/j.jiph.2019.08.017
67. Jiang XF, Tang QL, Zou Y, et al. Does HBV infection increase risk of endometrial carcinoma? *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(2):713–6. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.2.713

ПУХЛИНИ ТА ПЕРЕДПУХЛИННА ПАТОЛОГІЯ

68. Moreno I, Fransiak JM. Endometrial microbiota-new player in town. *Fertil. Steril.* 2017 Jul;108(1):32–9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.034
69. Winters AD, Romero R, Gervasi MT, et al. Does the endometrial cavity have a molecular microbial signature? *Sci. Rep.* 2019 Jul 9;9(1):9905. doi: 10.1038/s41598-019-46173-0.
70. Tsementzi D, Pena-Gonzalez A, Bai J, et al. Comparison of vaginal microbiota in gynecologic cancer patients pre- and post-radiation therapy and healthy women. *Cancer Med.* 2020 Jun;9(11):3714–24. doi: 10.1002/cam4.3027
71. Li C, Gu Y, He Q, et al. Integrated analysis of microbiome and transcriptome data reveals the interplay between commensal bacteria and fibrin degradation in endometrial cancer. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 Sep 21;11:748558. doi: 10.3389/fcimb.2021.748558
72. Poore GD, Kopylova E, Zhu Q, et al. Microbiome analyses of blood and tissues suggest cancer diagnostic approach. *Nature.* 2020 Mar;579(7800):567–74. doi: 10.1038/s41586-020-2095-1
73. Nejman D, Liviyatan I, Fuks G, et al. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. *Science.* 2020 May 29;368(6494):973–80. doi: 10.1126/science.aay9189
74. Tzeng A, Sangwan N, Jia M, et al. Human breast microbiome correlates with prognostic features and immunological signatures in breast cancer. *Genome Med.* 2021 Apr 16;13(1):60. doi: 10.1186/s13073-021-00874-2
75. Ma J, Gnanasekar A, Lee A, et al. Influence of intratumor microbiome on clinical outcome and immune processes in prostate cancer. *Cancers (Basel).* 2020 Sep 5;12(9):2524. doi: 10.3390/cancers12092524
76. Pushalkar S, Hundeyin M, Daley D, et al. The pancreatic cancer microbiome promotes oncogenesis by induction of innate and adaptive immune suppression. *Cancer Discov.* 2018 Apr;8(4):403–16. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-1134
77. Gnanasekar A, Castaneda G, Iyengar A, et al. The intratumor microbiome predicts prognosis across gender and subtypes in papillary thyroid carcinoma. *Comput Struct Biotechnol J.* 2021 Apr 9;19:1986–97. doi: 10.1016/j.csbj.2021.03.032
78. Wang L, Yang J, Su H, et al. Endometrial microbiota from endometrial cancer and paired pericancer tissues in postmenopausal women: Differences and clinical relevance. *Menopause.* 2022 Oct 1;29(10):1168–75. doi: 10.1097/GME.0000000000002053
79. Lu W, He F, Lin Z, et al. Dysbiosis of the endometrial microbiota and its association with inflammatory cytokines in endometrial cancer. *Int J Cancer.* 2021 Apr 1;148(7):1708–16. doi: 10.1002/ijc.33428.
80. Caselli E, Soffritti I, D'Accolti M, et al. Atopobium vaginae and porphyromonas somerae induce proinflammatory cytokines expression in endometrial cells: A possible implication for endometrial cancer? *Cancer Manag Res.* 2019 Sep 23;11:8571–5. doi: 10.2147/CMAR.S217362
81. Han M, Wang N, Han W, et al. Vaginal and tumor microbiomes in gynecological cancer (Review). *Oncol Lett.* 2023 Mar 3;25(4):153. doi: 10.3892/ol.2023.13739
82. Del Castillo E, Meier R, Chung M, et al. The microbiomes of pancreatic and duodenum tissue overlap and are highly subject specific but differ between pancreatic cancer and noncancer subjects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019 Feb;28(2):370–83. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0542

ВАГІНАЛЬНИЙ МІКРОБІОМ ТА НОВОУТВОРЕННЯ ЖІНОЧОЇ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ: МАРКЕР АБО ЧИННИК ВПЛИВУ?

Огляд літератури

V.V. Артьоменко, д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету, м. Одеса

N.M. Настрадіна, к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету, м. Одеса

V.O. Чіканчі, лікар акушер-гінеколог КНП «Пологовий будинок № 5», м. Одеса

S.R. Iacaban, аспірант відділення акушерства та гінекології Клінічної лікарні Полізу, Університет медицини та фармації ім. Карола Давіла, м. Бухарест, Румунія

Дослідження мікробіому людини є одним із перспективних напрямів науки та медицини сьогодення. Вплив змін мікробіому широко обговорюється в контексті новітніх підходів до діагностики, лікування та профілактики багатьох захворювань. Водночас методи ведення пацієнтів із передраковими та раковими захворюваннями змінюються завдяки відкриттю новітніх підходів до менеджменту цієї категорії пацієнтів. Науковці всього світу досліджують зміни вагінального мікробіому та його роль у розвитку онкопатології жінок. Дана стаття містить найновітнішу інформацію з цього напрямку.

Відомо, що вагінальний мікробіом переважно складається з анаеробної та факультативної анаеробної флори. У нормі бактеріями, які домінують у піхві, є лактобацили. Зменшення кількості лактобактерій сприяє проникненню патогенних бактерій і розвитку захворювань, що передаються статевим шляхом, а також передраковій трансформації. Дослідження ефективності хіміотерапії показало, що втручання у вагінально-цервікальний мікробіом може покращити реакцію пацієнта на препарати платини та посилити терапевтичний ефект хіміотерапії. Кілька досліджень показали підвищену поширеність *Sneathia spp.* у вагінальному мікробіомі жінок із високоонкогенними штамми вірусу папіломи людини, інтраепітеліальною неоплазією шийки матки та інвазивною карциномою шийки матки. Проте необхідні подальші дослідження щодо змін мікробіому при раку піхви та вульви.

Наразі було доведено, що склад і функції вагінального мікробіому змінюються у жінок, інфікованих вірусом папіломи людини. У подальших дослідженнях необхідно проводити аналіз у більших вибірках та складніших сукупностях, беручи до уваги відмінності в клінічних показниках обстежених жінок та зосереджуючись на динамічних змінах виникнення раку, щоб зрозуміти загальний розвиток захворювання та тенденції змін мікробіому при гінекологічному раку. Крім того, пильну увагу слід приділити розробці індивідуального скринінгу та лікування, а завдяки вивченню відмінностей у популяціях можна точніше формулювати плани скринінгу й лікування та отримати кращі результати.

Ключові слова: вагінальний мікробіом, новоутворення, жіноча репродуктивна система, передракові захворювання, доброякісні пухлини, злоякісні пухлини.

VAGINAL MICROBIOME AND NEOPLASMS OF THE FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM: A MARKER OR A FACTOR OF INFLUENCE?

Literature review

V.V. Artyomenko, MD, professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Odessa National Medical University, Odessa

N.M. Nastradina, PhD, associate professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Odessa National Medical University, Odessa

V.O. Chikanchi, obstetrician-gynecologist, Maternity hospital No. 5, Odessa

S.R. Iacaban, postgraduate student, Department of Obstetrics and Gynecology, Polizu Clinical Hospital, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

The study of the human microbiome is one of the most pertinent areas of science and medicine today. The impact of changes in the microbiome is widely discussed in the context of new approaches to the diagnosis, treatment and prevention of many diseases. At the same time, approaches to the management of patients with precancerous and cancerous diseases are changing along with the discovery of new approaches to the management of this category of patients. Scientists all over the world are studying changes in the vaginal microbiome and its role in the female oncological pathology. This article contains the latest information in this direction.

It is known that the vaginal microbiome is predominantly composed of anaerobic and facultative anaerobic flora. Normally, the dominant bacteria in the vagina are lactobacilli. A decrease in the number of lactobacilli facilitates the penetration of pathogenic bacteria and the development of sexually transmitted diseases and precancerous transformations. Studies on the effectiveness of chemotherapy have shown that interventions in the vaginal-cervical microbiome can improve patient response to platinum-based drugs and enhance the therapeutic effect of chemotherapy. Several studies have reported an increased prevalence of *Sneathia spp.* in the vaginal microbiome of patients with high-risk human papillomaviruses, cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical carcinoma. Further research is needed on microbiome changes in vaginal and vulvar cancer.

The composition and functions of the vaginal microbiome have been shown to change in women with human papillomavirus. In future studies, it is necessary to conduct analyses in larger samples and more complex populations, taking into account differences in the clinical characteristics of women and focusing on dynamic changes in cancer occurrence, in order to understand the overall development of the disease and the general trend of microbiome changes in gynecological cancer. In addition, close attention should be paid to the development of individualized screening and treatment, and by studying differences in populations, screening and treatment plans can be more precisely formulated and have better results.

Keywords: vaginal microbiome, neoplasms, female reproductive system, precancerous diseases, benign tumors, malignant tumors.