

УДК 618.146-006-07

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD624931>

# Роль цервикагинальной микробиоты в возникновении плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени злокачественности

А.В. Казакова<sup>1</sup>, С.М. Чечко<sup>1</sup>, Е.Ф. Кира<sup>2</sup><sup>1</sup> Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия;<sup>2</sup> Медицинская академия, Группа компаний «МЕДСИ», Москва, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Несмотря на доступность визуального исследования шейки матки, цервикальный скрининг в России в должной степени не внедрен, поэтому заболеваемость раком шейки матки остается на стабильно высоком уровне. В последние годы особая роль среди факторов риска возникновения доброкачественных и злокачественных заболеваний шейки матки отведена состоянию цервикагинальной микробиоты.

**Цель исследования** — сравнить цервикагинальную микробиоту у пациенток с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями высокой степени злокачественности (high grade squamous intraepithelial lesions, HSIL) и без предраковых поражений шейки матки (negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM).

**Материалы и методы.** С помощью метода масс-спектрометрии выполнена идентификация выделенных микроорганизмов из цервикагинальной микробиоты у 40 пациенток. Из них у 20 женщин выявлена дисплазия шейки матки тяжелой степени и у 20 практически здоровых женщин отсутствовали какие-либо поражения шейки матки.

**Результаты.** У пациенток с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями высокой степени злокачественности из цервикагинального микробиома достоверно чаще выявляли бактерии рода *Corynebacterium* spp. и *Streptococcus* spp., чем у женщин без предраковых поражений.

**Заключение.** Полученные результаты позволяют предполагать, что наличие бактерий рода *Corynebacterium* spp. и *Streptococcus* spp. в цервикагинальной микробиоте сопряжено с наличием цервикальных интраэпителиальных изменений тяжелой степени злокачественности.

**Ключевые слова:** дисплазия шейки матки; цервикагинальная микробиота; HSIL; рак шейки матки.

## Как цитировать

Казакова А.В., Чечко С.М., Кира Е.Ф. Роль цервикагинальной микробиоты в возникновении плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени злокачественности // Журнал акушерства и женских болезней. 2024. Т. 73. № 3. С. 53–60. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD624931>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD624931>

# The role of cervicovaginal microbiota in the occurrence of severe cervical intraepithelial dysplasia

Anna V. Kazakova<sup>1</sup>, Svetlana M. Chechko<sup>1</sup>, Evgeny F. Kira<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Samara State Medical University, Samara, Russia;

<sup>2</sup> Medical Academy, MEDSI Group of Companies, Moscow, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Despite the availability of visual examination of the cervix, cervical screening in Russia has not been widespread enough, and therefore the incidence of cervical cancer remains consistently high. In recent years, the vaginal microbiota is given special attention as a risk factor for the development of precancerous diseases of the cervix.

**AIM:** The aim of this study was to compare the cervicovaginal microbiota in patients with high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) or negative for intraepithelial lesions or malignancy (NILM).

**MATERIALS AND METHODS:** Microorganisms isolated from the cervicovaginal microbiota were identified in 40 patients using the mass spectrometry method. 20 women had severe cervical dysplasia, and the other 20 were healthy women without precancerous cervical lesions.

**RESULTS:** *Corynebacterium* spp. and *Streptococcus* spp. were found more often in the cervicovaginal microbiome in patients with high-grade squamous intraepithelial lesions than in women negative for intraepithelial lesions or malignancy.

**CONCLUSIONS:** The data obtained suggest that the presence of *Corynebacterium* spp. and *Streptococcus* spp. in the cervicovaginal microbiota is associated with the presence of severe cervical intraepithelial changes.

**Keywords:** cervical dysplasia; cervicovaginal microbiota; HSIL; cervical cancer.

## To cite this article

Kazakova AV, Chechko SM, Kira EF. The role of cervicovaginal microbiota in the occurrence of severe cervical intraepithelial dysplasia. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2024;73(3):53–60. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD624931>

Received: 23.12.2023

Accepted: 28.03.2024

Published online: 19.06.2024

## ОБОСНОВАНИЕ

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения рак шейки матки (РШМ) занимает четвертое место по заболеваемости в структуре онкологических патологий и представляет значительную угрозу репродуктивному здоровью и жизни женщин [1, 2]. В России в 2021 г. РШМ обнаруживали в 126,7 наблюдениях на 100 тыс. населения [3]. Очень важной задачей является ранняя диагностика предраковых поражений шейки матки, что позволит в значительной степени снизить частоту развития РШМ [4].

Самым значимым этиологическим фактором возникновения цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) и РШМ является вирус папилломы человека (ВПЧ) [5–7]. В 80–90 % случаев происходит спонтанная элиминация папилломовирусной инфекции, тогда как в 10–20 % ВПЧ персистирует и повышается риск развития CIN и РШМ [8]. Персистенции ВПЧ способствуют различные триггеры, такие как курение, ВИЧ-инфекция, аутоиммунные заболевания, возраст, нарушение цервикальной микрофлоры [9]. В свою очередь, микробный дисбаланс влияет на женское репродуктивное здоровье, восприимчивость к инфекциям и течение многих из них, в том числе передающихся половым путем, включая ВПЧ [10]. Все больше данных появляется о влиянии хронического цервицита на течение и прогрессирование CIN.

Достижения медицинской микробиологии за последние два десятилетия позволили по-новому оценить состояние вагинальной микрофлоры. В 2011 г. предложена новая классификация типов вагинальных сообществ, дополненная в 2020 г. [11]. Многие исследования вагинального микробиома базируются на этой классификации, а тяжесть CIN сопоставляют с увеличением количества типов вагинальных сообществ [12]. В норме влагалище заселено бактериями рода *Lactobacillus*, обеспечивающих кислую реакцию влагалищной жидкости, богатой биологически активными веществами, защищающими от восходящей инфекции и чрезмерного роста патогенов. Многочисленные исследования показали связь снижения количества *Lactobacillus* и большого бактериального разнообразия с наличием ВПЧ, CIN и РШМ [10, 13].

**Цель исследования** — сравнить цервикальную микрофлору у пациенток с плоскоклеточными интраэпителиальными изменениями тяжелой степени (high grade squamous intraepithelial lesions, HSIL) и отсутствием предраковых поражений шейки матки (negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с ноября 2021 г. по апрель 2022 г. на кафедре акушерства и гинекологии Самарского государственного медицинского университета проведено проспективное исследование. Включены 40 женщин репродуктивного возраста (от 18 до 45 лет) и разделены на две репрезентативные

группы. В исследуемую группу вошли 20 пациенток с HSIL в среднем возрасте  $36 \pm 5,7$  лет. Группу сравнения (контрольную) составили 20 женщин с NILM и аномальной кольпоскопической картиной в среднем возрасте  $35 \pm 6,7$  лет.

Критериями включения были: диагностированные HSIL по результатам цитологического исследования, наличие ВПЧ высокого канцерогенного риска, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями невключения являлись: беременность, ВИЧ-инфекция, гепатит В или С, аутоиммунные заболевания, прием антибиотиков в течение 15 дней до взятия проб, половой акт или спринцевание в течение 48 ч до взятия биологического материала.

Всем женщинам стерильным тампоном осуществляли забор нативного материала из цервикального канала для посева на питательную среду и последующих культуральных исследований. С помощью портативного цифрового кольпоскопа (заявка на патент на полезную модель № 2023127147) проведена расширенная кольпоскопия, и под визуальным контролем выполнена прицельная биопсия шейки матки. Полученные биоптаты помещали в жидкую транспортную питательную среду Эймса и доставляли в лабораторию в течение 2 ч в изотермических условиях для микробиологического исследования. Далее выполняли электрорадиохирургическую высокочастотную конизацию шейки матки или точечную прицельную биопсию и выскабливание цервикального канала. Полученный материал отправляли на гистологическое исследование.

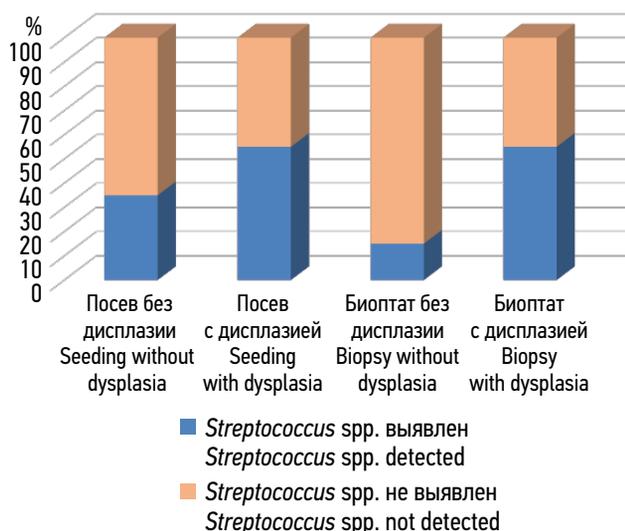
В лаборатории материал засеивали на расширенный набор плотных питательных сред: 5 % кровяной агар, анаэробный агар, агар для выделения вейлонелл, агар для выделения клостридий, агар для выделения бифидобактерий, агар для выделения лактобактерий (все агары производства HiMedia, Индия) и универсальную хромогенную среду (Bio-Rad, США). Посевы инкубировали в течение 5 суток в аэробных и анаэробных условиях. Далее с помощью времяпролетной масс-спектрометрии с матричной лазерной десорбцией/ионизацией (Microflex LT, Bruker) идентифицировали все выделенные микроорганизмы.

Оценивали видовой и количественный состав микрофлоры в мазке из цервикального канала и биоптате шейки матки, а также связь с цервикальными интраэпителиальными изменениями шейки матки.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программного обеспечения StatTech 3.1.8. Взаимосвязи оценены с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона, точного критерия Фишера,  $U$ -критерия Манна – Уитни,  $t$ -критерия Стьюдента. Различия показателей считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке микрофлоры выявлено, что *Streptococcus* spp. встречались в 3,7 раза чаще у пациенток с цервикальной интраэпителиальной дисплазией тяжелой степени, чем

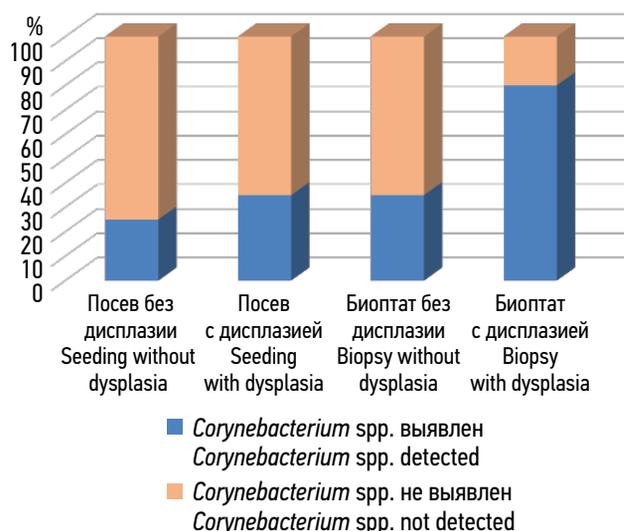


**Рис. 1.** Наличие *Streptococcus* spp. в зависимости от наличия и отсутствия дисплазии шейки матки в посеве из цервикального канала и биоптате

**Fig. 1.** Presence of *Streptococcus* spp. depending on the presence and absence of cervical dysplasia in culture from the cervical canal and biopsy

у женщин без предраковых поражения шейки матки, различия шансов были статистически значимыми [95 % доверительный интервал (ДИ) 1,420–9,470;  $p = 0,027$ ; рис. 1]. Количество стрептококков у пациенток с CIN в посеве и биоптате было одинаковым (95 % ДИ 0,288–3,476). Полученные результаты косвенно могут свидетельствовать о роли стрептококков в развитии диспластических процессов в шейке матки.

Среди видов стрептококков в основной группе преобладали *Streptococcus anginosus*. Наряду со *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis* и *Streptococcus sanguinis* они являются частью орофарингеальной микрофлоры и вызывают заболевания полости рта (табл. 1). Роль данных микроорганизмов в развитии патологии половых органов до конца не изучена. Возможно, их появление в вагинальной микрофлоре является следствием распространенности незащищенных орально-генитальных



**Рис. 2.** Наличие *Corynebacterium* spp. в зависимости от наличия и отсутствия дисплазии шейки матки в посеве из цервикального канала и биоптате

**Fig. 2.** Presence of *Corynebacterium* spp. depending on the presence and absence of cervical dysplasia in culture from the cervical canal and biopsy

контактов. Полученные результаты и данные литературы дают основание предполагать, что присутствие *Streptococcus* spp. сопряжено с наличием интраэпителиальных поражений шейки матки тяжелой степени.

Статистически значимые различия между группами также получены в отношении *Corynebacterium* spp. У пациенток с HSIL *Corynebacterium* spp. высевали в 2,8 раза чаще, чем в группе сравнения (95 % ДИ 1,137–7,152;  $p = 0,002$ ; рис. 2).

Эти бактерии способны адгезироваться к эпителиальным клеткам влагалища и шейки матки, связываться с белками межклеточного матрикса, а также стимулируют выработку цитокинов, что позволяет им конкурировать с другими микроорганизмами за места адгезии и существовать в вагинальной микрофлоре как в норме, так и при дисбиозе [14]. Полученные данные еще свидетельствуют о способности *Corynebacterium* spp. к инвазии, так

**Таблица 1.** Видовой состав *Streptococcus* spp. в группах

**Table 1.** Species composition of *Streptococcus* spp. in the study groups

Виды <i>Streptococcus</i> spp.	Биоптат шейки матки		Цервикальный канал шейки матки	
	группа сравнения, n	основная группа, n	группа сравнения, n	основная группа, n
<i>S. vestibularis</i>	–	–	1	1
<i>S. oralis</i>	1	3	1	–
<i>S. anginosus</i>	2	8	4	8
<i>S. mitis</i>	–	1	–	1
<i>S. sanguinis</i>	–	1	–	–
<i>S. pseudopneumonia</i>	–	–	–	1
<i>S. galloliticus</i>	–	1	–	–
<i>S. agalactiae</i>	–	1	3	2
<i>S. parasanguinis</i>	–	1	–	–
<i>S. salivarius</i>	–	1	–	–
<i>S. pneumonia</i>	–	1	–	–

**Таблица 2.** Видовой состав *Corynebacterium* spp. в группах**Table 2.** Species composition of *Corynebacterium* spp. in the study groups

Виды <i>Corynebacterium</i> spp.	Биопат шейки матки (количество пациентов)		Цервикальный канал шейки матки (количество пациентов)	
	группа сравнения, <i>n</i>	основная группа, <i>n</i>	группа сравнения, <i>n</i>	основная группа, <i>n</i>
<i>C. aurumucosum</i>	4	5	5	6
<i>C. amylocatum</i>	3	5	4	2
<i>C. tuberculostearicum</i>	3	3	1	2
<i>C. simulans</i>	1	2	–	–
<i>C. pyruviciproducens</i>	1	–	–	–
<i>C. mucifaciens</i>	–	1	–	–
<i>C. coyleae</i>	1	1	–	1
<i>C. riegelii</i>	1	–	–	–
<i>C. accolens</i>	–	1	–	–
<i>C. sundsvallense</i>	–	1	–	–
<i>C. minutissimum</i>	–	2	–	–

как из биоптата шейки матки бактерии этого рода высевали в 5,6 раза больше, чем из посева, различия шансов были статистически значимыми (95 % ДИ 1,420–21,860;  $p = 0,025$ ). Видовой состав *Corynebacterium* spp. представлен в табл. 2.

В соответствии со статистическим анализом (с помощью *U*-критерия Манна – Уитни) пациенток сравнили по возрасту сексуального дебюта. Выявлено, что в основной группе средний возраст начала половой жизни составил 16 (15–18) лет, тогда как в группе сравнения — 18 (17–18) лет ( $p = 0,010$ ).

Индекс массы тела у женщин, участвовавших в исследовании, был больше в основной группе [ $26 \pm 5$  (95 % ДИ 24–29) против  $23 \pm 3$  (95 % ДИ 21–25) кг/м<sup>2</sup> в группе сравнения;  $p = 0,030$ ] и в среднем превышал норму.

В настоящем исследовании не выявлены статистически значимые различия между группами по показателям курения ( $p = 0,054$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о статистически значимых различиях между группами по состоянию цервикального микробиома, возрасту начала половой жизни и индексу массы тела.

В исследовании Y. Chen и соавт. у пациенток с HSIL преобладали бактерии семейств *Streptococcaceae* и *Prevotellaceae*, а тяжесть CIN коррелировала с количеством типов вагинальных сообществ [13]. Роль стрептококка в возникновении CIN и РШМ подтвердили, G.U. Kang и соавт. Они указали, что активация множества провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина-17, вырабатываемых в ответ на колонизацию стрептококка, влияет на эпителиальные клетки влагалища и шейки матки. G.C. Soares и соавт. показали, что стрептококки обладают металлопептидазами, способными расщеплять белки внеклеточного матрикса, состоящие из фибронектина,

ламинаина, коллагена IV типа, фибриногена и альбумина, что способствует их проникновению в ткани и вызывает диссеминацию бактерий [15, 16].

Роль коринебактерий в вагинальном микробиоме до конца не изучена. G.L. Manzaneres-Leal и соавт. выяснили, что у женщин с РШМ преобладали *Corynebacterium* spp. и *Staphylococcus* spp [17]. Тогда как И.В. Гладышева и соавт. отмечают положительное влияние *Corynebacterium amycolatum* на микрофлору [18]. Это подтверждает необходимость дальнейших исследований в этой области.

Полученные результаты сопоставимы с данными исследований других авторов в том, что раннее начало половой жизни является фактором риска возникновения CIN [19]. Согласно метаанализу, объединившему 10 исследований с участием 6492 человек, чем раньше женщины начинали половую жизнь, тем больший риск возникновения РШМ у них отмечали [20].

Известно, что ожирение является фактором риска возникновения онкологических заболеваний различных локализаций [21]. Избыточная масса тела также влияет на течение РШМ [22]. Однако в исследовании случай – контроль с участием 188 женщин F. Ssedyabane и соавт. не выявили статистически значимых различий в возникновении дисплазии тяжелой степени в зависимости от ожирения [23].

В литературе есть множество публикаций о повышении риска онкологического заболевания в связи с курением. Метаанализ 45 исследований, проведенный G. Nagelhout и соавт., подтвердил роль курения в развитии предраковых поражений и РШМ [24].

Данные о влиянии возраста на возникновение и прогрессирование дисплазии шейки матки разнятся. Так, в исследовании V.M. Zhdan и соавт. участвовало 120 женщин: в первую группу вошли 40 женщин с РШМ, во вторую — 80 женщин без РШМ. Выявлено, что возраст старше 40 лет повышает риск развития РШМ в 14 раз [25]. Т. Xiao и соавт. в исследовании с участием 314 587 пациенток

не обнаружили корреляций между возрастом и возникновением CIN [26].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании авторы доказали, что состояние цервикальной микрофлоры, возраст начала половой жизни и индекс массы тела могут влиять на возникновение интраэпителиальной дисплазии шейки матки тяжелой степени злокачественности. У пациенток основной группы в цервикальной микрофлоре чаще обнаруживали *Streptococcus* spp. и *Corynebacterium* spp, что подтверждает роль этих видов в возникновении CIN. Связи между остальными выявленными микроорганизмами и интраэпителиальными изменениями шейки матки не обнаружены. Микробиота качественно и количественно отличается в биоптате шейки матки и мазке из цервикального канала. Более ранний возраст сексуального дебюта и избыточная масса тела также влияли на возникновение HSIL, тогда как воздействие курения не зарегистрировано. Полученные данные подтверждают необходимость дальнейших исследований в этой области.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Исследование было поддержано Губернским грантом № 352 от 31.07.2023.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- World Health Organization [Internet]. Screening and treatment recommendations to prevent cervical cancer. Доступ по ссылке: <https://www.who.int/news/item/06-07-2021-new-recommendations-for-screening-and-treatment-to-prevent-cervical-cancer>. Дата обращения: 26.09.2023.
- Rajaram S., Gupta B. Screening for cervical cancer: choices and dilemmas // *The Indian journal of medical research*. 2021. Vol. 154, N. 2. P. 210–220. doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_857\_20
- Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022.
- Pimple S.A., Mishra G.A. Global strategies for cervical cancer prevention and screening // *Minerva Gynecol*. 2019. Vol. 71, N. 4. P. 313–320. doi: 10.23736/S0026-4784.19.04397-1
- Шмакова Н.А., Чистякова Г.Н., Кононова И.Н., и др. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии высокой степени онкогенного риска и рак шейки матки: актуальность проблемы, поиск перспектив (обзор литературы) // *Проблемы репродукции*. 2021. Т. 27, № 1. С. 33–38. EDN: BGTJGG doi: 10.17116/репро20212701133
- Абакарова П.Р., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., и др. Локальная цитокиноterapia в комплексном лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки // *Гинекология*. 2019. Т. 21, № 1. С. 28–32. EDN: VYEBDU doi: 10.26442/20795696.2019.1.190284

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

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Наибольший вклад распределен следующим образом: *Е.Ф. Кира* — концепция и дизайн исследования, редактирование; *А.В. Казакова, С.М. Чечко* — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста.

**Этический комитет.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Самарского государственного медицинского университета (№ 217 от 10.02.2021).

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** The study has been supported by Gubernskii Grant No. 352 of 31.07.2023.

**Competing interests.** The authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

**Author contribution.** All the authors have made a significant contribution to the development of the concept, research, and preparation of the article as well as read and approved the final version before its publication.

Personal contribution of the authors: *E.F. Kira* — study concept and design, editing; *A.V. Kazakova, S.M. Chechko* — study concept and design, collection and processing of material, text writing.

**Ethics approval.** The present study protocol was approved by the local Ethics Committee of the Samara State Medical University (No. 217 dated 10.02.2021).

- Cohen P.A., Jhingran A., Oaknin A., et al. Cervical cancer // *Lancet*. 2019. Vol. 393, № 10167. P. 169–182. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32470-X
- Прилепская В.Н. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки: скрининг, методы обследования, принципы лечения // *Гинекология*. 2019. Т. 21, № 3. С. 6–8. EDN: PRNMJI doi: 10.26442/20795696.2019.3.190595
- Aballéa S., Beck E., Cheng X., et al. Risk factors for cervical cancer in women in China: a meta-model // *Women's Health*. 2020. Vol. 16. doi: 10.1177/1745506520940875
- Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. Москва: МИА, 2012. EDN: SZPGYL
- Borgogna J.C., Shardel M.D., Santori E.K., et al. The vaginal metabolome and microbiota of cervical HPV-positive and HPV-negative women: a cross-sectional analysis // *BJOG*. 2020. Vol. 127, N. 2. P. 182–192. doi: 10.1111/1471-0528.15981
- Smith B.C., McAndrew T., Chen Z., et al. The cervical microbiome over 7 years and a comparison of methodologies for its characterization // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, N. 7. doi: 10.1371/journal.pone.0040425
- 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. Vol. 20, N. 1. P. 629. doi: 10.1186/s12879-020-05324-9
- Гладышева И.В., Черкасов С.В. Коринибактерии вагинального микробиома — потенциальные патогены или перспективные про-

биотики? // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2019. № 3. EDN: XRPVSW doi: 10.24411/2304-9081-2019-13022. Режим доступа: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2019-3/Articles/GIV-2019-3.pdf>. Дата обращения: 26.09.2023.

15. Soares G.C., da Silva B.A., Dos Santos M.H., et al. Metallopeptidases produced by group B Streptococcus: influence of proteolytic inhibitors on growth and on interaction with human cell lineages // *Int J Mol Med*. 2008. Vol. 22, N. 1. P. 119–125.

16. Kang G.U., Jung D.R., Lee Y.H., et al. Potential association between vaginal microbiota and cervical carcinogenesis in Korean women: a cohort study // *Microorganisms*. 2021. Vol. 9, N. 2. P. 294. doi: 10.3390/microorganisms9020294

17. Manzanares-Leal G.L., Coronel-Martínez J.A., Rodríguez-Morales M., et al. Preliminary identification of the aerobic cervicovaginal microbiota in Mexican women with cervical cancer as the first step towards metagenomic studies // *Front Cell Infect Microbiol*. 2022. Vol. 12. doi: 10.3389/fcimb.2022.838491

18. Gladysheva I.V., Chertkov K.L., Cherkasov, S.V., et al. Probiotic potential, safety properties, and antifungal activities of corynebacterium amycolatum ICIS 9 and corynebacterium amycolatum ICIS 53 strains // *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2023. Vol. 15, N. 3. P. 588–600. doi: 10.1007/s12602-021-09876-3

19. Makuza J.D., Nsanzimana S., Muhimpundu M.A., et al. Prevalence and risk factors for cervical cancer and pre-cancerous lesions in Rwanda // *Pan Afr Med J*. 2015. Vol. 22. P. 26. doi: 10.11604/pamj.2015.22.26.7116

20. Mekonnen A.G., Mittiku Y.M. Early-onset of sexual activity as a potential risk of cervical cancer in Africa: a review of literature // *PLoS global public health*. 2023. Vol. 3, N. 3. doi: 10.1371/journal.pgph.0000941

21. Avgerinos K.I., Spyrou N., Mantzoros C.S., et al. Obesity and cancer risk: emerging biological mechanisms and perspectives // *Metabolism*. 2019. Vol. 92. P. 121–135. doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.001

22. Gnade C.M., Hill E.K., Botkin H.E., et al. Effect of obesity on cervical cancer screening and outcomes // *J Low Genit Tract Dis*. 2020. Vol. 24, N. 4. P. 358–362. doi: 10.1097/LGT.0000000000000570

23. Sedyabane F., Ngonzi J., Kajabwangu R., et al. Association between obesity and cervical intraepithelial neoplasia: results from a case control study in south western Uganda // *BMC Women's Health*. 2023. Vol. 23, N. 1. P. 159. doi: 10.1186/s12905-023-02315-1

24. Nagelhout G., Ebisch, R.M., Van Der Hel O., et al. Is smoking an independent risk factor for developing cervical intra-epithelial neoplasia and cervical cancer? A systematic review and meta-analysis // *Expert Rev Anticancer Ther*. 2021. Vol. 21, N. 7. P. 781–794. doi: 10.1080/14737140.2021.1888719

25. Zhdan V.M., Holovanova I.A., Vovk O.Y., et al. Relationship between cervical cancer and the level of preventive oncological examinations // *Wiad Lek*. 2021. Vol. 74, N. 6. P. 1428–1432.

26. Xiao T., Ou C. Q., Yang J., et al. The risk factors for cervical cytological abnormalities among women infected with non-16/18 high-risk human papillomavirus: cross-sectional study // *JMIR Public Health Surveill*. 2022. Vol. 8, N. 12. doi: 10.2196/38628

## REFERENCES

1. World Health Organization [Internet]. Screening and treatment recommendations to prevent cervical cancer. Available from: <https://www.who.int/news/item/06-07-2021-new-recommendations-for-screening-and-treatment-to-prevent-cervical-cancer> [cited 2023 Sept 26.09].

2. Rajaram S., Gupta B. Screening for cervical cancer: choices and dilemmas. *Indian J Med Res*. 2021;154(2):210–220. doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_857\_20

3. Kaprin AD, Starinskogo VV, Shaxzadovoi AO, editors. The state of cancer care for the population of Russia in 2021. Moscow: MNIIOI im. P.A. Herzen – branch of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2022. (In Russ.)

4. Pimple SA, Mishra GA. Global strategies for cervical cancer prevention and screening. *Minerva Ginecol*. 2019;71(4):313–320. doi: 10.23736/S0026-4784.19.04397-1

5. Shmakova NA, Chistyakova GN, Kononova IN, et al. High oncogenic risk of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer: the urgency of the problem, the search for prospects (literature review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2021;27(1):33–38. EDN: BGTJGG doi: 10.17116/repro20212701133

6. Abakarova PR, Prilepskaya VN, Mezhevitanova EA, et al. Local cytokine therapy in a comprehensive treatment of HPV-associated cervical diseases. *Gynecology*. 2019;21(1):28–32. EDN: VYEBDU doi: 10.26442/20795696.2019.1.190284

7. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, et al. Cervical cancer. *Lancet*. 2019;393(10167):169–182. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32470-X

8. Prilepskaya VN. HPV-associated cervical diseases: screening, methods of examination, principles of treatment. *Gynecology*. 2019;21(3):6–8. EDN: PRNMJI doi: 10.26442/20795696.2019.3.190595

9. Aballéa S, Beck E, Cheng X, et al. Risk factors for cervical cancer in women in China: a meta-model. *Womens Health*. 2020;16. doi: 10.1177/1745506520940875

10. Kira EF. Bacterial vaginosis. Moscow: MIA, 2012. (In Russ.) EDN: SZPGYL

11. Borgogna JC, Shardell MD, Santori EK, et al. The vaginal metabolome and microbiota of cervical HPV-positive and HPV-negative women: a cross-sectional analysis. *BJOG*. 2020;127(2):182–192. doi: 10.1111/1471-0528.15981

12. Smith BC, McAndrew T, Chen Z, et al. The cervical microbiome over 7 years and a comparison of methodologies for its characterization. *PLoS One*. 2012;7(7). doi: 10.1371/journal.pone.0040425

13. Chen Y, Qiu X, Wang W, et al. Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia progression are associated with increased vaginal microbiome diversity in a Chinese cohort. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):629. doi: 10.1186/s12879-020-05324-9

14. Gladysheva IV, Cherkasov SV. Corinebacteria of vaginal microbiome – potential pathogens or perspective probiotics? Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 2019;(3):17. Available from: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2019-3/Articles/GIV-2019-3.pdf>. EDN: XRPVSW doi: 10.24411/2304-9081-2019-13022

15. Soares GC, da Silva BA, Dos Santos MH, et al. Metallopeptidases produced by group B Streptococcus: influence of proteolytic inhibitors on growth and on interaction with human cell lineages. *Int J Mol Med*. 2008;22(1):119–125.

16. Kang GU, Jung DR, Lee YH, et al. Potential association between vaginal microbiota and cervical carcinogenesis in Korean women: a cohort study. *Microorganisms*. 2021;9(2):294. doi: 10.3390/microorganisms9020294

17. Manzaneres-Leal GL, Coronel-Martínez JA, Rodríguez-Morales M, et al. Preliminary Identification of the aerobic cervicovaginal microbiota in Mexican women with cervical cancer as the first step towards metagenomic studies. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12. doi: 10.3389/fcimb.2022.838491
18. Gladysheva IV, Chertkov KL, Cherkasov SV, et al. Probiotic potential, safety properties, and antifungal activities of corynebacterium amycolatum ICIS 9 and corynebacterium amycolatum ICIS 53 strains. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2023;15(3):588–600. doi: 10.1007/s12602-021-09876-3
19. Makuza JD, Nsanzimana S, Muhimpundu MA, et al. Prevalence and risk factors for cervical cancer and pre-cancerous lesions in Rwanda. *Pan Afr Med J.* 2015;22:26. doi: 10.11604/pamj.2015.22.26.7116
20. Mekonnen AG, Mittiku YM. Early-onset of sexual activity as a potential risk of cervical cancer in Africa: a review of literature. *PLoS global public health.* 2023;3(3). doi: 10.1371/journal.pgph.0000941
21. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, et al. Obesity and cancer risk: emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism.* 2019;92:121–135. doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.001
22. Gnade CM, Hill EK, Botkin HE, et al. Effect of obesity on cervical cancer screening and outcomes. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(4):358–362. doi: 10.1097/LGT.0000000000000570
23. Ssedyabane F, Ngonzi J, Kajabwangu R, et al. Association between obesity and cervical intraepithelial neoplasia: results from a case control study in south western Uganda. *BMC Women's Health.* 2023;23(1):159. doi: 10.1186/s12905-023-02315-1
24. Nagelhout G, Ebisch RM, Van Der Hel O, et al. Is smoking an independent risk factor for developing cervical intra-epithelial neoplasia and cervical cancer? A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2021;21(7):781–794. doi: 10.1080/14737140.2021.1888719
25. Zhdan VM, Holovanova IA, Vovk OY, et al. relationship between cervical cancer and the level of preventive oncological examinations. *Wiad Lek.* 2021;74(6):1428–1432.
26. Xiao T, Ou CQ, Yang J, et al. The Risk Factors for cervical cytological abnormalities among women infected with non-16/18 high-risk human papillomavirus: cross-sectional study. *JMIR Public Health Surveill.* 2022;8(12). doi: 10.2196/38628

## ОБ АВТОРАХ

**Анна Владимировна Казакова**, д-р мед. наук, доцент;  
ORCID: 0000-0002-9483-8909;  
eLibrary SPIN: 5129-5915;  
e-mail: amigo14021980@yandex.ru

\* **Светлана Михайловна Чечко**;  
адрес: Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89;  
ORCID: 0000-0002-3890-9944;  
eLibrary SPIN: 1069-5588;  
e-mail: svetlana-chechko@mail.ru

**Евгений Федорович Кира**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0002-1376-7361;  
eLibrary SPIN: 8955-9775;  
e-mail: profkira33@gmail.com

## AUTHORS INFO

**Anna V. Kazakova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor;  
ORCID: 0000-0002-9483-8909;  
eLibrary SPIN: 5129-5915;  
e-mail: amigo14021980@yandex.ru

\* **Svetlana M. Chechko**, MD;  
address: 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia;  
ORCID: 0000-0002-3890-9944;  
eLibrary SPIN: 1069-5588;  
e-mail: svetlana-chechko@mail.ru

**Evgeny F. Kira**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: 0000-0002-1376-7361;  
eLibrary SPIN: 8955-9775;  
e-mail: profkira33@gmail.com

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author