



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicina

Klinikinės medicinos institutas, Akušerijos ir ginekologijos klinika

Justė Kazlauskaitė, VI kursas, 9 grupė

VIENTISŪJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Ryšys tarp makšties mikrobiotos, žmogaus papilomos viruso infekcijos ir gimdos kaklelio ikivėžinių pakitimų: literatūros apžvalga

***The Vaginal Microbiota, Human Papillomavirus and Cervical Dysplasia.
Literature Review***

Darbo vadovas

_____ Doc. dr. Daiva Bartkevičienė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Katedros ar klinikos vadovas

_____ Prof. dr. Diana Ramašauskaitė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Vilnius, 2025

Studento elektroninio pašto adresas juste.kazlauskaite@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRUMPOS	3
SĄVOKOS	4
SANTRAUKA	5
SUMMARY	6
1. ĮVADAS	7
2. LITERATŪROS PAIEŠKOS STRATEGIJA IR METODAI	8
3. REZULTATAI	10
3.1. Gimdos kaklelio ikivėžinių pakitimų problematika ir epidemiologija	10
3.2. Makšties mikrobiotos sudėtis ir funkcijos	11
3.2.1. Makšties mikrobiotos bendruomenės tipai ir sveikos makšties mikrobiotos sudėtis	11
3.2.2. Makšties mikrobiotos tyrimų metodai	13
3.2.3. Makšties mikrobiotos sudėties pokyčius sąlygojantys veiksniai	15
3.2.4. Prieštaringas <i>Lactobacillus iners</i> vaidmuo	16
3.2.5. Pakitusi makšties mikrobiota ir bakterinės vaginozės patogeniniai mechanizmai	17
3.3. ŽPV paplitimas, struktūra ir integracijos mechanizmai	20
3.4. Ryšys tarp makšties mikrobiotos, ŽPV infekcijos ir gimdos kaklelio ikivėžinių pakitimų ..	23
3.5. Moterų žarnyno ir makšties ašis	32
3.6. Probiotikų, antibiotikų ir vakcinacijos vaidmuo	33
4. REZULTATŲ APIBENDRINIMAS IR TOLIMESNI TYRIMAI	34
IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS	37
LITERATŪROS SĄRAŠAS	38

SANTRUMPOS

- AR-ŽPV (angl. *high-risk human papillomavirus*) – aukštos rizikos žmogaus papilomos virusas.
- ASCUS (angl. *atypical squamous cells of undetermined significance*) – nenustatytos svarbos atipinės plokščiojo epitelio ląstelės.
- BV (angl. *bacterial vaginosis*) – bakterinė vaginozė.
- CIN (angl. *cervical intraepithelial neoplasia*) – gimdos kaklelio intraepitelinė neoplazija.
- CST (angl. *vaginal community state type*) – makšties mikrobiotos bendruomenės tipas.
- DNR (angl. *deoxyribonucleic acid*) – deoksiribonukleorūgštis.
- HSIL (angl. *high-grade squamous intraepithelial lesion*) – žymūs plokščialąsteliniai intraepiteliniai pokyčiai.
- LSIL (angl. *low-grade squamous intraepithelial lesion*) – nežymūs plokščialąsteliniai intraepiteliniai pokyčiai.
- NKS (angl. *next-generation sequencing*) – naujos kartos sekoskaita.
- rRNR (angl. *ribosomal ribonucleic acid*) – ribosominė ribonukleino rūgštis.
- SCFA (angl. *short chain fatty acids*) – trumpos grandinės riebalų rūgštys.
- ŽPV (angl. *human papillomavirus*) – žmogaus papilomos virusas.

SĄVOKOS

JAK/STAT (angl. *Janus kinase/signal transducers and activators of transcription*) – signalizacijos kelias, baltymų sąveikos grandinė ląstelėje, kuri dalyvauja procesuose, tokiuose kaip imunitetas, ląstelių dalijimasis, ląstelių mirtis ir navikų formavimasis.

MYL9 (angl. *myosin light chain 9*) – genas, koduojantis reguliacinę miozino lengvąją grandinę 9. Dalyvauja ląstelių kontrakcijoje, migracijoje ir adhezijoje. Susijęs su įvairiais biologiniais procesais, įskaitant ląstelių citoskeleto reorganizaciją, svarbią vėžio vystymuisi.

NF-κB (angl. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) – transkripcijos faktorių baltymų kompleksų šeima, kuri reguliuoja DNR transkripciją, citokinų gamybą ir ląstelių išgyvenimą.

PAP testas (angl. *Papanicolaou test*) – citologinis tyrimas, skirtas nustatyti, ar yra ikivėžinių pokyčių epitelio, dengiančio gimdos kaklelį ir išsklojantį kaklelio kanalą, ląstelėse.

TLR9 (angl. *toll-like receptor 9*) – baltymas, žmogaus organizme koduojamas TLR9 genu, svarbus kovojant su infekcijomis, vėžiu ir audinių pažeidimais.

SANTRAUKA

Darbo pagrindimas ir tikslas: Ryšys tarp makšties mikrobiotos sudėties, žmogaus papilomos viruso infekcijos ir gimdos kaklelio ikivėžinių pakitimų yra reikšminga šiuolaikinių mokslinių tyrimų kryptis, svarbi siekiant giliau suprasti ligos progresavimo mechanizmus ir plėtoti pažangias profilaktikos bei gydymo strategijas. Naujausi duomenys rodo, kad *Lactobacillus crispatus* bakterijų dominavimas makšties mikrobiotoje gali padėti apsaugoti nuo žmogaus papilomos viruso infekcijos persistavimo ir skatinti greitesnę viruso eliminaciją. Šio darbo **tikslas** – apžvelgti esamus mokslinius duomenis apie makšties mikrobiotos sudėties, žmogaus papilomos viruso infekcijos ir gimdos kaklelio ikivėžinių pakitimų tarpusavio ryšį. Tikslui įgyvendinti iškelti šie uždaviniai: įvertinti skirtingos makšties mikrobiotos sudėties įtaką žmogaus papilomos viruso infekcijos išlikimui ir eliminacijai bei nustatyti šios sąveikos reikšmę gimdos kaklelio ikivėžinių pakitimų vystymuisi; apibendrinti esamus mokslinius tyrimus ir pateikti išvadas bei rekomendacijas.

Metodai: Atlikta literatūros apžvalga „PubMed“ duomenų bazėje, analizuojant pastarųjų 10 metų mokslinius straipsnius anglų kalba. Literatūros šaltinių paieškai naudoti žodžių junginiai: „vaginal microbiota“, „human papillomavirus infection“, „cervical precancerous lesions“, „cervical neoplasia“. Apžvalgai atrinkta 17 straipsnių. Tyrimo rezultatams apdoroti ir pavaizduoti naudota programa *Microsoft Excel*.

Rezultatai: Moterų su *Lactobacillus crispatus* dominuojančia mikrobiota rizika sirgti persistuojančia žmogaus papilomos viruso infekcija yra statistiškai reikšmingai mažesnė ($p < 0.01$). Makšties mikrobiota, kurioje vyrauja ne *Lactobacillus* rūšys arba *Lactobacillus iners* yra susijusi su 2–3 kartus didesne aukštos rizikos žmogaus papilomos infekcijos persistavimo bei displazijos ar gimdos kaklelio vėžio tikimybe. Bakterinė vaginozė gali būti susijusi su 1,8–3,4 karto didesne nuolatinės aukštos rizikos žmogaus papilomos viruso infekcijos ir gimdos kaklelio ikivėžinių pakitimų išsivystymo rizika. Mikroorganizmai, tokie kaip *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella spp.*, *Sneathia spp.*, *Delftia* ir *Atopobium vaginae* yra įvardijami kaip potencialūs biomarkeriai, rodantys gimdos kaklelio ikivėžinių pakitimų progresavimo riziką.

Išvados: Makšties mikrobiotos analizė galėtų tapti papildoma priemone vertinant ikivėžinių būklių progresavimo riziką. Makšties mikrobiota, kurioje dominuoja *Lactobacillus crispatus* koreliuoja su apsauga nuo žmogaus papilomos viruso persistavimo, o disbiozė – su padidėjusia gimdos kaklelio ikivėžinių pakitimų progresavimo rizika.

Raktažodžiai: makšties mikrobiota, žmogaus papilomos viruso infekcija, gimdos kaklelio ikivėžiniai pakitimai, gimdos kaklelio neoplazija.

SUMMARY

Background and Objectives: The relationship between the composition of the vaginal microbiota, human papillomavirus infection, and cervical precancerous lesions represents a significant contemporary research direction, crucial for advancing the understanding of disease progression mechanisms and for the development of improved prevention and treatment strategies. Recent data suggest that dominance of *Lactobacillus crispatus* bacteria in the vaginal microbiota may help protect against persistent human papillomavirus infection and promote faster viral clearance. The **aim** of this study is to review existing scientific data on the interrelationship between vaginal microbiota composition, human papillomavirus infection, and cervical precancerous lesions. To achieve this aim, the following objectives were set: to assess the impact of different vaginal microbiota compositions on human papillomavirus infection persistence and clearance, to determine the significance of this interaction in the development of cervical precancerous lesions, and to summarize current scientific research in order to provide conclusions and recommendations.

Methods: A literature review was conducted in the “PubMed” database, analyzing English-language published scientific articles over the past 10 years. The following search terms were used: “vaginal microbiota”, “human papillomavirus infection”, “cervical precancerous lesions”, and “cervical neoplasia”. Seventeen articles were selected for inclusion. The studies’ results and graphical representation were evaluated using *Microsoft Excel*.

Results: Women with *Lactobacillus crispatus* dominated vaginal microbiota have a statistically significantly lower risk of persistent human papillomavirus infection ($p < 0.01$). Vaginal microbiota dominated by non-*Lactobacillus* species or *Lactobacillus iners* is associated with a 2–3-fold increased risk of high-risk human papillomavirus persistence as well as cervical dysplasia or cancer. Bacterial vaginosis may be linked to a 1.8–3.4-fold higher risk of persistent high-risk human papillomavirus infection and the development of cervical precancerous lesions. Microorganisms such as *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella spp.*, *Sneathia spp.*, *Delftia*, and *Atopobium vaginae* have been identified as potential biomarkers indicating an elevated risk of cervical lesion progression.

Conclusions: The vaginal microbiota is an important modulatory factor in the pathogenesis of cervical precancerous lesions. A vaginal microbiota dominated by *Lactobacillus crispatus* correlates with protection against human papillomavirus persistence, and dysbiosis – with an increased risk of progression to cervical precancerous lesions.

Keywords: vaginal microbiota, human papillomavirus infection, cervical precancerous lesions, cervical neoplasia.

1. ĮVADAS

Gimdos kaklelio vėžio eliminacija ir žmogaus papilomos viruso (ŽPV) infekcijos eradikacija yra svarbus siekis, kurio sėkmė priklauso nuo visapusiško prevencinių priemonių įgyvendinimo ir visuomenės įtraukimo [1]. 2022 m. pasaulinės vėžio statistikos duomenimis, tai ketvirta pagal dažnumą (6,8 proc.) bei moterų mirtingumą (8,1 proc.) onkologinė liga [2]. ŽPV yra lytiniu keliu perduodamas virusas, kuriuo nors kartą per gyvenimą užsikrečia daugiau nei 70 proc. moterų pasaulyje [3]. ŽPV susijęs su 5 proc. visų vėžio atvejų pasaulyje, įskaitant išangės, varpos, makšties, vulvos, burnos ir ryklės vėžį, o gimdos kaklelio vėžys kasmet nusineša ~260 000 gyvybių [4]. Gimdos kaklelio ikivėžiniams pakitimams vystytis būtinas nuolatinis aukštos rizikos ŽPV (AR-ŽPV) infekcijos persistavimas [5]. Yra du infekcijos paplitimo pikai: vienas nuo 15 iki 26 metų amžiaus, o kitas – apie 45-uosius metus. Įrodyta, kad su amžiumi sergamumas ŽPV infekcija mažėja, o infekcijos išlikimas didėja [6]. Iš daugiau nei 200 ŽPV genotipų net 16 AR-ŽPV rizikos tipų (ŽPV 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 70) yra susiję su gimdos kaklelio ikivėžinių pakitimų ir vėžio išsivystymu. ŽPV 16 ir 18 tipai įvardijami kaip labiausiai kancerogeniški [7]. Nors ŽPV infekcija vaidina lemiamą vaidmenį sukeliant gimdos kaklelio ikivėžinius ir vėžinius pakitimus, mechanizmai, susiję su ŽPV infekcijos klirensu, rodo, kad vien ŽPV infekcijos nepakanka šiems pokyčiams vystytis ir yra kitų veiksnių [8]. Tobulėjant naujos kartos sekoskaitos (NKS) molekuliniais metodams, tokiems kaip atsiktinių DNR fragmentų (angl. *Shotgun*) ir 16S rRNR sekoskaita, vis daugiau mokslinių tyrimų rodo, kad makšties mikrobiota taip pat gali reikšmingai prisidėti prie ŽPV infekcijos ir ikivėžinių gimdos kaklelio pakitimų progresavimo [9]. Remiantis atliktais tyrimais, mechanizmai, kuriais makšties mikrobu bendruomenės daro galimą patogeninį ar apsauginį poveikį, įskaitant uždegimo ir imuninio atsako moduliavimą, AR-ŽPV onkogeno ekspresijos ir onkoproteino gamybos reguliavimą, oksidacinio streso ir dezoksiribonukleino rūgšties (DNR) pažaidų kontrolę, gali prisidėti prie nuolatinės ŽPV infekcijos persistavimo ir turėti įtakos gimdos kaklelio ikivėžinių pakitimų progresavimui [10]. Nors makštyje gali būti aptinkami įvairūs mikroorganizmai, tačiau daugumos sveikų moterų mikrobiotos sudėtyje dominuoja *Lactobacillus* rūšys [6]. *Lactobacillus* bakterijos padeda palaikyti normalią makšties terpę, gamindamos pieno rūgštį ir palaikydamos rūgštinę pH aplinką. Tai sukuria nepalankias sąlygas ŽPV persistavimui ir jo sąlygojamiems ikivėžiniams pakitimams vystytis [8,10,11]. Tačiau disbiozė, ypač bakterinė vaginozė (BV), gali sumažinti apsauginį makšties mikrobiotos poveikį, padidindamos ŽPV infekcijos ir jos progresavimo riziką [8,11]. Vis daugėja mokslinių įrodymų, kad *Lactobacillus* rūšių sumažėjimas susijęs su didesnio laipsnio ikivėžinių pakitimų išsivystymo rizika, lėtesne ligos regresija ir uždegimine aplinka, kuri skatina ŽPV onkogenų E6 ir E7 ekspresiją [4]. Atsižvelgiant į gimdos kaklelio vėžio epidemiologinę situaciją, šiuo metu aktualu analizuoti naujausius mokslinius tyrimus,

siekiant išsamiau apžvelgti makšties mikrobiotos funkcinius mechanizmus ir jų sąsajas su ŽPV persistavimu bei ikivėžinių epitelio pakitimų progresija, nes sveikos makšties mikrobiotos palaikymas gali būti svarbi prevencijos strategija.

Darbo aktualumas ir naujumas

Šio darbo aktualumą lemia keli svarbūs aspektai. Epidemiologinė svarba – gimdos kaklelio vėžio prevencija aktuali visuomenės sveikatos problema. Mokslinis poreikis – dar ne iki galo išaiškintas makšties mikrobiotos vaidmuo ŽPV infekcijos progresavime. Praktinis aspektas – geresnis mikrobiotos poveikio supratimas gali padėti kurti naujas profilaktikos ir gydymo strategijas, įskaitant probiotikų ar mikrobiotos moduliavimo terapiją. Šiame darbe nagrinėjama naujausia informacija apie makšties mikrobiotos ryšį su ŽPV infekcija ir gimdos kaklelio ikivėžiniais pakitimais, remiantis pastarųjų metų tyrimais.

Darbo tikslas – apžvelgti esamus mokslinius duomenis apie makšties mikrobiotos sudėties, žmogaus papildomos viruso infekcijos ir gimdos kaklelio ikivėžinių pakitimų tarpusavio ryšį.

Uždaviniai:

1. Įvertinti skirtingos makšties mikrobiotos sudėties įtaką žmogaus papildomos viruso infekcijos išlikimui ir eliminacijai bei nustatyti šios sąveikos reikšmę gimdos kaklelio ikivėžinių pakitimų vystymuisi.
2. Apibendrinti esamus mokslinius tyrimus ir pateikti išvadas bei rekomendacijas.

2. LITERATŪROS PAIEŠKOS STRATEGIJA IR METODAI

Informacijos šaltiniai ir jų paieška: naudojantis „PubMed“ duomenų baze atrinkti straipsniai, kurie atitiko iš anksto nustatytus įtraukimo kriterijus: publikacijos laikotarpis – 10 metų (2015-2025 m.), straipsniai anglų kalba. Publikacijų tipas: literatūros apžvalgos, sisteminės apžvalgos, metaanalizės ir klinikiniai tyrimai. Paieškos strategija atlikta naudojant atitinkamus operatorius (pvz., AND, OR) ir raktinius žodžius: „vaginal microbiota“, „human papillomavirus infection“, „cervical precancerous lesions“, „cervical neoplasia“.

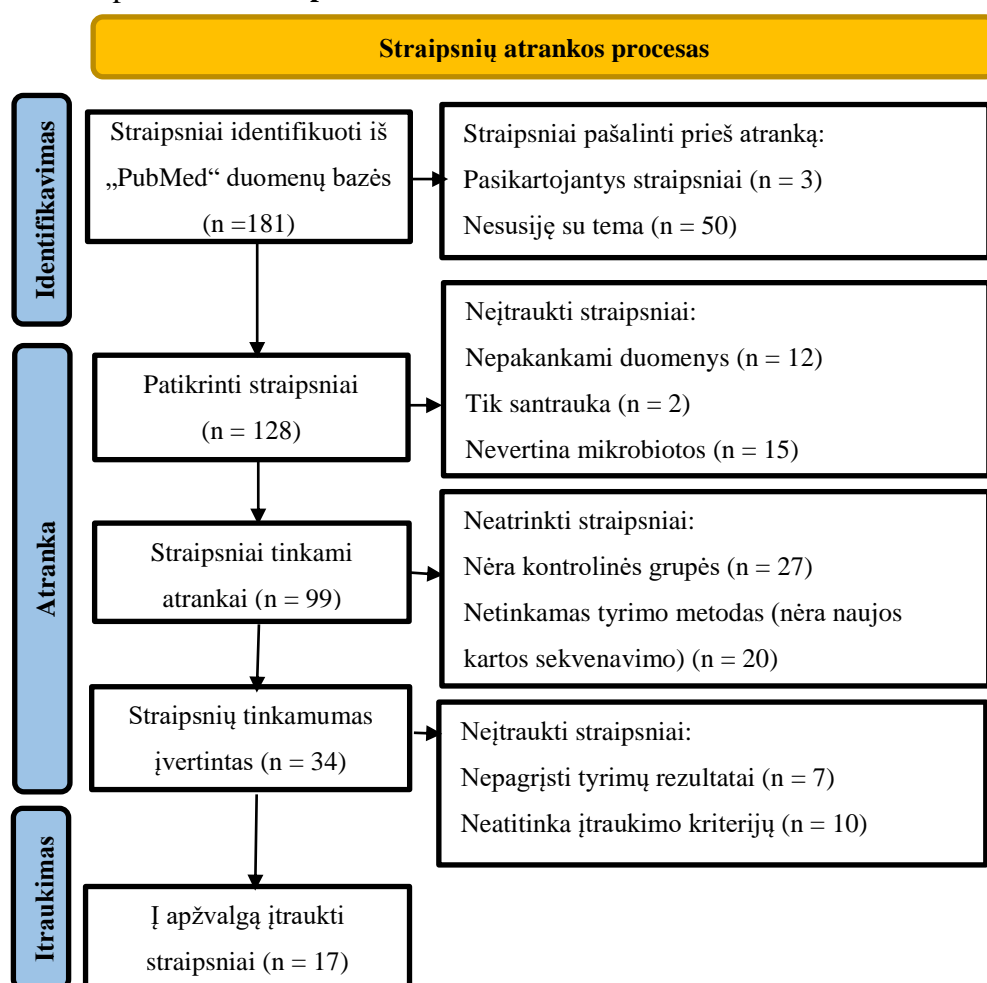
Tinkamumo kriterijai: straipsniai atrinkti pagal iš anksto nustatytus kriterijus, nurodytus lentelėje (1 lentelė). Į literatūros apžvalgą įtraukti straipsniai, kuriuose pateikiami duomenys apie makšties mikrobiotos sudėtį, infekuotumą ŽPV, gimdos kaklelio displaziją. Į apžvalgą nebuvo įtraukti konferencijų pranešimai arba redakciniai straipsniai, pasikartojantys tyrimai.

Duomenų analizė: tyrimų rezultatai įvertinti ir grafinis vaizdavimas atliktas naudojant *Microsoft Excel* („Microsoft Corp.“, Redmondas, Vašingtono valstija, JAV).

1 lentelė. Įtraukimo kriterijai pagal skirtingas klasifikacijas (PICO).

P (Population / Populiacija)	Moterys, reprodukcinio amžiaus ir vyresnės, turinčios ŽPV infekciją arba histologiškai ar citologiškai patvirtintus intraepitelinius neoplazinius pakitimus.
I (Intervention / Intervencija)	Makšties mikrobiotos sudėties analizė, įvertinta molekuliniiais metodais (naujos kartos sekoskaita).
C (Comparison / Palyginimas)	Moterų grupės su skirtinga makšties mikrobiotos sudėtimi, moterys be ŽPV infekcijos (sveikos) ir turinčios ŽPV infekciją ar gimdos kaklelio intraepitelinę neoplaziją.
O (Outcome / Rezultatai)	Makšties mikrobiotos sudėties poveikis ŽPV infekcijos persistavimui, gimdos kaklelio ikivėžinių pakitimų išsivystymui.

Tyrimų atranka: atrankos procesas suskirstytas į tris etapus: identifikavimas, atranka ir įtraukimas. Procesas pavaizduotas **1 pav.**



1 pav. Literatūros atrankos procesas pagal PRISMA 2020 (angl. *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) schemą.

Identifikavimo etape, naudojant nurodytus raktinius žodžius, iš duomenų bazės buvo identifikuoti 181 įrašai. Pašalinus pasikartojančius įrašus, atrankai pasirinkti 99 įrašai. Straipsnių pavadinimai ir santraukos buvo peržiūrėti rankiniu būdu, siekiant pašalinti netinkamus tyrimus. Iš viso buvo atmesta 47 straipsnių, nes jie neatitiko kriterijų. Pilnas tekstas buvo peržiūrėtas 34 straipsnių. Po detalaus vertinimo į galutinę analizę buvo įtraukta 17 straipsnių.

3. REZULTATAI

3.1. Gimdos kaklelio ikivėžinių pakitimų problematika ir epidemiologija

Gimdos kaklelio ikivėžiniai pakitimai dažniausiai atsiranda dėl ilgalaikės infekcijos onkogeniniais ŽPV tipais, ypač 16 ir 18, tačiau šiuos pakitimus galima anksti nustatyti atliekant reguliarius gimdos kaklelio citologinius tyrimus (PAP testą) ar naudojant ŽPV diagnostiką. Vakcinacija, ankstyva diagnostika ir tinkama prevencija gali efektyviai sumažinti sergamumą ir mirtingumą nuo šios ligos [12]. 2012 m. PSO inicijavo citologinių (PAP testas, pagal Bethesda sistemą) ir histologinių (biopsijos pagrindu, pagal Pasaulio sveikatos organizaciją (PSO)) klasifikacijų suvienodinimą, kuris padėjo standartizuoti terminus tarptautiniu mastu. Atnaujintas PSO gimdos kaklelio intraepitelinės neoplazijos (CIN) apibrėžimas ir suderinta terminologija su PAP tyrimo rezultatais [13]:

- LSIL (angl. *low-grade squamous intraepithelial lesion*) – mažos rizikos plokščialąsteliniai intraepiteliniai pokyčiai (atitinka CIN 1).
- HSIL (angl. *high-grade squamous intraepithelial lesion*) – didelės rizikos plokščialąsteliniai intraepiteliniai pokyčiai (atitinka CIN 2 ir CIN 3).
- Plokščialąstelinė karcinoma in situ (jei yra visi piktybiškumo požymiai).

Ne visi ikivėžiniai pakitimai progresuoja į vėžį, tačiau HSIL ir CIN 2/3 pokyčiai turi didelę riziką virsti invaziniu vėžiu, jei nėra laiku gydomi [4,13]. Tarptautinės gairės rekomenduoja chirurginį aukšto laipsnio intraepitelinių pažeidimų gydymą (CIN 2/3) ir stebėjimo strategiją žemo laipsnio pažeidimams (CIN 1), nes CIN 1 dažniausiai yra grįžtama būklė, todėl svarbu rasti specialius prognostinius faktorius, kurie galėtų tiksliai numatyti, kurie pažeidimai gali regresuoti, o kurie ne. Manoma, kad vienas iš tokių faktorių galėtų būti makšties mikrobiota [5,13].

Pagal PSO duomenis (2023 m.), kasmet pasaulyje diagnozuojama apie 600 000 naujų gimdos kaklelio vėžio atvejų ir miršta apie 340 000 moterų. Daugiau nei 85 proc. visų atvejų nustatomi mažų ir vidutinių pajamų šalyse. Be efektyvios prevencijos iki 2030 m. mirčių skaičius pasaulyje gali padidėti iki 400 000 per metus [12]. Lietuva yra viena iš Europos Sąjungos valstybių, kuriose gimdos kaklelio vėžio sergamumo ir mirtingumo rodikliai išlieka vieni aukščiausių [2]. 2020 m. Lietuvoje sergamumas gimdos kaklelio vėžiu buvo didesnis nei ES vidurkis – atitinkamai 18,7 ir 12,8 atvejo

100 tūkst. gyventojų. Mirtingumas nuo šios ligos Lietuvoje siekė 6,7 mirtis 100 tūkst. gyventojų, kai Europos Sąjungos vidurkis – 5,3 mirtis 100 tūkst. gyventojų [1]. Nuo 2004 m. vykdoma Nacionalinė gimdos kaklelio vėžio patikros programa. Nuo 2016 m. Lietuvoje įvesta vakcinacija nuo ŽPV mergaitėms (amžiaus grupė – 11 m.), o nuo 2023 m. – berniukams (amžiaus grupė – 11 m.), tačiau nepaisant patvirtintų patikros ir vakcinacijos programų, pagrindiniai iššūkiai išlieka. Stebimas mažas informuotumas apie patikros svarbą, žemas vakcinacijos lygis, socialinė stigma ir baimės dėl ginekologinių tyrimų, skirtinga diagnostikos kokybė, netolygus paslaugų prieinamumas ir makrolygmens kliūtys (atrankos išlaidos, nacionalinės vėžio prevencijos politikos stoka ir neveiksmingumas) [1,2,12]. Šiai visuomenės sveikatos problemai spręsti siekiama įdiegti pažangesnes ir veiksmingesnes prevencijos strategijas – sukurti patobulintus ir individualizuotus vėžio patikros metodus, atsižvelgiant į papildomus rizikos veiksnius, kurie nėra įtraukti į rekomendacijas dėl patikros intervalų [1].






3.2. Makšties mikrobiotos sudėtis ir funkcijos








3.2.1. Makšties mikrobiotos bendruomenės tipai ir sveikos makšties mikrobiotos sudėtis

Dar neseniai apie mikrobiomą buvo žinoma nedaug, tačiau pastarąjį dešimtmetį dėl patobulėjusių mikrobiologijoje taikomų technologijų mokslinių tyrimų apie mikrobiomą labai padaugėjo. 2001 m. Joshua Lederberg pirmą kartą įvedė terminą „žmogaus mikrobiomas“, nurodantį sudėtingą bakterijų, grybų, virusų, kitų mikroorganizmų ir atitinkamų jų genomų rinkinį, kuris dalijasi erdve žmogaus kūne ir dalyvauja sudėtingoje sąveikoje [10]. Makšties mikrobiota apibrėžiama kaip bakterijų (komensalinių, simbiotinių, patogeninių) ar mikroorganizmų rūšis bei jų bendruomenės, o mikrobiomas nurodo bakterijų, grybų bei virusų genomus arba genetinę informaciją bei apibrėžia funkcinį mikroorganizmų potencialą [3,14]. Makšties mikroekologija yra sudėtinga sistema, ją sudaro šeimininko imuninė sistema, vidinė ir išorinė aplinka bei makšties mikrobiota. Įprastą makšties mikroekosistemą daugiausiai sudaro *Lactobacillus* rūšys, bet taip pat gali būti randama įvairių bakterijų, pavyzdžiui, streptokokų ir kitų mikroorganizmų, tokių kaip mikoplazmos ir virusai, kurie gali būti normalios mikrobiotos dalis ir nesukelti infekcijų [15,16]. Priešingai nei žarnyno mikrobiota, kur didelė bakterijų įvairovė siejama su geresne sveikata, nepakitusioje makšties mikrobiotoje randama mažai skirtingų bakterijų rūšių. Optimaliomis sąlygomis sveikų reprodukcinio amžiaus moterų makšties mikrobiotoje vyrauja viena arba dvi iš keturių *Lactobacillus* rūšių: *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus jensenii* ir *Lactobacillus iners* [17]. Iš jų *L. crispatus*, *L. gasseri* bei *L. jensenii* palaiko homeostatinę neuždegiminę aplinką, o *L. iners* yra susijęs su priešūždegiminių mediatorių padidėjimu tiek in vivo, tiek in vitro. *L. iners* yra pereinamoji rūšis, kuri kolonizuojasi sutrikus makšties aplinkai ir mažiau apsaugo nuo makšties disbiozės ir BV [9,14]. Homeostatinės *Lactobacillus* rūšys atlieka šias pagrindines apsaugines funkcijas: skaido glikogeną į

pieno rūgštį, mažindamos makšties pH ir sukurdamos rūgščią aplinką, stabdo patogenų kolonizaciją, gamindamos bakteriocinus ir biosurfaktantus, konkuruoja su kitais mikroorganizmais dėl maistinių medžiagų ir vietos prilipti prie makšties epitelio, moduliuoja imuninę makšties aplinką, kad apsaugotų savo šeiminingą [3,14]. Makšties mikrobiota paprastai skirstoma į penkis bendruomenės tipus (CST), remiantis vyraujančiomis *Lactobacillus* rūšimis. Remiantis šia klasifikacija autorių atliktuose tyrimuose nurodoma, kad bendruomenių CST I, II, V tipai reikšmingai susiję su sveika makšties mikrobiota, kurioje dominuoja *L. crispatus*, *L. gasseri* ir *L. jensenii*, o CST IV tipas, kuriame dominuoja anaerobinės bakterijos, susijęs su *Lactobacillus* bakterijų sumažėjimu, BV ir CIN [11,18,19]. CST I tipui būdingas *L. crispatus* dominavimas ir maža kitų mikrobus įvairovė bei *L. acidophilus* gausa, CST II dominuoja *L. gasseri* ir *L. johnsonii*, CST III dominuoja *L. iners*, aptinkama *L. acidophilus*. CST V dominuoja *L. jensenii* su dideliu *L. acidophilus* ir *L. iners* kiekiu, išlaikant bendrą mažą mikrobus įvairovę. CST IV pasižymi mikrobus sudėtimi, kurioje gausu *G. vaginalis* ir *Megasphaera genomosp type 1*, mažai *Lactobacillus* rūšių, išskyrus *L. iners* (2 lentelė) [19].

2 lentelė. Gimdos kaklelio mikrobus bendruomenės tipų charakteristikos [11,15,18,19].

	<i>CST tipas</i>	<i>Dominuojanti rūšis</i>	<i>Bakterijų įvairovė</i>	<i>Apsauginė / Patogeninė</i>
	CST I	<i>L. crispatus</i>	Maža.	Dažniausiai apsauginė.
	Pasižymi stabilia, žemo pH aplinka.			
	CST II	<i>L. gasseri</i>	Vidutinė.	Dažniausiai apsauginė.
	Mažiau stabilus tipas nei CST I.			
	CST III	<i>L. iners</i>	Maža.	Neutrali, gali būti ir apsauginė ir patogeninė.
	Jautri išorės poveikiams.			
	CST IV	Mišri mikrobiota. Vyrauja <i>Megasphaera genomosp.</i> Nėra dominuojančios <i>Lactobacillus</i> rūšies.	Didelė.	Patogeninė.
	Sumažėja <i>Lactobacillus spp.</i> ir gausėja bakterijų, susijusių su bakterine vaginoze. Vyrauja anaerobinės bakterijos (<i>Gardnerella</i> , <i>Atopobium</i> , <i>Prevotella</i>).			
	CST V	<i>L. jensenii</i>	Maža	Dažniausiai apsauginė.
	Pasižymi vidutiniu stabilumu ir apsauga.			

 - *L. crispatus*,  - *L. acidophilus*,  - *L. iners*,  - *L. gasseri*,  - *L. jensenii*,
 - *G. vaginalis*,  - *Megasphaera genomosp.*

Didėjant metagenominių tyrimų apimčiai ir pasitelkiant pažangias analizės metodikas, tokias kaip transkriptomika, proteomika ar metabolomika, šiuo metu rekomenduojama naudoti VALENCIA (angl. *V*Agina*L* community state type Nearest Centroid classifier) įrankį, kuris identifikuoja CST pagal amplikonų sekos duomenis ir suteikia labiau standartizuotą metodą klasifikuojant makšties mikrobu bendruomenes atsižvelgiant į CST I, III ir IV potipius [20,21]. Potipiui CST I-A būdingas *L. crispatus* dominavimas, mažas *L. acidophilus* kiekis. CST I-B potipiui taip pat būdingas *L. crispatus* dominavimas, tačiau stebimas žymiai didesnis *L. acidophilus* kiekis. CST III-A dominuojanti rūšis yra *L. iners* (dažnas pacientėms, sergančioms vulvovaginaline kandidoze, *Chlamydia trachomatis*). CST III-B taip pat dominuoja *L. iners*, bet kartu stebimas padidėjęs *L. acidophilus* kiekis, dažniau pasitaikantis BV sergančioms moterims [19]. CST IV-A potipiui būdinga įvairi mikrobinė bendrija, pasižyminti gausiu *Gardnerella vaginalis* kiekiu ir mažais *Megasphaera genomosp* kiekiais. Šis tipas dažniausiai siejamas su BV. Tuo tarpu CST IV-B potipyje dominuoja *Megasphaera genomosp*, gausu *G. vaginalis*, stebimas sumažėjęs *Lactobacillus* rūšių (išskyrus *L. iners*) kiekis. Šis potipis glaudžiai siejamas su uždegiminėmis būklėmis, ilgalaikė ŽPV infekcija ir CIN 2 stadijos pokyčiais. CST IV-C potipis atspindi pereinamąją mikrobiotos būseną, kuriai būdingas *L. iners* dominavimas ir didelis anaerobinių bakterijų kiekis. Šis potipis apima CST IV-C1, CST IV-C2, CST IV-C3 ir CST IV-C4 tipus, kuriems būdinga atitinkamai *Prevotella*, *Enterococcus*, *Bifidobacterium* ir *Staphylococcus* rūšių dominavimas [19,20].

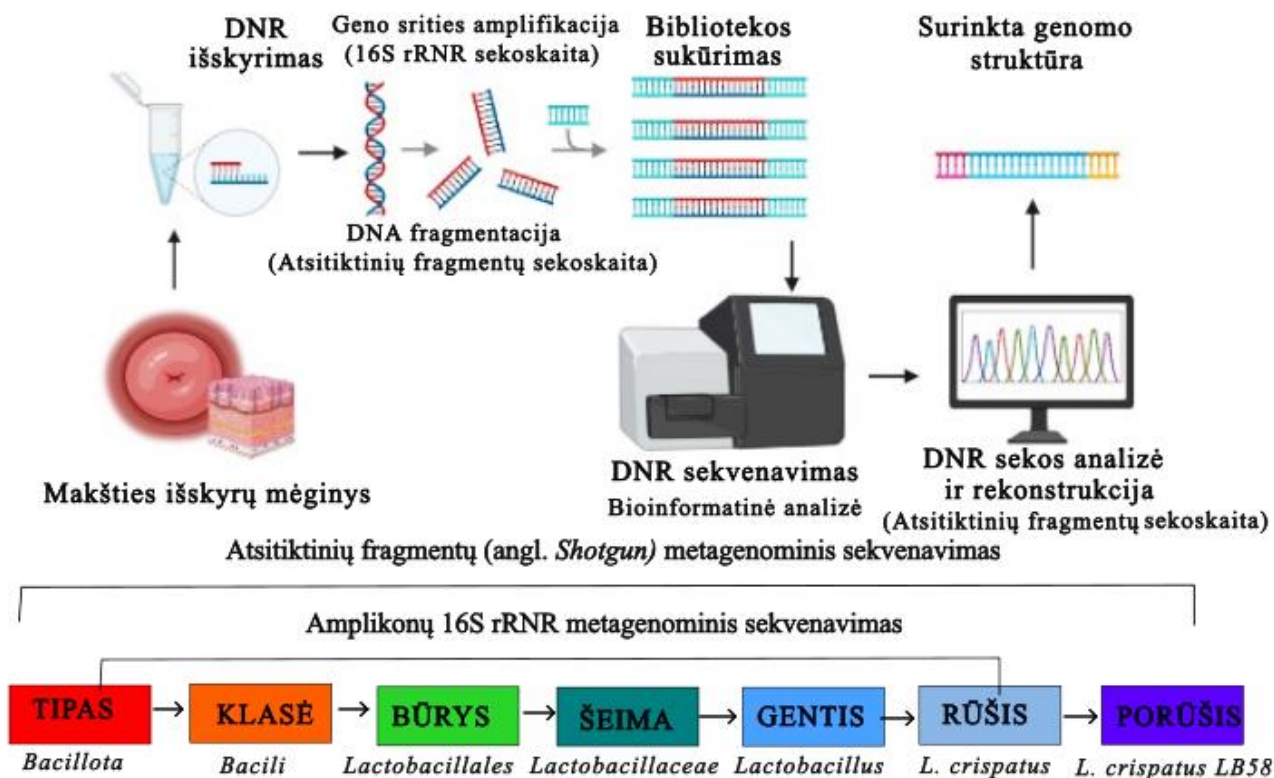
Bendruomenių CST I, II, V tipai atlieka apsauginę makšties mikrobiotos funkciją, CST III atlieka tiek apsauginę, tiek patogeninę, o CST IV – patogeninę funkciją. Nustatyta, kad didėjant gimdos kaklelio mikrobiotos įvairovei ir vyraujant CST IV tipui progresuoja gimdos kaklelio pažeidimai [15]. Svarbu paminėti, kad makšties mikrobiomo tyrimai rodo, jog bakterijų bendruomenės struktūra yra dinamiška ir kinta priklausomai nuo įtaką darančių veiksnių [5].

Kalbant apie makšties mikrobiotą *Lactobacillus* dominuoja kaukaziečių moterų gimdos kaklelio makšties mikrobiotoje, tuo tarpu ispanių ir juodaodžių makšties mikrobiotos įvairovė yra didesnė ir *Lactobacillus* populiacija yra mažesnė [7]. Mikrobiotos CST I ir CST III tipai yra daug dažnesni Azijos, Europos ir Šiaurės Amerikos moterims nei CST II ir CST V [18].

3.2.2. Makšties mikrobiotos tyrimų metodai

Metagenomika (mokslo šaka, tyrinėjanti nukleotidų sekų, išskirtų iš mikroorganizmų bendrijų, struktūras ir funkcijas) padeda geriau iširti makšties mikrobiotą, jos sąsajas su ŽPV infekcija ir gimdos kaklelio ikivėžiniais pakitimais. Šiuo metu metagenomams analizuoti yra taikomi du NKS metodai: amplikonų sekoskaita bei automatinė atsitiktinių fragmentų sekoskaita [10]. Amplikonų 16S rRNR sekoskaita yra tikslinis metodas, kuris naudoja naujos kartos sekoskaitos technologiją bakterijų ir archėjų filogenetinių žymenų (16S rRNR genu) analizei, leidžia greitai ir

efektyviai nuskaityti DNR ar RNR sekas dideliu mastu. Atsitiktinių fragmentų sekoskaita – tai visos genomines DNR atsitiktinės fragmentacijos ir sekoskaitos metodas, naudojamas mikroorganizmų bendrijų genetinei sudėčiai analizuoti be išankstinio genų ar genomų amplifikavimo. Abu metodai turi aiškiai apibrėžtus atlikimo žingsnius, kurie apima: mėginio paėmimą, genomines DNR išskyrimą, 16S rRNR geno amplifikaciją arba DNR fragmentavimą (atsitiktinių fragmentų sekoskaita), bibliotekos kūrimą pagal naudojamą sekos platformą, ampliconų sekos nustatymą ir bioinformatikos analizę [17]. Abu metodai leidžia nustatyti metagenominę seką, tačiau skiriasi bibliotekos paruošimo etapai ir bioinformatinės analizės procedūra, o metagenomikos metodą papildo dar ir DNR sekos nustatymo žingsnis [22]. 16S rRNR metodas yra ekonomiškąs, bet identifikuoja mikroorganizmus tik iki genties lygio ir apsiriboja bakterijomis ir archėjomis. Atsitiktinių fragmentų sekoskaita suteikia aukštesnę taksonominę raišką, leidžia tirti bakterijas, grybus, pirmuonis ir virusus, bei analizuoti mikrobiotos funkcines savybes [15,23]. Šio metodo taksonominėmis programomis galima iširti filogenetinius ryšius tarp aptiktų sekų ir žinomų mikroorganizmų. Funkcinės metagenomikos metodai yra orientuoti į funkcinių genų ir naujų baltymų, prisidedančių prie mikrobų populiacijos veiklos, identifikavimą [22]. Genetiniai pokyčiai, aptikti atsitiktinių fragmentų sekoskaitos metodu, gali tapti ankstyvaisiais biomarkeriais, tiksliau prognozuojančiais infekcijos eigą (2 pav.) [24].



2 pav. Amplikonų 16S rRNR ir atsitiktinių fragmentų (angl. Shotgun) sekoskaitos metagenominio sekvenavimo metodų atlikimo eiga. Sudaryta autorės remiantis [22–25] šaltiniais.

Naudojant atsitiktinių fragmentų sekoskaitos metodą nustatyta, kad skirtingos *L. crispatus* padermės gali skirtis savo stabilumu ir apsaugos lygiu, o tai paaiškintų, kodėl kai kurioms moterims BV išsivysto nepaisant *L. crispatus* kolonizacijos. Vienas iš galimų faktorių yra genetiniai skirtumai tarp padermių, kurie turi įtakos bakteriostatiniam ir bakteriocidiniam aktyvumui prieš kitas bakterijas. Argentini ir kolegų atliktame tyrime nustatyta, kad *L. crispatus* PRL2021 padermė veiksmingai slopina net 8 iš 11 ištirtų patogenų. Nustatytas ir skirtingas dviejų *L. crispatus* padermių veikimas: *L. crispatus* PRL2021 gerai auga kartu su *L. gasseri* VI05C arba *L. iners* LMG 14328, nerodant konkurencinio ar antagonistinio elgesio požymių, o *L. crispatus* LB57 stipriai konkuruoja su *L. iners* LMG 14328 rūšies augimu arba stabdo jos augimą [25].

3.2.3. Makšties mikrobiotos sudėties pokyčius sąlygojantys veiksniai

Makšties mikrobiota atsiranda dėl vertikalios perdavimo, gimdymo per makštį metu, o cezario pjūvio operacijos metu gimę kūdikiai dažniausiai netenka natūralios makšties mikrobiotos perdavimo ir jų pradinę mikrobiotą daugiausia formuoja odos bei motinos pieno mikroorganizmai [26]. Nuo gimimo iki pilnametystės mikrobiota kinta ir priklauso nuo etninės priklausomybės, gimdymo būdo, maitinimo krūtimi, namų ūkio (pvz., broliai ir seserys, naminiai gyvūnai ir kt.), antibiotikų vartojimo, lėtinių ligų ir t.t. [14,27]. Reprodukcinio ir vyresnio amžiaus moterų makšties mikrobiotai įtaką daro cikliška estrogeno ir progesterono sekrecija per visą menstruacinį ciklą, menstruacijos ar menopauzė, sintetinių hormonų vartojimas kontracepcijos tikslais, lytiniai santykiai, higienos įpročiai ir infekcijos [14,28]. Mikrobiotai tapus stabiliai, ją pakeisti gali dieta, fizinio aktyvumo lygis, įpročiai (tabakas, alkoholio vartojimas), antibiotikų vartojimas ir lytiniu keliu plintančios infekcijos [27]. Kalbant apie makšties mikrobiotą, *Lactobacillus* dominuoja baltaodžių moterų makšties mikrobiotoje, tuo tarpu ispanių, afrikiečių ir afroamerikiečių kilmės moterų mikrobiota yra mažiau stabili ir turi didesnę įvairovę, o *Lactobacillus* populiacija yra mažesnė [7,18,28]. Remiantis atliktais tyrimais nustatyta, kad makšties mikrobiotą neigiamai veikia tokie faktoriai kaip makšties plovimai, antibiotikų vartojimas, lubrikantų naudojimas, nutukimas ir rūkymas [28]. Naujų lytinių partnerių atsiradimas taip pat gali sutrikdyti mikrobiotos balansą, todėl svarbu naudoti apsaugos priemones (pvz., prezervatyvus), kurių naudojimas yra siejamas su stabilesne mikrobiota [29]. Hormoninė intrauterininė sistema Levonorgestrel ir varinė spiralė mažina laktobakterijų kiekį ir didina BV riziką [28,29]. Stresas taip pat yra itin svarbus neigiamas faktorius, o 5 balų streso padidėjimas streso skalėje (PSS-10) siejamas su 26 proc. didesne BV rizika [29]. Estrogeno ir progesterono sekrecijos pokyčiai menstruacijų, menopauzės ir nėštumo metu susiję su padidėjusia makšties mikrobu įvairove [14,28]. Tuo tarpu estrogenas priskiriamas prie teigiamų veiksnių, nes skatina glikogeno kaupimąsi epitelio ląstelėse, kuris yra maisto medžiaga laktobakterijoms – dėl to palaikoma rūgštinė aplinka. Pakaitinė estrogenų terapija moterims po

menopauzės taip pat padeda atkurti *Lactobacillus* kiekį [14]. Sudėtinių geriamųjų kontraceptikų vartojimas skatina vandenilio peroksido gaminančių laktobakterijų augimą ir mažina BV pasikartojimo riziką [28]. Nėra aišku, ar genetiniai veiksniai turi įtakos makšties mikrobiotai ir ikivėžiniams gimdos kaklelio pakitimams, nes duomenų šioje srityje yra mažai. Dvynių atveju tyrimas rodo, kad genetiniai veiksniai gali turėti įtakos makšties mikrobiotai. Mikrobiotos panašumas yra didžiausias tarp monozygotinių dvynių porų, po to tarp seserų, motinų ir dukterų porų, o mažiausias – tarp nesusijusių tiriamųjų. Pastebėta, kad makšties mikrobiotos sudėtis gali būti paveldima iš motinos, panašiai kaip žarnyno mikrobiota, tačiau paveldimumas turi įtakos tik tiek, kiek gimimo metu naujagimė mergaitė užsikrečia bakterijomis nuo mamos [30]. Vis tik daugiau įtakos turi aplinkos veiksniai, tokie kaip dieta, gyvenimo būdas ir kiti, kurie gali paveikti mikrobiotos sudėtį net tarp genetiškai identiškų asmenų [14].

3.2.4. Prieštaringas *Lactobacillus iners* vaidmuo

Ne visos *Lactobacillus* rūšys vienodai apsaugo makšties mikrobiotą nuo disbiozės. Atlikti tyrimai rodo, kad *L. iners* pasižymi mažesniu atsparumu infekcijai, gali skatinti disbiozę ir ŽPV persistavimą [31]. *L. iners* gamina labai mažai H_2O_2 , kuris turi antibakterinių savybių ir padeda slopinti anaerobinių bakterijų, tokių kaip *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella spp.* ir *Atopobium vaginae* augimą. Esant mažam H_2O_2 kiekiui, šios bakterijos gali lengviau daugintis, sukeldamos makšties disbiozę ir BV [28]. Pieno rūgščių gaminančios *Lactobacillus* rūšys gali sintetinti skirtingus izomerus: L-izomero pieno rūgštį ir D-izomero pieno rūgštį. Tyrimai rodo, kad *L. crispatus* daugiausia gamina D-izomero pieno rūgštį, kuri turi stipresnę bakteriostatinę poveikį ir yra efektyvesnė palaikant rūgščių makšties pH. *L. iners* gamina tik L-izomero pieno rūgštį, kuri silpniau slopina patogenus nei D-izomero pieno rūgštis, todėl nesugeba palaikyti žemo pH ir gali prisidėti prie BV vystymosi [9,14]. Xu ir bendraautorijų atlikto tyrimo metu nustatyta, kad *L. iners* gausa reikšmingai koreliuoja su ŽPV infekcija ir CIN. CST I transformacija į CST III labiausiai pasireiškia ŽPV teigiamų moterų grupėje, o tai rodo, kad *L. iners* gali būti dominuojanti rūšis ŽPV infekcijos metu [31]. Menstruacijų metu, kai makšties pH tampa mažiau rūgšti dėl kraujo poveikio, *L. iners* taip pat išlieka dominuojanti, nors kitų laktobakterijų, tokių kaip *L. crispatus*, kiekis žymiai sumažėja [28]. *L. iners* gebėjimas prisitvirtinti prie makšties epitelio per surišančius adhezinius baltymus (fibronektiną) padeda jai išgyventi nepaisant BV ar antibiotikų poveikio. *L. iners* dažniau randama po BV gydymo, o ne aktyvioje BV stadijoje, kas rodo, kad tai gali būti tarpinė bakterija tarp sveikos mikrobiotos ir disbiozės būsenos [31]. *L. iners* genomas koduoja poras formuojantį toksiną, ineroliziną, kuris turi struktūrinių ir funkcinių panašumų su vaginolizinu, kurį gamina *Gardnerella vaginalis*. Taigi, *L. iners* yra prisitaikiusi prie kintančių sąlygų ir pasižymi tiek naudingų laktobacilų, tiek makšties patogenų bruožais [10].

3.2.5. Pakitusi makšties mikrobiota ir bakterinės vaginozės patogeniniai mechanizmai

Sveikos makšties mikrobiotos *Lactobacillus spp.* pagrindinė funkcija yra užkirsti kelią su BV susijusių bakterijų rūšių kolonizacijai, palaikant žemą pH ir bakteriocinų gamybą [28]. Tai svarbu palaikant gimdos kaklelio epitelio barjerinę funkciją, kuri slopina ŽPV patekimą į bazinius keratinocitus. Makšties mikrobiotos disbiozė – tai normalių mikroorganizmų pusiausvyros sutrikimas [32]. Kai su BV susiję anaerobai kolonizuojasi, jie gamina fermentus ir metabolitus, kurie gali pažeisti apsauginį gimdos kaklelio barjerą ir palengvinti ŽPV patekimą. BV sukeliančios bakterijos keičia makšties aplinką, silpnina apsauginius mechanizmus ir skatina uždegimą, taip sudarydamos palankias sąlygas ŽPV infekcijai išlikti ir progresuoti į CIN ar net vėžį [28,31]. BV pasireiškia reprodukcinio amžiaus grupėje, 15–50 proc. moterų pasireiškia išskyromis iš makšties (su išsisluoksniavusiomis epitelio ląstelėmis ir prie jų paviršių prisitvirtinusiomis gramneigiamomis arba granteigiamomis polimorfinėmis bakterijomis), savitu kvapu, niežuliu arba padidėjusiu makšties pH $\geq 4,5$ lygiu [31]. BV yra susijusi su įvairiomis reikšmingomis klinikinėmis pasekmėmis, įskaitant priešlaikinį gimdymą, mažą naujagimių gimimo svorį, padidėjusį jautrumą lytiškai plintančioms infekcijoms (LPI) ir onkogeninių ŽPV tipų progresavimu [33]. Nėra standartinio BV apibrėžimo, tačiau plačiai pripažįstama, kad tai yra procesas, susijęs su makšties mikrobiotos sudėties pokyčiais, tokiais kaip *Lactobacillus* sumažėjimas ir kolonizacija anaerobiniais mikroorganizmais, daugiausia *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella spp.*, *Atopobium vaginae*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Smobilatrichus hominisa*, *Mycoplasmatrachus spp.*, *Mobiluncus*, *Sneathia*, *Leptotrichia*, *Ureaplasma* ir kt. [10,14,28,31]. Atliktuose tyrimuose nustatyta, kad BV susijusi su tokiais patogeniniais mechanizmais kaip makšties pH didėjimas, polimikrobinės bioplėvelės sudarymas, epitelio barjero pažeidimas, uždegimo skatinimas, imuninės sistemos slopinimas. BV metu pH didėja, nes dominuojančios anaerobinės bakterijos slopina *Lactobacillus* rūšių veiklą ir mažina pieno rūgšties gamybą, todėl pH kyla $> 4,5$, o tai sukuria palankias sąlygas ŽPV išlikimui [5,31]. Nustatyta, kad moterims, kurių makšties pH $< 5,0$, ŽPV aptikimo rizika yra 10 proc. mažesnė nei tų, kurių pH $> 5,0$ [9]. Nustatyta, kad *Gardnerella spp.* keičia makšties epitelio homeostazę, sumažindama gimdos kaklelio išskyrų klampumą ir pažeisdama gleivinės barjerą, taip padidindama galimybę užsikrėsti lytiniu keliu plintančių infekcijų patogenais [32]. *Prevotella* ir *Bacteroides spp.* gamina sialidazes – fermentus, kurie skaido gleives ir pažeidžia gimdos kaklelio epitelį. Šių bakterijų veikla taip pat skatina biologinių aminių gamybą, kurie sukelia oksidacinį stresą – vieną pagrindinių mechanizmų, skatinančių kancerogenezės procesus ir didinančių ŽPV infekcijos bei su ja susijusių ikivėžinių pokyčių riziką [4]. *Gardnerella spp.* ir kitos BV anaerobinės bakterijos dalyvauja sinergetinėje sąveikoje ir gali sudaryti polimikrobinę bioplėvelę, kuri laikoma vienu iš veiksnių, lemiančių ligos pasikartojimą. Bioplėvelė turi sudėtingą vidinę architektūrą, kuri padeda toleruoti nepalankias sąlygas ir saugo nuo antimikrobinų molekulių (pvz., antibiotikų, antiseptikų ir kt.) bei žmogaus

imuninio atsako. Dėl susiformavusios polimikrobinės bioplėvelės esant sąlyčiui su LPI patogenais *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, ŽIV ir ŽPV, BV sergančioms pacientėms yra du kartus didesnė tikimybė susirgti LPI, nei moterimis, nesergančioms BV [32]. BV anaerobinės bakterijos mažina įgimtą imuninį atsaką (ląstelių žudikių (NK), dendritinių ląstelių (DCs) aktyvumą), sutrikdo apoptozės procesą, todėl lėčiau gyja žaizdos ir susidaro palankios sąlygos ŽPV infekcijai pasiekti bazines ląsteles ir integruotis. Nustatyta, kad moterims, sergančioms BV, sumažėja sekretinio leukocitų proteazės inhibitoriaus (SLPI) – svarbaus įgimos imuninės sistemos baltymo, padedančio apsaugoti gleivinę nuo infekcijų, lygis [4]. Tai laikoma galimu gimdos kaklelio kancerogenezės mechanizmu [10]. Su BV susijusios bakterijos koreliuoja su priešūždegiminiais citokiniais (IL-6, IL-8, TNF- α), kurie padidina oksidacinį stresą ir skatina ląstelių pokyčius, didindami ŽPV integravimo į ląstelės genomo tikimybę [4]. Nustatyta, kad makšties priešūždegiminių citokinų kiekis yra didesnis moterims, sergančioms disbioze, dėl kurios gali atsirasti lėtinis uždegimas, gerai žinomas daugelio organizmo audinių kancerogenezės veiksnys [28]. Disbiozės sukelta uždegiminė terpė aktyvina neutrofilus, makrofagus ir epitelio ląsteles, kurios gamina didelius reaktyviųjų deguonies rūšių kiekius (superoksido anijoną (O_2^-), hidroksilo radikalą (OH^-) ir kt.). Šios molekulės sukelia oksidacinį stresą, kuris pažeidžia DNR (sukelia dvigrandį trūkį), baltymus (oksiduoja ir inaktyvuoja fermentus), lipidų membranas (skatina ląstelių pažeidimus). Esant oksidaciniam stresui ir DNR dvigrandžiui trūkiui, ŽPV E6 ir E7 onkoproteinai suskaido p53 baltymą, blokuoja pRb ir sudaro sąlygas ŽPV integruotis į šeimininko genomą [5,10,28]. Manoma, kad *Prevotella* yra reikšmingai susijusi su receptoriaus TLR4, branduolinio faktoriaus-kappa B (NF- κ B), ląstelinio mielocitomatozės viruso onkogeno (C-myc) ir žmogaus telomerazės atvirkštinės transkriptazės (hTERT) reguliavimu gimdos kaklelio ląstelėse, o tai skatina gimdos kaklelio epitelio ląstelių proliferaciją, galimą imuninio atsako vengimą bei gimdos kaklelio pažeidimų vystymąsi [10]. Nustatyta, kad ŽPV infekuotos moterys, ypač po menopauzės, turi didesnę makšties mikrobiotos įvairovę, kuriai būdingas anaerobinių bakterijų padidėjimas ir sumažėjęs *Lactobacillus* kiekis [14,28]. Nors aprašyti tyrimai rodo, kad makšties mikrobiota gali turėti reikšmingą poveikį ŽPV infekcijos pašalinimui, persistavimui bei jos progresavimui į CIN, vis dar nėra aišku, ar ŽPV infekcija skatina makšties mikrobiotos disbiozę, ar atvirkščiai – disbiozė padeda išlaikyti ŽPV infekciją [6,31]. Anaerobinių bakterijų *Atopobium*, *Gardnerella* ir *Sneathia* gentys yra įvardijamos kaip ŽPV infekcijos ir gimdos kaklelio ikivėžinių pakitimų progresavimo žymenys, nors jų veikimo mechanizmai dar nėra pilnai ištirti. Nauji in vitro tyrimai rodo, kad bakterijos, tokios kaip *Peptoniphilus lacrimalis* ir *Fusobacterium nucleatum*, gali skatinti uždegimą ir pokyčius gimdos kaklelio epitelyje. Tai patvirtintų, jog mikrobiotos pokyčiai gali būti svarbus CIN progresavimo veiksnys [15]. Nustatyta, kad mažėjant *Lactobacillus* gausai, CIN grupėje *Sneathia* ir *Megasphaera*, o gimdos kaklelio vėžio grupėje *Peptostreptococcus* ir *Enterococcus* genčių gausa didina ŽPV E6 ir

E7 onkogenų ekspresiją [11]. Moterys, užsikrėtusios ŽPV, turi didesnę *L. iners* kiekį nei sveikos moterys, o makštyje dominuojantis *L. crispatus* padidina gimdos kaklelio gleivių klampumą ir skatina virusų pašalinimą, padėdamas išvengti nuolatinės infekcijos. *L. gasseri* dominuojantis makšties mikrobiotoje yra susijęs su ŽPV klirensu, o *Atopobium spp.* siejamas su ŽPV išlikimu [31]. Moterims, sergančioms CIN ir gimdos kaklelio vėžiu, buvo nustatytas anaerobinių bakterijų, tokių kaip *Gardnerella vaginalis*, *Peptostreptococcus anaerobius* ir *Porphyromonas uenonis* kiekio padidėjimas. *Porphyromonas uenonis*, gramneigiamas anaerobas, daugiausia aptinkamas virškinimo trakte, burnos ertmėje ir lytiniuose traktuose. Tačiau jo sąsaja su gimdos kaklelio displazija vis dar nežinoma [34]. Nustatyta, kad *Acinetobacter*, *Prevotella* ir *Pseudomonas* koreliuoja su nuolatinė ŽPV infekcija, o tai rodo, kad moterims, turinčioms daug *Prevotella* ir *Pseudomonas*, ŽPV klirensas yra lėtesnis [34,35]. *Sphingomonas* ir *Phyllobacterium* taip pat susiję su nuolatinė ŽPV infekcija, tačiau jų sąveika su ŽPV būkle turi būti ištirta atliekant tolesnius tyrimus [35]. ŽPV progresavimo metu yra stipri koreliacija tarp galimų biomarkerių, tokių kaip *Sneathia* ir *Delftia*, randamų CST IV ir CST II bendruomenių tipuose ir lėtinio uždegimo su pernelyg didele citokinų ekspresija. Geresnė šių veiksnių analizė galėtų būti naudinga siekiant užkirsti kelią ligos progresavimui ir galiausiai kuriant naujas gydymo strategijas [6]. Ne tik bakterijos prisideda prie ŽPV persistavimo ir ląstelių pokyčių. *Sporidiobolaceae* ir *Saccharomyces* identifikuoti kaip potencialūs grybeliniai žymenys esant ASCUS. *Malassezia* yra išskirtinis grybelinis žymuo, susijęs su AR-ŽPV infekcija. Nustatyta *Anelloviridae* šeimos virusų gausa LSIL ir gimdos kaklelio vėžio atvejais. Padidėjusi *Anelloviridae* gausa koreliuoja su sumažėjusiu *Lactobacillus* kiekiu ir CST IV. Šie duomenys leidžia manyti, kad *Anelloviridae* gali būti žymenys ne tik gimdos kaklelio displazijai, bet ir kancerogenezei, nepriklausomai nuo ŽPV [10]. Tyrimų metu nustatyta, kad vyraujantis *L. iners* skatina BV vystymąsi, tuo tarpu *L. crispatus* dominavimas apsaugo nuo BV vystymosi [36]. So ir kolegų atliktame tyrime nustatyta, kad *Atopobium vaginae* (OR 4,33, 95 proc. PI 1,15–16,32), *Dialister invisus* (OR 4,89, 95 proc. PI 1,20–19,94), *Fingoldia magna* (OR 6,00, 95 proc. PI 1,08–33,27), *Gardnerella vaginalis* (OR 7,43, 95 proc. PI 1,78–31,04), *Prevotella buccalis* (OR 11,00, 95 proc. PI 2,00–60,57) ir *P. timonensis* (OR 6,00, 95 proc. PI 1,46–24,69) sukeltos infekcijos buvo reikšmingai susijusios su CIN 2/3 ir gimdos kaklelio vėžio išsivystymo rizika [34].

Remiantis atliktais tyrimais, galima daryti išvadą, kad BV gali būti siejama su didesniu ŽPV infekcijos paplitimu ir išlikimu bei CIN išsivystymu. Naujausi tyrimai, naudojant naujos kartos sekos nustatymo metodus, rodo, kad padidėjusi makšties mikrobiotos įvairovė kartu su sumažėjusiu santykinu *Lactobacillus spp.* dalyvauja ŽPV išlikime bei CIN ir vėžio progresavime [5,37]. Pagrindinės bakterijų rūšys ir jų veikimo mechanizmai skatinant ŽPV įsitvirtinimą detaliau aprašomos lentelėje (3 lentelė):

3 lentelė. Pagrindinės makšties bakterijų rūšys ir jų veikimo mechanizmai susiję su ŽPV.

<i>Mikroorganizmas</i>	<i>Poveikis</i>
<i>Apsauginės bakterijos</i>	
<i>Lactobacillus spp.</i> , <i>Lactobacillus crispatus</i> , <i>Lactobacillus gasseri</i> .	Sumažėja esant BV ir ŽPV infekcijai [8,34]. Susijusios su ŽPV klirensu [31].
<i>Patogeninės bakterijos</i>	
<i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Sneathia spp.</i> , <i>Atopobium spp.</i>	Galimi gimdos kaklelio displazijos progresavimo žymenys [5,15]. Dominuoja sudarant polimikrobines makšties bioplėveles, mažina imuninį atsaką, skatina ŽPV persistavimą [32].
<i>Dialister spp.</i> , <i>Mobiluncus spp.</i> , <i>Prevotella spp.</i> , <i>Megasphaera spp.</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Peptoniphilus lacrimalis</i> , <i>Fusobacterium necrophorum</i> , <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> , <i>Porphyromonas uenonis</i> , <i>Lactobacillus iners</i> .	Mažina <i>Lactobacillus</i> kiekį, skatina makšties disbiozę, uždegimą, ŽPV išlikimą ir gimdos kaklelio ikivėžinių pakitimų progresavimą [11,31,34,35].
<i>Grybeliai</i>	
<i>Sporidiobolaceae/Saccharomyces</i> , <i>Malassezia</i> .	Galimi žymenys ne tik gimdos kaklelio displazijai, bet ir kancerogenezei [10].

Apibendrinant galima teigti, kad mikrobiotos homeostazės atkūrimas galėtų būti perspektyvus būdas padėti pašalinti ŽPV infekciją, nes gimdos kaklelis su nepažeistu epitelium, subrendusiu ir nedideliu transformacijos zonos plotu, sukuria nepalankią aplinką infekcijai ir viruso išlikimui [10,38].

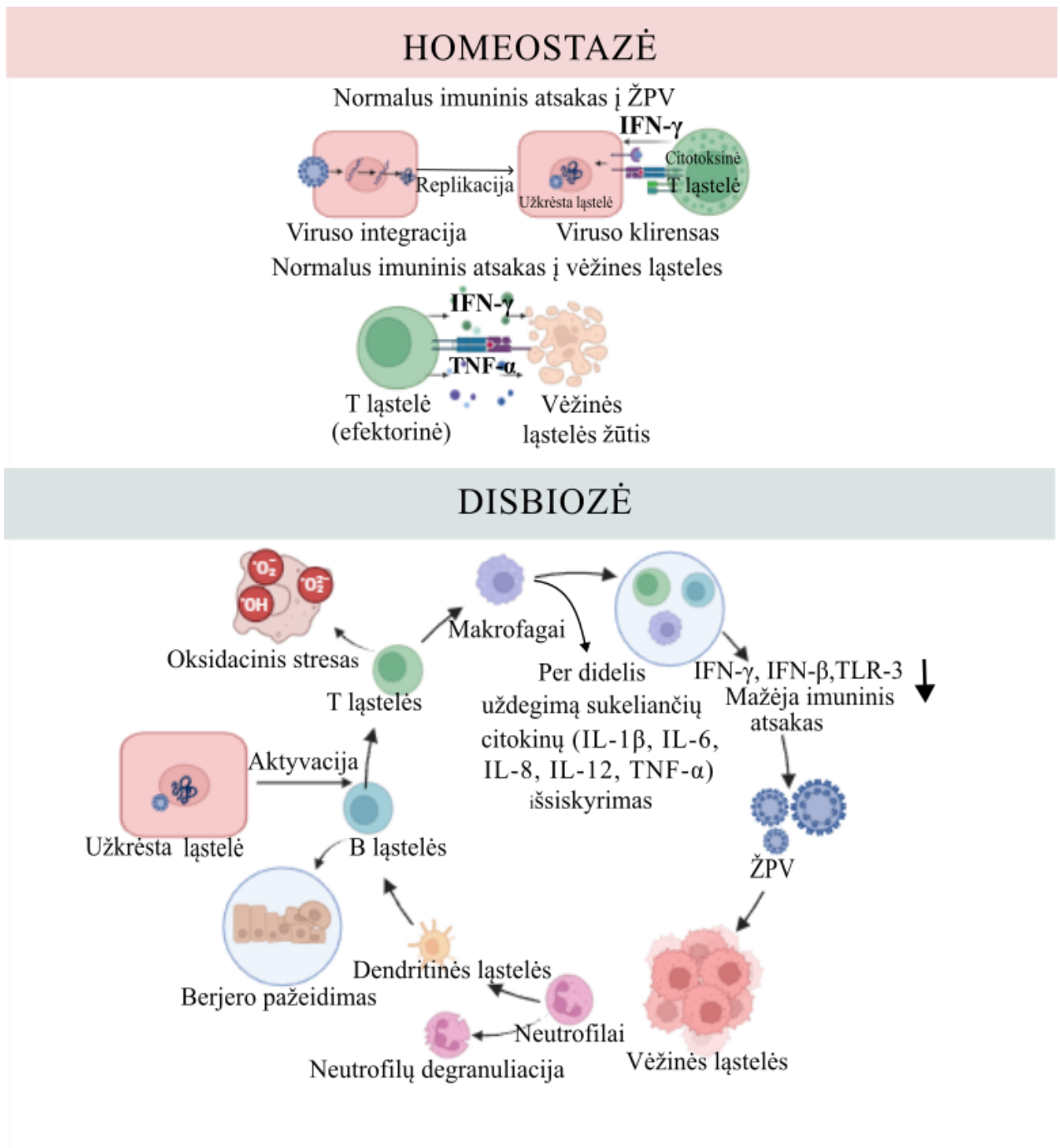
3.3. ŽPV paplitimas, struktūra ir integracijos mechanizmai

ŽPV plinta per kontaktą su oda ar gleivine, dažniausiai lytinių santykių metu, retais atvejais – vertikaliu būdu gimdymo metu [7]. Pasaulinis ŽPV paplitimas siekia 11,7 proc. Didžiausias ŽPV paplitimas nustatytas Karibuose (35,4 proc.), Rytų Afrikoje (33,6 proc.), Rytų Europoje (21,4 proc.), Pietų Afrikoje (17,4 proc.) ir Vakarų Europoje (9,0 proc.) [7,30,39]. Aukštos rizikos ŽPV (AR-ŽPV) prisideda prie 99 proc. gimdos kaklelio ikivėžinių pakitimų atvejų [17]. ŽPV įprastai pašalinamas per dvejus metus po užsikrėtimo. Tik mažiau nei 1 proc. pacientų, infekuotų AR-ŽPV, galiausiai susergera gimdos kaklelio vėžiu [11]. Apie 10 proc. atvejų virusas nepašalinamas iš gimdos kaklelio ir išlieka, integruojasi į šeimininko ląstelės genomą, tuomet vystosi gimdos kaklelio ikivėžiniai

pakitimai [10]. Yra žinoma, kad AR-ŽPV tipai, tokie kaip ŽPV 16 ir ŽPV 18, yra onkogeniški ir glaudžiai susiję su 70 proc. gimdos kaklelio vėžio atvejų, o taip pat su išangės, makšties, vulvos, varpos bei burnos ir ryklės vėžio išsivystymu. Mažos rizikos ŽPV tipai, tokie kaip ŽPV 6 ir ŽPV 11, paprastai nėra susiję su vėžiu, tačiau gali sukelti gerybines ligas, tokias kaip lytinių organų karpas [30,39]. Pastaruoju metu stebimi ŽPV sukeliama vėžio epidemiologijos pokyčiai, ypač didėjantis ŽPV reikšmingumas burnos ir ryklės vėžio vystymuisi aukštas pajamas turinčiose šalyse. Tuo pačiu metu ŽPV vakcinas įvedimas lėmė reikšmingą genitalijų karpų dažnio sumažėjimą [40].

ŽPV virionas yra sferinis, neturi apvalkalo ir pasižymi 20-ies pusių simetrija. Jį sudaro apie 8 kb dvigrandės DNR genomai, esantis baltyminėje kapsidėje, kurią sudaro L1 ir L2 baltymai. Viriono dydis – 50-60 nm. Genomas suskirstytas į tris dalis: ankstyvoji (E) sritis, vėlyvoji (L) sritis ir ilgoji kontrolinė sritis (LCR). Ankstyvojoje srityje esantys baltymai dalyvauja viruso replikacijoje, transkripcijoje ir transformacijoje, o vėlyvoji koduoja kapsidės baltymus [39]. ŽPV infekcija atsiranda, kai viruso dalelės patenka į bazinės ląstelės, dažniausiai per epitelio mikrotraumas. Labiausiai pažeidžiamos vietos yra pereinamasis epitelis gimdos kaklelio ir išangės srityse, burnos ertmės seilių liaukų epitelis, burnos ir ryklės tonzilių kriptos, plaukų folikulai bei ekrininės ir apokrininės liaukos [40]. AR-ŽPV infekcijos metu viruso genetinė medžiaga, įskaitant onkogenus E6 (skatina p53 baltymo degradaciją, o tai sumažina ląstelės gebėjimą indukuoti apoptozę) ir E7 (jungiasi prie retinoblastomos baltymo pRb), integruojasi į žmogaus genomą, dėl ko vyksta DNR pokyčiai ir sutrinka ląstelių ciklo kontrolė. Šeimininko imuninė sistema atpažįsta infekuotą ląstelę, kuri signalizuoja apie infekciją, išskirdama interferonus, tokius kaip IFN- α ir IFN- β . Šie interferonai aktyvuoja įgimtą imuninę reakciją, įskaitant makrofagų ir DCs ląstelių veiklą. Toliau įsitraukia įgyto imuniteto komponentai – citotoksiniai T limfocitai. Šie limfocitai, aktyvuoti interferono-gama (IFN- γ) signalų, veikia virusu užkrėstas ląsteles, skatindami jų apoptozę. Makšties disbiozės atveju ši normali imuninė reakcija sutrinka. Makšties mikrobiotos disbalansas, sumažėjusi *Lactobacillus* populiacija ir dėl to padidėjęs pH sukuria palankią aplinką patogeninėms bakterijoms [10]. Patogeninės bakterijos pažeidžia apsauginį barjerą, gamindamos fermentus, tokius kaip sialidazės, kurie skaido apsaugines gleives bei silpnina epitelio vientisumą ir skatina AR-ŽPV integraciją į ląstelės genomą [41]. Be to, dėl šių barjero pažeidimų ir lėtinio uždegimo imuninė sistema tampa ne tokia efektyvi, o virusas mažiau pastebimas. Vietoje tikslios reakcijos prieš virusu užkrėstas ląsteles atsiranda per didelis uždegiminių citokinių, tokių kaip IL-1 β , IL-6, IL-12 ir TNF- α išsiskyrimas. Tai sukelia lėtinį uždegimą, oksidacinį stresą ir imuninės sistemos išsekimą. Šie pokyčiai sukelia chromosomų nestabilumą, navikų supresijos genų, tokių kaip p53 ir pRb, praradimą, o tai gali sąlygoti gimdos kaklelio ikivėžinius pakitimus (**3 pav.**) [10]. Nustatyti ŽPV išlikimo ir progresavimo iki displazijos rizikos veiksniai yra ŽPV genotipas (ypač ŽPV 16 ir ŽPV 18), viruso kiekis viename

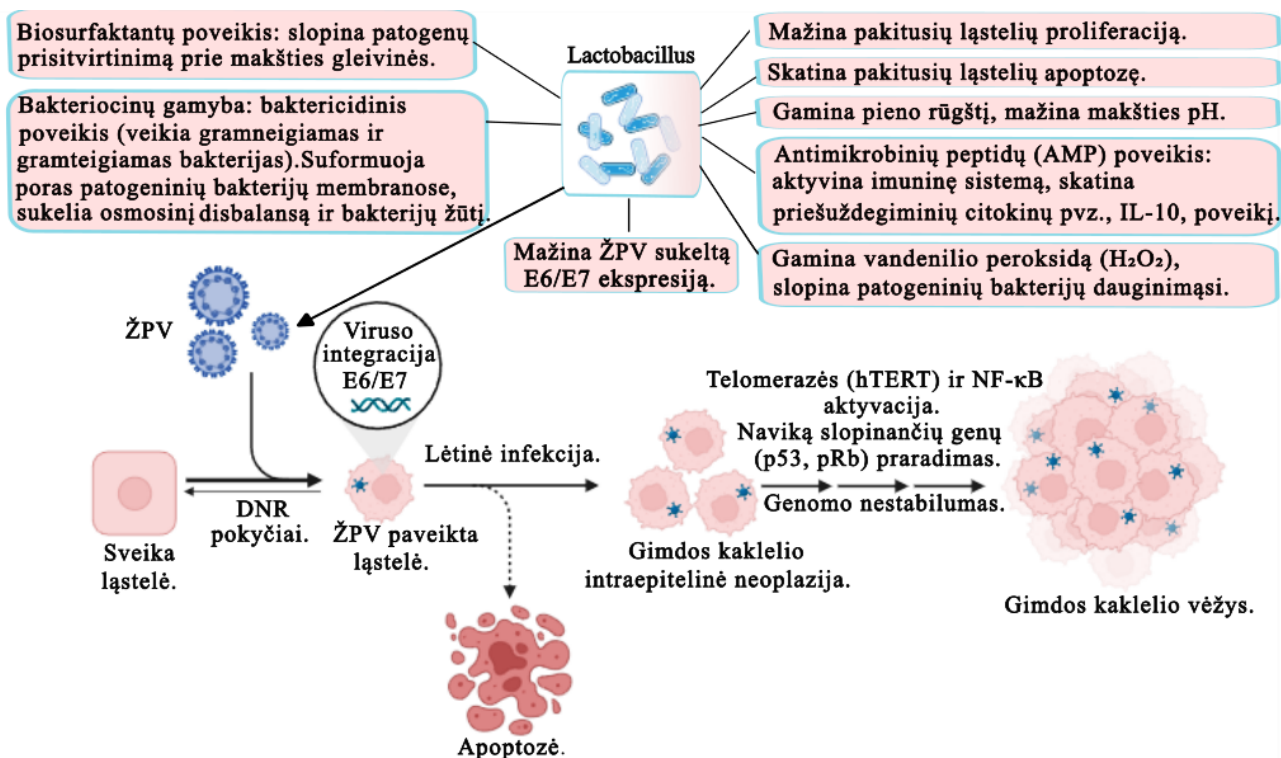
ląstelės vienetė, viruso DNR integracija į ląstelės DNR, gretutinė ŽIV infekcija, imunosupresija, tabako vartojimas ir su makšties mikrobiomu susiję veiksniai [14].



3 pav. ŽPV viruso integracijos procesas homeostazės ir makšties disbiozės metu. Sudaryta autorės remiantis [10,40] šaltiniais.

Makšties laktobakterijos potencialiai slopina viruso onkogenų ekspresiją (E6/E7), mažina vėžinių ląstelių proliferaciją ir skatina jų apoptozę. Makšties mikrobiota, kuomet vyrauja *Lactobacillus*, stiprina apsauginę funkciją, gerina vietinį imuninį atsaką ir padeda sumažinti AR-ŽPV infekcijos progresavimo riziką [10]. Kai kurios *Lactobacillus* rūšys išskiria biosurfaktantus, kurie neleidžia susidaryti bioplėvelei, trukdo bakterijų sukibimui, per dideliame patogeninių anaerobų

augimui ir virusų infiltracijai. *Lactobacillus* bakterijos gamina bakteriocinus – antimikrobines medžiagas, kurios slopina patogeninių bakterijų dauginimąsi ir padeda palaikyti makšties gleivinės vientisumą (4 pav.). Kai *Lactobacillus* kiekis sumažėja, sumažėja ir bakteriocinų gamyba, todėl patogeniniai mikroorganizmai gali prasiskverbti per gleivinės barjerą, sukelti uždegimą ir palengvinti ŽPV patekimą į gimdos kaklelio epitelį [41]. Apsauginis gimdos kaklelio mikrobiotos vaidmuo homeostazėje apima žemą pH palaikymą gaminant pieno rūgštį ir bakteriocinų sekreciją [10,28].



4 pav. Laktobakterijų svarba apsaugant nuo ŽPV užsikrėtimo. Sudaryta autorės remiantis [10,41] šaltiniais.

3.4. Ryšys tarp makšties mikrobiotos, ŽPV infekcijos ir gimdos kaklelio ikivėžinių pakitimų

Dauguma atliktų tyrimų rodo, kad moterys, kurių mikrobiotoje dominuoja *Lactobacillus spp.*, turi mažesnę gimdos kaklelio ikivėžinių pakitimų išsivystymo riziką [19]. Tačiau esami duomenys nėra pakankami, kad būtų galima tiksliai nustatyti *Lactobacillus* rūšių poveikį gimdos kaklelio ikivėžinių pakitimų vystymuisi [18]. Norenhag su bendraautorais atskleidė, kad moterų, sergančių displazija, makšties mikrobiotoje vyrauja didesnis kiekis neigiamą poveikį turinčių funkcinių kelių, nei sveikų moterų mikrobiotoje. *G. vaginalis* prisideda prie peptidoglikano biosintezės ir L-alanino biosintezės kelių, susijusių su gimdos kaklelio vėžiu, skatinimo. Sveikų moterų grupėje *L. crispatus* dalyvauja L-lizino biosintezės, flavino, L-treonino, L-lizino / L-treonino / L-metionino biosintezės reguliavime. L-lizino / L-treonino / L-metionino biosintezė yra susijusi su vėžio prevencinėmis funkcijomis. Šie aprašyti funkciniai keliai rodo, kad mikrobiota gali turėti įtakos kuriant pro-onkogeninę aplinką moterims, sergančioms displazija [15]. Zhou su kolegomis nustatė bendrą

makšties mikrobiotos pokyčių moterims, sergančioms BV, CIN ir gimdos kaklelio vėžiu. Esant šioms ligoms nustatytas *Lactobacillus* genties kiekio sumažėjimas ir rasta padidėjusi genčių, tokių kaip *Clostridium*, *Prevotella*, *Sneathia* ir *Megasphaera* gausa [42]. Kyrgiou ir kolegų atlikto tyrimo metu nustatyta, kad moterimis, kurių makšties mikrobiotoje dominuoja ne *Lactobacillus*, gimdos kaklelio ikivėžinių pakitimų regresija yra lėtesnė. Šiame tyrime moterų, kurių CIN iki 12 mėnesių neregresavo, mikrobiota buvo praturtinta *Prevotella*, *Megasphaera* ir kitų su BV susijusių bakterijų rūšimis. Atlikto tyrimo metu nebuvo pastebėta reikšmingo mikrobiotos skirtumo imtyje prieš pat regresiją ir imtyje iškart po regresijos, o tai rodo, kad CIN galimai neveikia mikrobiotos, o mikrobiota yra rizikos veiksnys, susijęs su CIN progresavimu [4]. Tyrime, kurį atliko Liu su bendraautoriais nustatyta, kad *Lactobacillus* gausa mažėja kartu su ligos progresavimu, o *Gardnerella* ir *Prevotella* gausa didėja. Padaryta išvada, jog CST IV dominavimas yra susijęs su CIN progresavimu [11]. Tyrimas, atliktas Zheng ir kolegų, taip pat pateikė įdomius stebėjimus: gimdos kaklelio mikrobiotos disbiozė gali skatinti nemetilinto citozino–fosfato–guanino (angl. CpG–cytosine–phosphate–guanine) sankauptą padidėjimą, kurios yra susijusios su TLR9 ekspresijos augimu. Nustatyta, kad TLR9 baltymo ekspresija ir mikrobiotos įvairovė didėja progresuojant gimdos kaklelio pažeidimams. Šio baltymo raiška yra didesnė ŽPV 16 teigiamų moterų, CIN 1 ir CIN 2/3 grupėse, nei ŽPV 16 neigiamų moterų ir normalaus gimdos kaklelio grupėse. Išanalizuota koreliacija tarp gimdos kaklelio mikrobiotos bendruomenės rūšių skirtingomis TLR9 ekspresijos sąlygomis: TLR9 žemos ekspresijos grupėje *Phocaeicola vulgatus* buvo gimininga *Streptomyces sp. ICC4*, *Bacteroides ovatus* ir *Bacteroides thetaiotaomicron*. *L. crispatus* koreliavo su *Bacteroides thetaiotaomicron*. Priešingai, *Sneathia amnii* buvo susijęs su *G. vaginalis*, *P. vulgatus*, *Klebsiella variicola*, *Prevotella intermedia*, *Salmonella enterica*, *Staphylococcus aureus* ir *Mobiluncus curtisii*, o *Mobiluncus curtisii* reikšmingai koreliavo su *P. intermedia* TLR9 didelės ekspresijos grupėje. Šie duomenys parodo, kad TLR9 ekspresija gali turėti įtakos mikrobiotos struktūrai ir bakterijų sąveikai [43]. Hu su bendraautoriais atskleidė, kad biomarkeriai, pagrįsti mikrobų vieno nukleotido gausa, turi stipresnę diagnostinę vertę. Genetiniai pokyčiai pastebėti tokiose bakterijose kaip *Gardnerella vaginalis*, *Lactobacillus iners* ir *Streptococcus agalactiae*, kuri turi didžiausią mutacijų dažnį, yra atspari tetraciklinui, bei gali būti svarbi vėžio progresijai. Hu ir bendraautoriai teigimu, CIN progresijoje vyrauja skirtingai aktyvūs metaboliniai keliai: ŽPV infekuotų pacienčių mikrobiota pasižymi aktyvesne nukleotidų biosinteze, DNR replikacijos ir rekombinacijos baltymais, pernešimo RNR ir mitochondrijų biogeneze, nes virusas reikalauja didesnio DNR sintezės aktyvumo, kad galėtų daugintis. CIN ir gimdos kaklelio vėžio pacientams yra daugiau signalinių ir su ląstelėmis susijusių baltymų, kas gali reikšti didesnę proliferacijos, uždegimo ir invaziškumo potencialą. Sveikoje kontrolinėje grupėje pastebėtas sustiprintas cukraus metabolizmas, įskaitant piruvato, krakmolo ir sacharozės metabolizmą, kas rodo, kad jų mikrobiota labiau susijusi su homeostaze [24]. Kwon ir kolegos atlikto tyrimo metu nustatyta,

kad pacientėms, sergančioms gimdos kaklelio vėžiu reikšmingai padidėja procesai, susiję su ląstelių ciklo kontrole, baltymų modifikacija ir angliavandenių metabolizmu, o procesai susiję su signalų perdavimo ir gynybos mechanizmais bei transkripcija sumažėja. Pacientėms CIN 2/3 grupėje aktyviau veikia metano metabolizmo, lizino biosintezės ir inkstų vėžio metaboliniai keliai, o turinčioms gimdos kaklelio vėžio diagnozę padidėja peptidoglikano biosintezės kelias. Sveikų kontrolinių pacienčių mikrobiota pasižymi padidėjusiu toksinų skaidymo aktyvumu ir bioplėvelės formavimo kelių slopinimu. Šie rezultatai rodo, kad mikrobiotos funkcijos yra glaudžiai susijusios su gimdos kaklelio patologinių būklių progresija ir gali turėti įtakos tiek ligos vystymuisi, tiek jos mikroaplinkos formavimuisi [44]. Fang su kolegomis atlikto tyrimo metu nustatyti keturi reikšmingi genai: N-acetilgliukozamino-6-fosfato deacetilazė, cukrui specifinis IIA komponentas, mažo subvieneto ribosominis baltymas S21 ir didelio subvieneto ribosominis baltymas L33, kurių gausa pasižymėjo ŽPV neinfekuotos kontrolinės grupės moterys. Taip pat nustatyta, kad fosfotransferazės sistemos, pagrindinio mechanizmo, padedančio bakterijoms absorbuoti angliavandenius, aktyvacija yra teigiamai susijusi su *L. crispatus* ir *L. iners*, tačiau neigiamai koreliuoja su *G. vaginalis*. Šie atradimai iliustruoja, kad gimdos kaklelio mikrobiotos funkcija ir metabolitai sergant AR-ŽPV infekcija akivaizdžiai skiriasi nuo sveikų kontrolinės grupės moterų [45]. Yang su bendraautoriais ištyrė, kad ŽPV 16 infekciją turinčių moterų makšties mikrobiotoje aktyviau vyksta metaboliniai procesai, tokie kaip angliavandenių ir aminorūgščių apykaita, transportas per membranas ir signalų perdavimas. Tai sukuria terpę ŽPV išlikimui ir dauginimuisi. Kontrolinėje grupėje yra labiau išreikšta glikanų biosintezė ir metabolizmas. Glikanai yra svarbūs imunoreguliacijoje. Stipresnė glikanų biosintezė normaliame makšties mikrobiome gali apsaugoti nuo mikrobiotos disbalanso ir ŽPV infekcijos [23].

Šiuo metu tyrimų, analizuojančių mikrobiotos sudėtį ir jos įtaką ŽPV bei ikivėžiniams pakitimams, atlikta tikrai nemažai, tačiau skiriasi naudoti tyrimo metodai. Nors dauguma autorių aprašytų tyrimų rezultatai sutampa, tačiau verta paminėti, kad atsitiktinių fragmentų metagenominis sekvenavimas lyginant su 16S rRNR yra didesnės taksonominės skiriamosios gebos. Daugumos autorių atliktų tyrimų duomenys rodo, kad esant normaliam gimdos kaklelio epiteliui ir nesant ŽPV infekcijos dominuoja *Lactobacillus spp.*, ypač *L. crispatus*, tačiau Zheng ir kolegės nustatė, kad *L. crispatus* dominuoja ne tik esant normaliai epiteliui, bet ir esant CIN 2 pažeidimams. Tai yra stebėjimas, prieštaraujantis prieš tai buvusiems, kurie teigia, kad *L. crispatus* veikia kaip apsauginis veiksnys ir jo gausumas mažėja vystantis ikivėžiniams pokyčiams [43]. Sveikų moterų grupėje Kwon ir kolegės stebėjo ir tokias netipines bakterijas kaip *Pseudoalteromonas*, *Psychrobacter*. Norenhag, Zheng ir bendraautorių duomenimis, *L. iners* taip pat stebimas nesant intraepitelinų pokyčių [11,15,43,44]. Keli autoriai, tokie kaip Molina, Ma su bendraautoriais nurodo ir kitas, nebūtinai sveikai makšties mikrobiotai priskiriamas bakterijas, tokias kaip *Lactobacillus acidophilus*,

Gardnerella, *Prevotella*, *Fannyhessea vaginalis*, kurios gali būti randamos ir nesant ŽPV [19,46]. Esant LSIL / CIN 1 neoplazijai pagrindinė bakterija identifikuota visų autorių yra *Gardnerella vaginalis*. Autoriai taip pat pastebėjo, kad esant šiai būklei randama ne tik *Gardnerella vaginalis*, bet ir *Prevotella bivia*, *L. iners*, *Peptoniphylus lacrimalis* ir *Megasphaera sp.*[34,47]. Be to, kai kurie autoriai, pvz., Wu, Ma ir kolegos nustatė *Snethia* genties bakterijų pagausėjimą [46,48]. Tai sutampa su ankstesniais duomenimis, kurie rodo, jog ši bakterija gali būti susijusi su ankstyvais gimdos kaklelio ląstelių pakitimais. Buvo rasta ir ne taip dažnai minimų bakterijų, kurios galėtų tapti potencialiais biomarkeriais, pavyzdžiui, *Saccharopolyspora* [16]. Liu su bendraautoriais nustatė tokias bakterijas kaip *Ercella*, *Bacillus*, *B Lautia*, *Terrisporobacter*, *Sporobacter*, *Romboutsia*, kurios įvardintos kaip svarbūs CIN 2 rodikliai. *Prevotella*, *Gardnerella*, *Snethia*, *Megasphaera*, *Dialister* ir *Ureaplasma* gentys yra svarbūs CIN 3 rodikliai. Taip pat nustatyta, kad CIN 2/3 grupėje, lyginant su sveikų pacienčių kontroline grupe, sumažėjo metaboliniai keliai, susiję su fosfotransferazės sistema, transkripcijos faktoriumi, aminocukrų ir nukleotidų apykaita, galaktozės metabolizmu, glikolizės ir piruvato metabolizmu, ir suaktyvėjo porfirino ir chlorofilo metabolizmo, baltymų lankstymo bei riebalų rūgščių metabolizmo aktyvumas. Ši tendencija rodo, kad didėjant gimdos kaklelio intraepitelinės neoplazijos laipsniui, tam tikri biologiniai procesai yra slopinami, o kiti skatinami [49]. So su bendraautoriais ir Teka su kolegomis nurodo itin gausų *L. iners* kiekį ikivėžiniams pakitimams progresuojant [34,47]. Molina, Ma ir Liu su bendraautoriais taip pat pastebi itin dažną bakterijos *Megasphaera* pasireiškimą esant CIN 2/3 pažeidimams, o tai rodo, kad ši bakterija gali būti ypač reikšminga šiam pažeidimo tipui [19,46,49]. Liu, Zheng ir Norenhag su kolegomis taip pat teigia, kad HSIL / CIN 2/3 pokyčiai yra susiję su *Gardnerella vaginalis* gausa, didesne mikrobiotos įvairove ir anaerobinėmis bakterijomis. Be to, buvo rasta ir rečiau pasitaikančių bakterijų, tokių kaip *Alloscardovia omnicolens*, *Staphylococcus*, *Candidatus Endolissoclinum*, *S. aureus* [11,15,43]. Taigi, apibendrinus, galima daryti išvadą, kad esant normaliam epiteliui dominuoja *Lactobacillus spp.*, ypač *L. crispatus*, kurį nurodo dauguma autorių. Esant CIN ir progresuojant ikivėžinių pakitimų būklei didėja anaerobinių bakterijų gausa. Rastos unikalios bakterijos, tokios kaip *S. aureus*, *Candidatus Endolissoclinum*, rodo, kad mikrobiotos sudėtis gali turėti individualių skirtumų, priklausomai nuo tiriamųjų populiacijos ir aplinkos veiksnių. Atliktų tyrimų duomenys ir išvados, tiriant ryšį tarp makšties mikrobiotos, ŽPV infekcijos ir ikivėžinių pakitimų pateikti lentelėje (4 lentelė).

4 lentelė. Ryšys tarp gimdos kaklelio mikrobiotos ir ŽPV esant gimdos kaklelio ikivėžiniams pakitimams.

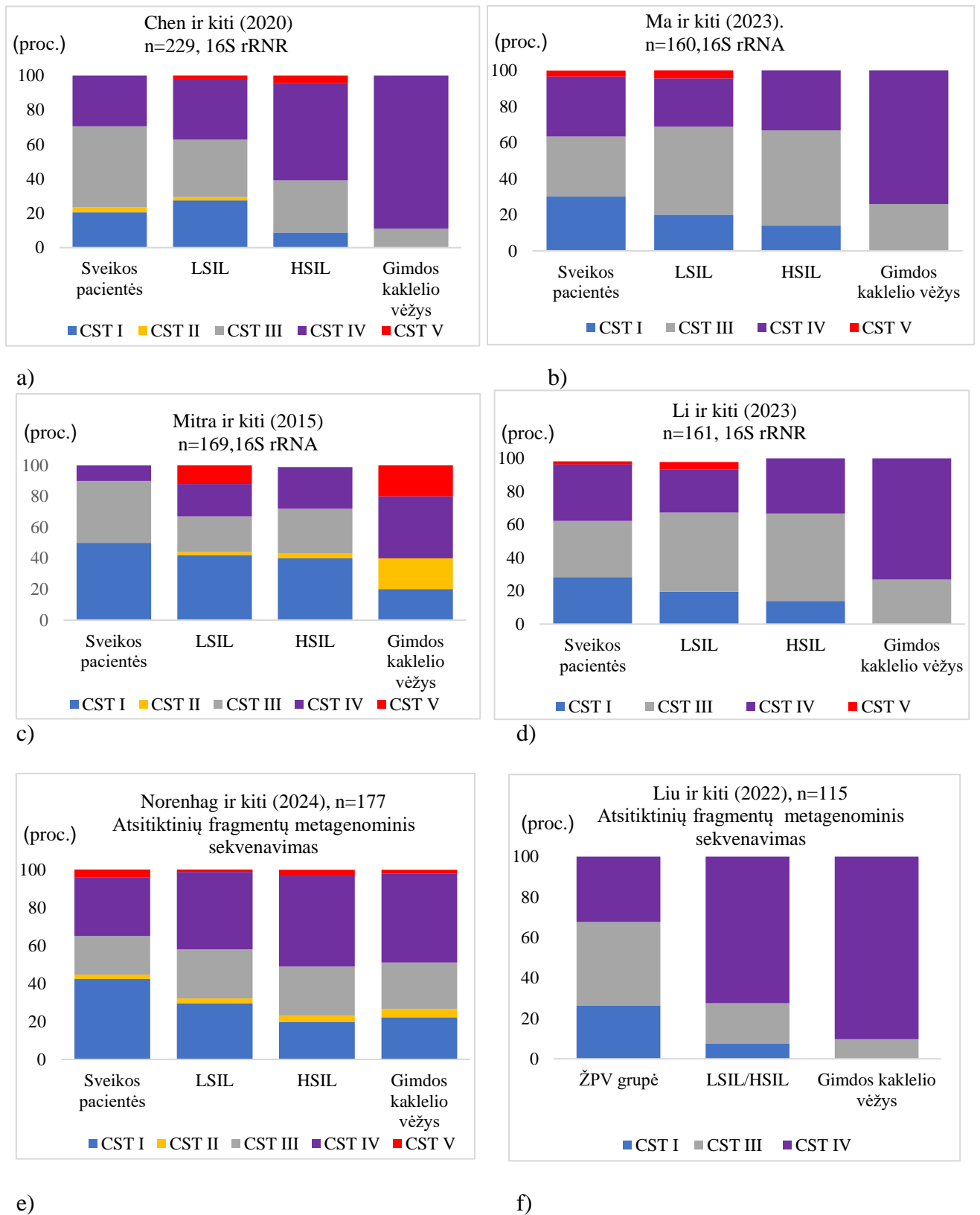
Autorius	Dalyviai (moterys)	Mėginių tipai	Analizės metodas	Sveikos pacientės	Žemo laipsnio histologiniai ir citologiniai intraepiteliniai pažeidimai	Aukšto laipsnio histologiniai ir citologiniai intraepiteliniai pažeidimai	Gimdos kaklelio vėžys	Išvados
Norenhag ir kiti (2024 m.) [15]	354	Gimdos kaklelio ir makšties mėginiai	Atsitiktinių fragmentų metagenominė sekoskaita	<i>Lactobacillus crispatus</i> , <i>L. iners</i>	<i>L. iners</i> , <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Peptoniphylus lacrimalis</i> , <i>Megasphaera sp.</i>	Anaerobinės bakterijos, <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Prevotella spp.</i> , <i>Alloscardovia omnicolens</i>	Nėra duomenų	CIN grupė pasižymi mikrobu įvairove, didesniu nukleotidų ir peptidoglikano biosintezėje dalyvaujančių genų kiekiu. Sveikų moterų grupėje didesnė genų, susijusių su aminorūgščių biosinteze (L-lizino) ir cukraus skaidymu, gausa.
Zheng ir kiti (2023 m.) [43]	341	Gimdos kaklelio ląstelės ir makšties išskyros	Atsitiktinių fragmentų metagenominė sekoskaita	<i>Lactobacillus crispatus</i> , <i>L. iners</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>L. iners</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>L. crispatus</i> , <i>L. iners</i> , <i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus ureus</i> , <i>Phocaeicolavulgatus</i> , <i>Salmonella enterica</i> , <i>G. vaginalis</i> , <i>Bacteroides fragilis</i>	Gimdos kaklelio ir makšties mikrobiotos disbiozė gali lemti CpG motyvų gausėjimą, kuris siejamas su padidėjusia TLR9 ekspresija ir gali skatinti gimdos kaklelio pažeidimų progresavimą.
Liu ir kiti (2022 m.) [11]	115	Gimdos kaklelio ląstelės ir makšties išskyros	Atsitiktinių fragmentų metagenominė sekoskaita	<i>Lactobacillus spp.</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Prevotella bivia</i>	<i>G. vaginalis</i> , <i>Prevotella spp.</i> , Anaerobinės bakterijos	Anaerobinės bakterijos	Didėjant gimdos kaklelio pažeidimų laipsniui, mažėja <i>Lactobacillus</i> gausa, didėja anaerobinių bakterijų, stebimas ŽPV paplitimas ir E6/E7 onkogenų raiška.
Kwon ir kiti (2019 m.) [44]	47	Gimdos kaklelio ląstelės ir makšties išskyros	Atsitiktinių fragmentų metagenominė sekoskaita	<i>Pseudoalteromonas</i> , <i>Psychrobacter</i>	Nėra duomenų	<i>Lactobacillus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Candidatus Endolissoclinum</i>	<i>Alkaliphilus</i> , <i>Pseudothermotoga</i> , <i>Wolbachia</i>	Progresuojant CIN daugėja peptidoglikano sintezės procesų, sumažėja dioksinų skaidymo ir 4- oksalokrotonato tautomerazės aktyvumas.
So ir kiti (2020 m.) [34]	50	Gimdos kaklelio tepinėliai	16S rRNR V3–V4 sritis.	<i>Lactobacillus spp.</i>	<i>L. iners</i> , <i>Sneathia sanguinegens</i> , <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Prevotella timonensis</i> , <i>Prevotella buccalis</i>	<i>Lactobacillus iners</i> , <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Sneathia sanguinegens</i> , <i>Atopobium vaginae</i> , <i>Porphyromonas somerae</i> , <i>Prevotella disiens</i>	<i>Fusobacterium spp.</i> , <i>Porphyromonas spp.</i> , <i>Prevotella timonensis</i> , <i>Escherichia fergusonii</i> , <i>Heamophilus pittmaniae</i>	Moterims sergančioms CIN ir gimdos kaklelio vėžiu nustatyta didelė makšties mikrobiotos įvairovė. <i>Gardnerella vaginalis</i> susijusi su nuolatine ŽPV infekcija ir didele CIN 2/3 ir gimdos kaklelio vėžio išsivystymo rizika.
Teka B. ir kiti (2023 m.) [47]	120	Gimdos kaklelio ląstelės surinktos naudojant skirtingus šepetėlius	16S rRNR V4 sritis	<i>Lactobacillus spp.</i>	<i>L. iners</i>	<i>L. iners</i>	<i>Porphyromonas somerae</i> , <i>Prevotella timonensis</i> , <i>Porphyromonas asaccharolytica</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Anaerococcus</i>	Mikrobiotos įvairovė, sudėtis ir santykinis gausumo skiriasi tarp moterų, sergančių gimdos kaklelio vėžiu, moterų su displazija ir sveikų moterų.
Yang ir kiti (2024 m.) [50]	26	Gimdos kaklelio tepinėlis	16S rRNR V3–V4 sritis	<i>Lactobacillus spp.</i>	<i>L. iners</i> , <i>Atopobium</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Bacteroides</i>	<i>Sneathia</i> , <i>Firmicutes</i> , <i>Proteobacteria</i>	Nėra duomenų	ŽPV infekcija veikia metabolinius signalus, skatindama glikolizės pokyčius, laktato kaupimąsi ir lipidų metabolizmo pokyčius. Mikrobiotos metabolitai, pvz.: melatoninas, moduliuoja imuninį atsaką. Identifikuoti specifiniai metabolitai, leidžiantys atskirti sveikus pacientus nuo pacientų su nuolatine AR - ŽPV infekcija..

4 lentelė. Ryšys tarp gimdos kaklelio mikrobiotos ir ŽPV esant gimdos kaklelio ikivėžiniams pakitimams (tęsinys).

Autorius	Dalyviai (moterys)	Mėginių tipai	Analizės metodas	Sveikos pacientės	Žemo laipsnio histologiniai ir citologiniai intraepiteliniai pažeidimai	Aukšto laipsnio histologiniai ir citologiniai intraepiteliniai pažeidimai	Gimdos kaklelio vėžys	Išvados
Wu S. ir kiti (2021 m.) [51]	94	Gimdos kaklelio tepinėlis.	16S rRNR V4 sritis	<i>Lactobacillus spp.</i>	<i>Lactobacillus</i> , <i>Xanthobacter</i> , <i>Thermus</i> , <i>Flavisolibacter</i> , <i>Sphingopyxis</i> , <i>Sediminibacterium</i> , <i>Geobacillus</i>	<i>Sneathia</i> , <i>Gardnerella</i> , <i>Megasphaera sp.</i>	<i>Porphyromonas</i> , <i>Campylobacter</i> (biomarkeriai), <i>Prevotella</i>	Nustatyti galimi gimdos kaklelio vėžio biomarkeriai: <i>Porphyromonas</i> ir <i>Campylobacter</i> gentys. Funkciniai metaboliniai takai susiję su <i>Prevotella</i> sukelia neigiamą poveikį, susiję su <i>Lactobacillus</i> teigiamą poveikį.
Molina ir kiti (2022 m.) [19]	541	Gimdos kaklelio tepinėlis	16S rRNR V3–V4 sritis	<i>Lactobacillus spp.</i> , <i>L. acidophilus</i>	<i>L. iners</i> , <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>L. crispatus</i> .	<i>Megasphaera genomosp type 1</i> , <i>Atopobium vaginae</i> , <i>Dialister micraerophilus</i> , <i>Dialister micraerophilus</i>	<i>Megasphaera genomosp type 1</i> , <i>G. vaginalis</i>	Mikrobų bendruomenių pasiskirstymas mikrobiome atskleidžia mikrobų dinamikos pokyčius, kurie gali būti susiję su AR-ŽPV infekcija ir gimdos kaklelio pažeidimais.
Fan ir kiti (2024 m.) [16]	125	Gimdos kaklelio tepinėlis	16S rRNR V4 sritis	<i>Phylum Firmicutes</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Varibaculum</i> (biomarkeris)	<i>Saccharopolyspora</i> (biomarkeris), <i>Corynebacterium</i>	<i>Saccharopolyspora</i> (biomarkeris), <i>Prevotella</i> , <i>Megasphaera</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Sneathia</i> , <i>Dialister</i> , <i>Anaerococcus</i> , <i>Ureaplasma</i> , <i>Peptoniphilus</i> , <i>Mycoplasma</i>	<i>Proteobacteria</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Peptococcus</i> , <i>Ruminococcus</i> (biomarkeris), <i>Dialister</i> , <i>Peptoniphilus</i>	Mikrobiota turi diagnostinę reikšmę, padedant atskirti sveikas moteris, pacientes, sergančias CIN, ir moteris su gimdos kaklelio pažeidimais. Be to, mikroorganizmai gali tapti potencialiais gimdos kaklelio vėžio biomarkeriais.
Ma ir kiti (2023) [46]	160	Gimdos kaklelio tepinėlis	16S rRNR	<i>Lactobacillus spp.</i> , <i>Lactobacillus crispatus</i> , <i>Gardnerella</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Fannyhessea vaginae</i>	<i>Lactobacillus spp.</i> , <i>Sneathia</i> , <i>Dialister</i> , <i>Gardnerella</i>	<i>Lactobacillus spp.</i> , <i>L. iners</i> , <i>Sneathia</i> , <i>Fastidiosipila</i> , <i>Megasphaera</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Bacteroides</i>	<i>Prevotella</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Finegoldia</i> , <i>Gardanella</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Fannyhessea vaginae</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Dialister</i> , <i>Veillonella</i>	Laipsniškas <i>Lactobacillus</i> , ypač <i>L. crispatus</i> , mažėjimas bei anaerobių bakterijų gausėjimas yra susijęs su gimdos kaklelio pažeidimų sunkumu. ŽPV16 infekcija susijusi su didesne makšties mikrobiotos įvairove ir <i>Lactobacillus</i> sumažėjimu. <i>L. crispatus</i> ir <i>L. iners</i> gali būti laikomi biomarkeriais.
Liu ir kiti (2023) [49]	692	Makšties išskyros	16S rRNR V4 sritis	<i>Lactobacillus spp.</i>	<i>Ercella</i> , <i>Bacillus</i> , <i>B. Lautia</i> , <i>Terrisporobacter</i> , <i>Sporobacter</i> , <i>Romboutsia</i>	<i>Prevotella</i> , <i>Gardnerella</i> , <i>Sneathia</i> , <i>Megasphaera</i> , <i>Dialister</i> , <i>Ureaplasma</i>	Nėra duomenų	CIN pažeidimams būdingas <i>Lactobacillus</i> ir <i>Pseudomonas</i> sumažėjimas bei <i>Gardnerella</i> , <i>Prevotella</i> ir <i>Dialister</i> padidėjimas. Aukšto laipsnio CIN gali slopinti fosfotransferazės sistemą, transkripcijos faktorius, fruktozės ir manozės metabolizmą, aminocukrų ir nukleotidų bei galaktozės metabolizmą.
Wu. ir kiti (2020) [48]	69	Gimdos kaklelio tepinėlis	16S rRNA V3 – V4 sritis	<i>Lactobacillus spp.</i> , <i>Peptostreptococcaceae</i> , <i>Pseudomonadales</i>	<i>Lactobacillus</i> , <i>Gardnerella</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Atopobium</i> , <i>Sneathia</i> , <i>Streptococcus</i>	<i>Delftia</i> (biomarkeris), <i>Gardnerella</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Atopobium</i> , <i>Sneathia</i> , <i>Streptococcus</i>	Nėra duomenų	CIN progresuojant makšties mikrobiotos CST IV tipas pakito į CST II. <i>Delftia</i> gausa reikšmingai didesnė LSIL ir HSIL grupėse, palyginti su grupė be epitelio pažeidimo.

16S rRNA, V3 – V4 sritis (šiuose regionuose yra didžiausias nukleotidų heterogeniškumas ir didžiausia skiriamoji galia), atsitiktinių fragmentų (angl. *Shotgun*) metagenominė sekoskaita; LSIL, mažos rizikos plokščialąsteliniai intraepiteliniai pokyčiai; HSIL, didelės rizikos plokščialąsteliniai intraepiteliniai pokyčiai; CIN, gimdos kaklelio intraepitelinė neoplazija; CpG, nemetilintas citozino–fosfato–guaninas; TLR9, baltymas, žmogaus organizme koduojamas TLR9 genu.

Skirtingų autorių atliktų tyrimų informacija apie CST tipus, dominuojančius skirtingose moterų grupėse, pateikiama 5 pav.

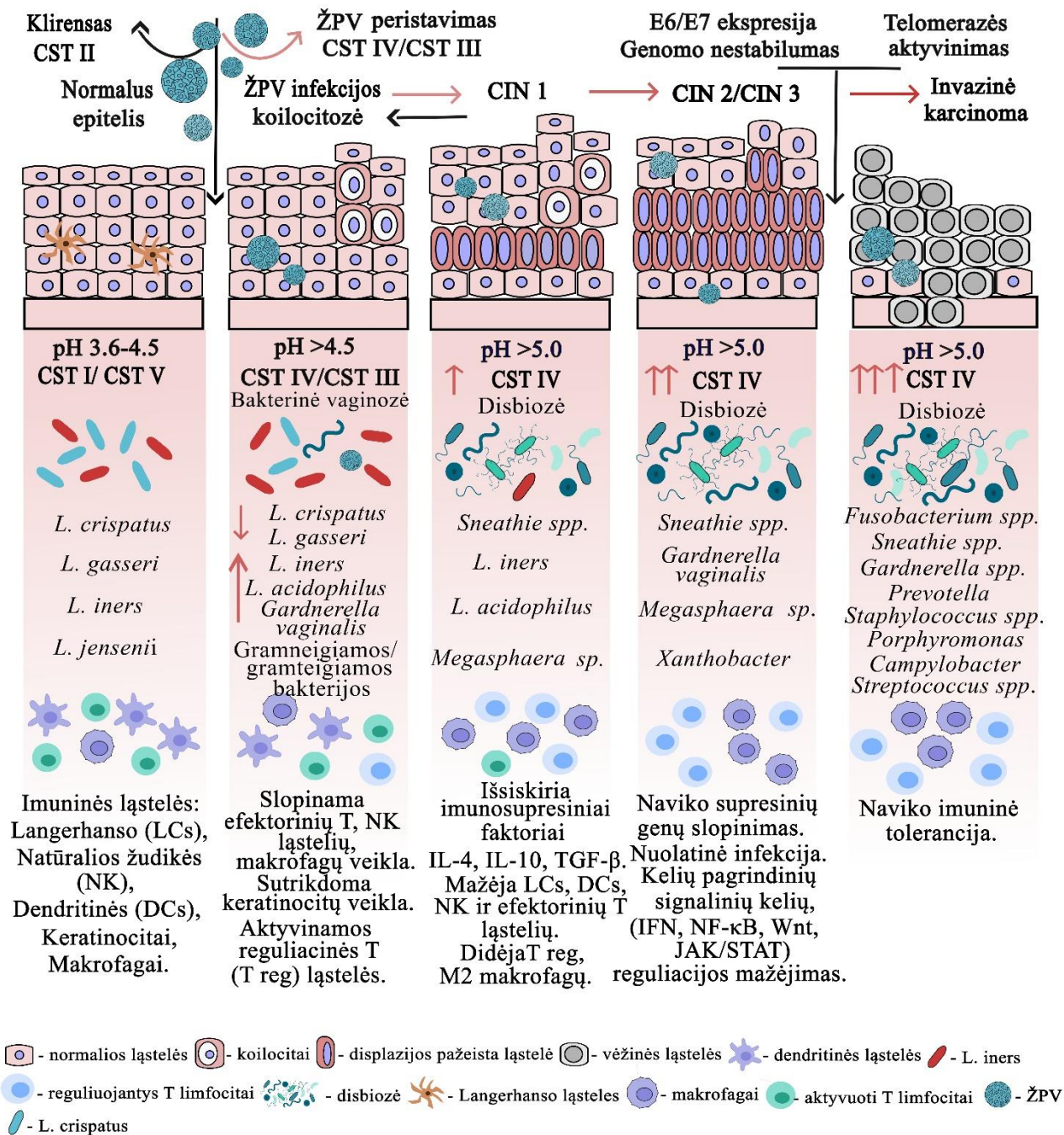


5 pav. Skirtingų autorių atliktų tyrimų informacija apie CST tipus, dominuojančius skirtingose moterų grupėse: **a)** Chen su bendraautoriais atliktas tyrimas atskleidė, kad sveikų pacienčių grupės mėginiai

dažniausiai priklauso CST III tipui. ŽPV teigiamose grupėse dominuoja CST IV ir III tipai. CST IV proporcijos palaipsniui didėja didėjant CIN laipsniui (LSIL: 35,29 proc., HSIL: 56,52 proc., vėžys: 88,89 proc.) [17]; **b**) Ma su kolegomis nustatė, kad CST I procentas mažėja nuo 30 proc. sveikų pacienčių grupėje iki nulio gimdos kaklelio vėžio grupėje. CST III didėja nuo 33,3 proc. sveikų pacienčių grupėje iki 52,8 proc. HSIL grupėje. Gimdos kaklelio vėžio grupėje aptikti tik CST III ir IV (25,9 proc. ir 74,1 proc.) tipai [46]; **c**) Mitra su bendraautorais parodė, kad CST IV dažnis yra 2 kartus didesnis moterims, sergančioms LSIL, 3 kartus HSIL ir 4 kartus moterims, turinčioms gimdos kaklelio vėžį, o CST I dažnis dvigubai mažėjo, didėjant ligos sunkumui [5]; **d**) Li su bendraautorais nustatė, kad CST I procentas mažėja nuo 28,3 proc. sveikų pacienčių grupėje iki nulio gimdos kaklelio vėžio grupėje. Gimdos kaklelio vėžio grupėje aptikti CST III ir IV (26,9 proc. ir 73,1 proc.) [52]; **e**) Norenhag ir kolegos parodė, kad sveikų pacienčių kontrolinėje grupėje paplitęs CST I (42,4 proc.), po to seka CST IV (31 proc.) ir CST III (24,3 proc.). Tarp moterų, sergančių displazija, vyrauja CST IV (44,6 proc.), po to seka CST III (26,0 proc.) ir CST I (24,3 proc.) tipai [15]; **f**) Liu ir bendraautorai ištyrė, kad CST I, II ir III dominavimas teigiamai susijęs su normalia makšties mikrobiota, ŽPV grupėje CST I ir CST III sudaro atitinkamai 26,47 proc. ir 41,18 proc. CIN ir gimdos kaklelio vėžio grupėse reikšmingai sumažėja CST I (7,5 proc. ir 0 proc.) ir CST III (20,0 proc. ir 9,76 proc.), padidėja CST IV (72,50 proc. ir 90,24 proc.) [11]. Sudaryta autorės remiantis šaltiniais [5,11,15,17,46,52].

Kaip matyti, CST I tipas dominuoja tarp sveikų pacienčių ir mažėja progresuojant ligai visuose atliktuose tyrimuose. CST II buvo tirtas ne visuose tyrimuose. Norenhag, Chen ir kolegos ištyrė, kad CST II gali būti būdingas visoms moterų grupėms su ryškesniu padidėjimu LSIL ir HSIL stadijose [15,17]. CST III pagal Chen. Liu ir kitus bendraautorius, mažėja progresuojant gimdos kaklelio pakitimams, pagal Norenhag ir kolegas, CST III kiekis nekinta visose grupėse [5,11,15,17]. Svarbu tai, kad visuose atliktuose tyrimuose CST IV (BV) kiekis didėja progresuojant ligai, o gimdos kaklelio vėžio atvejais CST IV tipas tampa dominuojantis. CST V tipas yra aptinkamas rečiau, gali būti aptinkamas bet kurioje grupėje [5,11,15,17,46,52].

Apibendrinant aukščiau aptartų autorių tyrimus, galima teigti, kad normaliam gimdos kaklelyje dominuoja *Lactobacillus* rūšys (*L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners*, *L. jensenii*), kurios užtikrina rūgštinę terpę (pH 3,8–4,5), gleivinės barjerą ir aktyvų imuninių ląstelių veikimą (Langerhanso ląstelės (LCs), DCs, makrofagai, NK ląstelės) [4]. Dominuojant *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* ŽPV infekcija dažnu atveju regresuoja nesukeldama intraepitelinių pokyčių. Mažo laipsnio displazija (CIN 1), esant palankiai mikrobiotai ir geram imuniniam atsakui taip pat yra grįžtama būklė (**6 pav.**) [41].



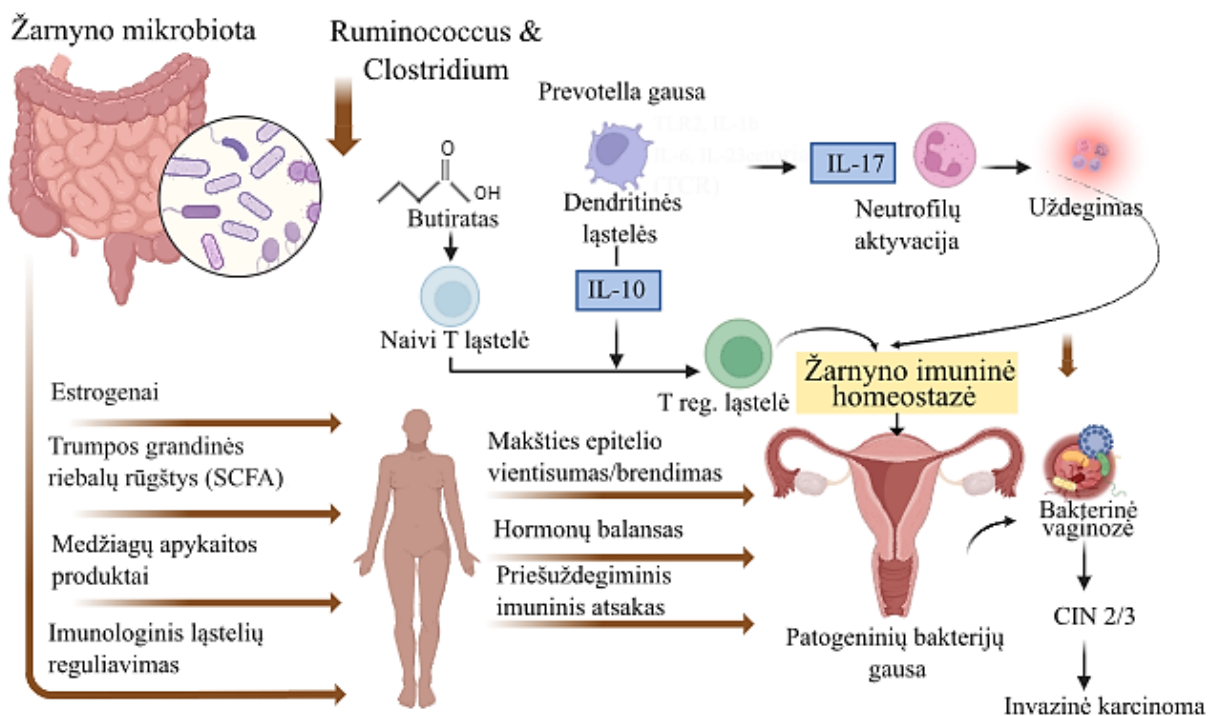
6 pav. Ryšys tarp makšties mikrobiotos, ŽPV ir gimdos kaklelio ikivėžinių pakitimų. Sudaryta autorės remiantis šaltiniais [3,14,24,53].

L. iners dominavimas yra susijęs su ŽPV viruso persistavimu [3,14]. ŽPV infekcijos persistavimo metu mažėja *L. crispatus* ir *L. gasseri*, tačiau daugėja *L. iners* bei kitų bakterijų, o pH kyla (> 5,0), silpnėja gleivinės barjeras ir imuninis atsakas [5,31]. CIN 1 stadijoje stebima mikrobiotos disbiozė (*L. iners*, *Sneathia spp.*, *Megasphaera*), slopinamas imuninis atsakas (mažėja LCs, DCs, NK ir T ląstelių aktyvumas, daugėja T reg ir M2 makrofagų). CIN 2/3 stadijoje mikrobiota dar labiau kinta (*Gardnerella vaginalis*, *Sneathia spp.*), o navikų slopinimo genai bei signaliniai keliai

(pvz., NF- κ B, JAK/STAT) yra slopinami. Vėžio stadijoje vyrauja patogeninės bakterijos (*Fusobacterium spp.*, *Sneathia spp.*, *Gardnerella spp.*), o esanti imuninė tolerancija leidžia vėžiui progresuoti [53].

3.5. Moterų žarnyno ir makšties ašis

Pastaruosiu metu daug dėmesio skiriama žarnyno ir makšties mikrobiotos ašiai, nes šios mikrobiotos dalijasi daugiau nei 30 proc. bakterijų rūšių. Didžiausias makšties ir žarnyno mikrobiotos skirtumas yra tas, kad žarnyne esantis didelis skaičius skirtingų bakterijų siejamas su gera žmogaus sveikata, tuo tarpu makštyje esant optimaliai mikrobiotai randama mažai bakterijų rūšių, idealiu atveju vyrauja viena ar dvi *Lactobacillus* rūšys [17]. Taip pat pastebėta, kad *Lactobacillus* dominavimas tiek tiesiojoje žarnoje, tiek makštyje siejamas su mažesne BV rizika. Nors trumpųjų grandinių riebalų rūgštys (SCFA) žarnyne yra priešuždegiminės, makštyje jos siejamos su uždegiminiais biomarkeriais ir *Lactobacillus* stokojančia mikrobiota [54,55]. Be to, žarnyno mikrobiota veikia cirkuliuojančio estrogeno lygį, tačiau ryšys tarp estrogeno signalų ir ŽPV sukeltamų vėžinių susirgimų dar reikalauja papildomų tyrimų [4]. Paveikslėlyje (7 pav.) pavaizduotas ryšys tarp žarnyno ir makšties mikrobiotos, estrogeno apykaitos, imuninės sistemos bei reprodukcinės sveikatos.



7 pav. Ryšys tarp žarnyno ir makšties mikrobiotos. Sudaryta autorės remiantis šaltiniais [54,55].

Žarnyno mikrobiota gali paveikti makšties mikrobiotą per SCFA, imuniteto reguliavimą ir estrogenų apykaitą. Žarnyno bakterijos, tokios kaip *Ruminococcus* ir *Clostridium*, skaido sudėtingus angliavandenius ir gamina SCFA, pavyzdžiui, butiratą. SCFA skatina reguliacinių T ląstelių (Treg) diferenciaciją, kurios palaiko priešūždegiminį atsaką ir slopina uždegimą ne tik žarnyne, bet ir kitose kūno vietose, įskaitant makštį. Reguluojant uždegiminius citokinus (pvz., sumažinant IL-17, kuris skatina uždegimą), žarnyno mikrobiota gali padėti išvengti makšties mikrofloros disbalanso [56]. Žarnyno mikrobiota dalyvauja estrogenų apykaitoje per vadinamąją enterohepatinę cirkuliaciją. Kai kurios žarnyno bakterijos gamina β -gliukuronidazę – fermentą, kuris reaktyvuoja estrogenus. Šie reaktyvuoti estrogenai reabsorbuojami į kraują ir gali paveikti hormonų lygį organizme. Estrogenai, savo ruožtu, reguliuoja glikogeno gamybą makšties epitelijoje. Glikogenas yra pagrindinis *Lactobacillus* bakterijų maistinis šaltinis, skatinantis jų augimą ir pieno rūgšties gamybą. Pieno rūgštis palaiko žemą makšties pH, kuris apsaugo nuo patogeninių bakterijų dauginimosi. Jei estrogenų apykaita sutrinka dėl žarnyno mikrobiotos disbalanso, tai gali neigiamai paveikti *Lactobacillus* dominavimą ir makšties mikrobiotos stabilumą. Tuo pačiu metu *Prevotella* gausa žarnyne siejama su uždegiminių citokinių, tokių kaip IL-17 padidėjimu, kuris skatina lėtinį uždegimą, trikdo imuninę pusiausvyrą ir didina displazijos vystymosi riziką [54,55].

3.6. Probiotikų, antibiotikų ir vakcinacijos vaidmuo

Kaip minėta anksčiau, makšties mikrobiota atlieka pagrindinį vaidmenį užkertant kelią patogeninių organizmų kolonizacijai ir palaikant reprodukcinę bei ginekologinę moterų sveikatą. BV keičia makšties mikrobiotą ir yra susijusi su persistuojančia ŽPV infekcija [28]. BV sergančioms moterims dažniausiai skiriamas gydymas antibiotikais, pavyzdžiui, metronidazolio ar klindamicino preparatais. Nustatyta, kad BV serga 15–50 proc. reprodukcinio amžiaus moterų visame pasaulyje, o 20–75 proc. gali pasikartoti per 3 mėnesius po standartinio gydymo antibiotikais [33].

Probiotikas LACTIN-V, kurio sudėtyje yra *Lactobacillus crispatus* CTV-05 štamas, buvo išbandytas su 149 moterų, gydytų dėl BV metronidazolu ar klindamicinu. BV pasikartojimas per 12 savaičių trukmės vizitą buvo žymiai rečiau paplitęs LACTIN-V grupėje nei placebo grupėje (atitinkamai 30 proc. ir 45 proc.). Praėjus 13 savaičių po paskutinės LACTIN-V dozės BV pasikartojimo atitinkamai 39 proc. LACTIN-V grupėje ir 54 proc. placebo grupėje. Baigus vartoti probiotiką *Lactobacillus crispatus* kolonizacija siekė 44 proc. [33]. Liu ir kolegų teigimu, intravaginalinis *L. crispatus* *chen-01* gydymas AR-ŽPV pacientams mažina makšties mikrobiotos įvairovę. Atlikto tyrimo rezultatai rodo, kad bendras efektyvus ŽPV klirensas po 6 mėn. probiotikų grupėje buvo 12,13 proc. didesnis nei placebo grupėje, o citologiniai ir uždegiminiai pokyčiai prieš ir po 6 mėn. gydymo probiotikų grupėje buvo 47,92 proc. ir 50,51 proc. didesni nei placebo grupėje [57]. Yu-Che Ou ir bendraautorių teigimu, probiotinių padermių *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 ir *Lactobacillus*

reuteri RC-14 taikymas neturi reikšmingos įtakos AR-ŽPV klirensui. Nustatyta, kad ŽPV klirenso dažnis tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių skyrėsi vos 3,9 proc. (58,1 proc. ir 54,2 proc.). Vienintelis ŽPV klirensą numatantis veiksnys yra mažesnis pradinis viruso kiekis [58]. Dellino ir kolegų atliktame tyrime dalyvavo 160 ŽPV užsikrėtusių moterų, kurios atsitiktinai suskirstytos į dvi grupes: viena vartojo probiotiką *Lactobacillus crispatus M247*, kita buvo tik stebima. Po 12 mėn. citologinių anomalijų regresija buvo reikšmingai dažnesnė probiotikų grupėje (60,5 proc. ir 41,3 proc.). Tačiau bendras ŽPV klirensas (15,3 proc. probiotikus vartojančių grupėje, 9,3 proc. tik stebimų pacienčių grupėje) ir ŽPV-DNR tyrimo rezultatai reikšmingai nesiskyrė tarp grupių [59]. Taigi galima teigti, kad šiuo metu nėra įtikinamų klinikinių įrodymų apie probiotikų ir antibiotikų poveikį ikivėžinių gimdos kaklelio pakitimų prevencijai [58].

Tyrimas su 16–26 metų moterimis parodė, kad devynvalentė ŽPV vakcina statistiškai reikšmingai apsaugo nuo HSIL, sukeltų tikslinių ŽPV tipų (16, 18, 31, 33, 45, 52, 58), taip pat nuo su ŽPV susijusių vulvos, makšties, išangės ir burnos vėžio bei nuo 6 ir 11 ŽPV tipų, sukeliančių apie 90 proc. lytinių organų karpų ir pasikartojančios kvėpavimo takų papilomatozės atvejų [30,60]. Kjaer ir kolegų atliktame tyrime tarp 1 628 moterų per 12 metų nenustatyta nei vieno HSIL atvejo, susijusio su šiais ŽPV tipais. Vakcina parodė daugiau kaip 90 proc. veiksmingumą viso stebėjimo laikotarpiu, užtikrindama ilgalaikę apsaugą bent 10 metų [60]. ŽPV vakcinas yra veiksmingiausios, kai jos skiriamos 9–15 metų asmenims prieš pirmąjį lytinį aktą. Vakcinas veiksmingumas mažėja esant pavėluotai vakcinacijai, praleistoms skiepų dozėms, moterims, jau pradėjusioms lytinį gyvenimą. Devynvalentė vakcina neapsaugo nuo visų ŽPV štamų, todėl gimdos kaklelio pakitimai gali išsivystyti ir dėl kitų ŽPV tipų [30].

Šiuo metu AR-ŽPV sukeltų ikivėžinių pakitimų gydymas pagrįstas chirurgija, radioterapija ir chemoterapija. Nors įrodymų trūksta, preliminarūs tyrimai rodo, kad ŽPV vakcinacija gali paveikti tiek vietinį imuninį atsaką, tiek makšties mikrobiotą. Kuriamos ir terapinės vakcinas, orientuotos į ŽPV ekspresuojamus E6 ir E7 baltymus, kurios būtų skirtos gydyti gimdos kaklelio displaziją ir vėžį. Taip pat genomo redagavimo technologijos tiriamos siekiant tiesiogiai pažeisti ŽPV DNR ir užkirsti kelią vėžiui [39].

4. REZULTATŲ APIBENDRINIMAS IR TOLIMESNI TYRIMAI

Ši literatūros apžvalga atskleidžia sudėtingą ryšį tarp makšties mikrobiotos ir ŽPV infekcijos, ypač akcentuojant *Lactobacillus spp.* vaidmenį. Tyrimai rodo, kad *Lactobacillus crispatus* dominavimas makšties mikrobiotoje yra susijęs su sumažėjusia ŽPV infekcijos rizika, nes šios bakterijos palaiko rūgštinę aplinką, slopinančią anaerobinių bakterijų augimą ir uždegiminių procesų vystymąsi [15,17,20]. Priešingai, *Lactobacillus iners*, dažnai randamas moterų su ikivėžiniais pokyčiais grupėse, gali prisidėti prie disbiozės ir lėtinio uždegimo, kurie skatina ŽPV infekcijos

persistavimą gimdos kaklelyje ir intraepitelinės neoplazijos progresavimą [9,14,18,31]. Tyrimai taip pat atskleidė, kad moterims, sergančioms gimdos kaklelio vėžiu, dažniausiai buvo nustatyta CST IV mikrobiotos būseną, kuri pasižymi labai dideliu anaerobų kiekiu [15,46,52]. Liu su kolegomis pabrėžė, kad ši būseną dažnai siejama su sumažėjusiu imuniniu atsaku ir padidėjusiu ŽPV onkogeniniu aktyvumu [11]. Makšties mikrobiota, kurioje vyrauja ne *Lactobacillus* rūšys arba *Lactobacillus iners* yra susijusi su 3–5 kartus didesne bet kurios ŽPV infekcijos persistavimo tikimybe ir 2–3 kartus didesne AR-ŽPV infekcijos bei displazijos ar gimdos kaklelio vėžio tikimybe, palyginti su mikrobiota, kurioje dominuoja *Lactobacillus crispatus* [15]. Šie rezultatai atitinka ankstesnius tyrimus, kurie pabrėžė, kad *Lactobacillus spp.* yra esminiai mikroorganizmai, užtikrinantys makšties mikrobiotos stabilumą [15,23,34,45,47,51].

BV, kurią lemia *Lactobacillus* sumažėjimas ir anaerobinių bakterijų išplitimas, siejama su padidėjusia ŽPV išlikimo tikimybe ir gimdos kaklelio ikivėžinių pokyčių progresavimu [8,11]. Tyrimai rodo, kad BV metu padidėjęs makšties pH ir uždegiminiai mediatoriai, tokie kaip IL-6, IL-8 ir TNF- α , gali skatinti ŽPV onkoproteinų (E6/E7) ekspresiją, o tai prisideda prie ląstelių transformacijos ir CIN progresavimo [10,11]. BV dažnis tarp reprodukcinio amžiaus moterų svyruoja nuo 15 proc. iki 50 proc. ir yra susijęs su padidėjusiu makšties pH (> 4,5), bioplėvelės formavimusi ir imuninės sistemos slopinimu [31,32]. BV gali būti susijusi su 1,8–3,4 karto didesne nuolatinės AR-ŽPV infekcijos ir gimdos kaklelio ikivėžinių pakitimų išsivystymo rizika [4].

Atlikta literatūros analizė rodo, kad anaerobinės bakterijos, tokios kaip *Gardnerella vaginalis* ir *Prevotella spp.*, yra glaudžiai susijusios su ŽPV infekcijos išlikimu ir gimdos kaklelio ikivėžinių būklių progresavimu [11,15,31]. Šių bakterijų dominavimas gali sukelti uždegiminę aplinką, skatinančią gimdos kaklelio displazijos vystymąsi [15]. Kai kurie tyrimai parodė, kad bakterijos, tokios kaip *Sneathia*, *Gardnerella*, *Prevotella spp.*, *Delftia*, *Varibaculum*, *Sporidiobolaceae*, *Saccharomyces*, *Saccharopolyspora*, *Malassezia*, *Ruminococcus*, *L. iners*, *Atopobium* ir *Anelloviridae* šeimos virusai gali būti potencialūs biomarkeriai, tačiau vis dar trūksta standartizuotų metodų, leidžiančių patikimai palyginti rezultatus tarp skirtingų tyrimų [16,34,46]. Siekiant geriau suprasti, kaip makšties mikrobiota veikia ŽPV infekcijos išlikimą, rekomenduojama atlikti ilgalaikius stebėjimo tyrimus, kurie leistų nustatyti mikrobiotos pokyčių dinamiką. Taip pat rekomenduojama sutelkti dėmesį į specifinių, jau išvardintų mikroorganizmų galimybę tapti ankstyvaisiais displazijos biomarkeriais, kurie padėtų identifikuoti rizikos grupės pacientės [6,10,15,16,48]. Dėl makšties ir žarnyno ašies mikrobiotos sąryšio tyrimai rodo skirtingus rezultatus ir yra nevienareikšmiški. Kai kurių autorių teigimu, disbiozė ne tik makštyje, bet ir žarnyne gali padidinti uždegiminių procesų riziką bei sutrikdyti makšties mikrobiotos stabilumą, o tai savo ruožtu gali lemti didesnę displazijos riziką [54,55]. Tuo tarpu Dellino su bendraautoriais atliktas tyrimas atskleidė, kad ilgalaikis

geriamasis probiotikas (*Lactobacillus crispatus* M247) gali paspartinti citologinių anomalijų regresiją, tačiau neturi reikšmingos įtakos bendram ŽPV klirensui [59].

Bakterijų metabolizmo keliai ir mutacijos yra glaudžiai susijusios su ŽPV išlikimu ir ikivėžiniais pokyčiais [20]. Keletas tyrimų atskleidė, kad metaboliniai keliai, susiję su angliavandenių ir aminorūgščių apykaita, transportu per membranas bei signalų perdavimu, gali sudaryti palankią terpę ŽPV išlikimui ir dauginimuisi, tuo tarpu glikanų biosintezės ir metabolizmo aktyvumas gali apsaugoti nuo mikrobiotos disbalanso ir ŽPV infekcijos [15,23,44]. Tai pabrėžia mikrobiotos reikšmę ne tik kaip ligos progresavimo žymenį, bet ir kaip potencialų terapinį taikinį gimdos kaklelio vėžio prevencijai ir ankstyvai diagnostikai [23,24,44,45].

Svarbu pažymėti, kad mikrobiotos sudėtis gali skirtis priklausomai nuo įvairių veiksnių, tokių kaip etninė kilmė, genetika, rūkymas, ŽIV infekcija, seksualinė elgsena ir lytiškai plintančios infekcijos [14,27,28]. Taip pat svarbu atkreipti dėmesį, kad moterys po menopauzės turi didesnę makšties mikrobiotos įvairovę, kuriai būdingas anaerobinių bakterijų padidėjimas ir sumažėjęs *Lactobacillus* kiekis [14,28]. Šie veiksniai gali turėti įtakos mikrobiotos pusiausvyrai ir ŽPV infekcijos eigai, todėl būtina atlikti daugiau tyrimų, siekiant geriau suprasti šių veiksnių poveikį [38].

Ši literatūros apžvalga apima naujausius tyrimus, kurie nagrinėja mikrobiotos ir ŽPV sąveiką, pateikia įvairių tyrimų rezultatus, kurie padeda identifikuoti galimus biomarkerus ir terapinius taikinius. Tačiau yra ir trūkumų. Dauguma mikrobiotos tyrimų, įtrauktų į apžvalgą, yra skirti mikrobiotos bakterijų ir citokinų profiliams apibūdinti, todėl daryti išvadas apie priežastinį ryšį tarp makšties mikrobiomo, ŽPV infekcijos ir gimdos kaklelio ikivėžinių pakitimų yra sudėtinga [4]. Be to, tyrimai dažnai naudojo skirtingas metodikas, kas apsunkina rezultatų palyginimą. CST klasifikacija tik iš dalies paaikškina mikrobiotos ir gimdos kaklelio būklės ryšį moterims, nes šie mikrobiomo profiliai labai priklauso nuo bakterijų rūšių, kurių negalima tiksliai profiluoti naudojant įprastas sekvenavimo technologijas [19]. Kai kurių atliktų tyrimų išvados rodo, kad makšties mikrobu įvairovė nėra reikšmingai statistiškai susijusi su gimdos kaklelio ikivėžinių pakitimų progresavimu, tačiau tokios išvados gali būti dėl skirtingų geografinių vietovių, kuriose atliekamas tyrimas, tiriamų pacienčių rasės bei mėginių rinkimo metodų [48]. Nemažai tyrimų turi apribojimų, pavyzdžiui, palyginti trumpas stebėjimo laikas ir maža imtis, neįtrauktos pacientės, sergančios BV, kurių makšties mikrobiota galėjo būti įvairesnė [49]. Daugumos tyrimų metu neatsižvelgiama į galimų kofaktorių, tokių kaip rūkymas, hormonai ir lytiškai plintančios ligos, įtaką gimdos kaklelio pažeidimų progresavimui. Tyrimai dažniausiai remiasi retrospektyviais duomenimis, todėl būsimuose tyrimuose reikėtų įtraukti prospektyvinius duomenis ir didesnę imtį [34]. Reikia atkreipti dėmesį, kad moterims, turinčioms tam tikrą makšties mikrobiotos sudėtį, gali reikėti dažnesnių patikrinimų ar kitokio gydymo metodo. Taip pat svarbu tirti specifinių bakterijų, tokių kaip *Gardnerella vaginalis*, galimybę tapti ankstyvaisiais displazijos biomarkeriais, kurie padėtų identifikuoti rizikos grupės pacientės [10].

Integruojant makšties mikrobiotos analizę į gimdos kaklelio vėžio patikros programas, gydymo ar stebėjimo protokolus, galima personalizuoti gydymą ir geriau prognozuoti ligos progresavimą [1].

Apibendrinant galima teigti, kad skirtingų CST tipų aptikimas sveikuose kontroliniuose ir ŽPV infekuotuose mėginiuose bei jų sąsajos su ŽPV išlikimu rodo galimą ryšį, kurį reikia toliau tirti [15,46]. Ateityje amplikonų 16S rRNR sekoskaitos ir atsitiktinių fragmentų sekoskaitos metodų integravimas bei pažangių analizių (pvz., transkriptomikos, proteomikos, metabolomikos) taikymas gali padėti išsamiau suprasti gimdos kaklelio mikrobiotos vaidmenį kancerogenezeje [20]. ŽPV infekcijos išlikimas ir progresavimas iki displazijos yra ilgalaikis procesas, suteikiantis galimybę imtis prevencinių priemonių ir apsaugoti infekuotas moteris. Makšties mikrobiotos vaidmens ir būklės tyrimas ŽPV infekuotoms moterims, kartu su kitų išorinių veiksnių analize galėtų padėti geriau suprasti gimdos kaklelio ligų patogenezę ir prisidėti prie tikslesnės diagnostikos, efektyvesnės profilaktikos ir gydymo strategijų kūrimo [1,10,20].

IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS

1. Literatūros apžvalga rodo, kad makšties mikrobiotos sudėtis gali moduluoti vietinį imuninį atsaką, žmogaus papildomos viruso onkogenų raišką ir epitelio barjero vientisumą. Dominuojant *Lactobacillus crispatus* mažėja viruso išlikimo rizika, o *Lactobacillus iners* ir anaerobinių bakterijų vyravimas siejamas su didesne ikivėžinių gimdos kaklelio pakitimų progresavimo tikimybe. Bakterijų metabolizmo keliai ir mutacijos gali turėti diagnostinę bei terapinę reikšmę. Makšties mikrobiotos analizė galėtų tapti papildoma priemone vertinant ikivėžinių būklių progresavimo riziką.
2. Nepaisant šių duomenų, mikrobiotos tyrimai dar nėra plačiai įtraukti į gimdos kaklelio patologijų diagnostikos ir gydymo metodus. Ateityje būtina atlikti daugiau ilgalaikių tyrimų, standartizuoti mėginių ėmimo ir analizės metodus bei įvertinti kitus veiksnius, darančius įtaką žmogaus papildomos viruso infekcijos išlikimui ir gimdos kaklelio ikivėžinių pakitimų progresavimui. Tik nuodugniai ištyrus šiuos aspektus, makšties mikrobiotos analizė bei jos moduliavimas galėtų tapti klinikinės praktikos dalimi, padedančia optimizuoti gimdos kaklelio patologijų prevenciją ir gydymą.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Stankūnas M, Pärna K, Tisler A, Ҡīvīte-Urtāne A, Kojalo U, Zodzika J, et al. Cervical Cancer in the Baltic States: Can Intelligent and Personalised Cancer Screening Change the Situation? *Acta medica Lituanica* [Internet]. 2022 Jun 29 [cited 2024 Aug 19];29(1):19–26. Available from: <https://www.journals.vu.lt/AML/article/view/26550/27215>
2. Bray Bsc F, Laversanne | Mathieu, Hyuna |, Phd S, Ferlay J, Siegel Mph RL, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* [Internet]. 2024 May 1 [cited 2025 Mar 24];74(3):229–63. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21834>
3. Zhang Y, Xu X, Yu L, Shi X, Min M, Xiong L, et al. Vaginal Microbiota Changes Caused by HPV Infection in Chinese Women. *Frontiers in cellular and infection microbiology* [Internet]. 2022 Jun 21 [cited 2024 Sep 8];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35800384/>
4. Kyrgiou M, Moscicki AB. Vaginal microbiome and cervical cancer. *Seminars in cancer biology* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2024 Sep 7];86(Pt 3):189–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35276341/>
5. Mitra A, MacIntyre DA, Lee YS, Smith A, Marchesi JR, Lehne B, et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Scientific reports* [Internet]. 2015 Nov 17 [cited 2024 Sep 7];5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26574055/>
6. Gardella B, Pasquali MF, Verde M La, Cianci S, Torella M, Dominoni M. The Complex Interplay between Vaginal Microbiota, HPV Infection, and Immunological Microenvironment in Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Literature Review. *International journal of molecular sciences* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2024 Sep 7];23(13). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35806188/>
7. Tosado-Rodríguez E, Mendez LB, Espino AM, Dorta-Estremera S, Aquino EE, Romaguera J, et al. Inflammatory cytokines and a diverse cervicovaginal microbiota associate with cervical dysplasia in a cohort of Hispanics living in Puerto Rico. *PloS one* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Sep 7];18(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38064478/>
8. Liu Y, Li T, Guo R, Chen T, Wang S, Wu D, et al. The vaginal microbiota among the different status of human papillomavirus infection and bacterial vaginosis. *Journal of medical virology* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Sep 7];95(3). Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36811337/>
9. Norenhag J, Du J, Olovsson M, Verstraelen H, Engstrand L, Brusselsaers N. The vaginal microbiota, human papillomavirus and cervical dysplasia: a systematic review and network meta-analysis. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2024 Sep 7];127(2):171–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31237400/>
 10. Huang R, Liu Z, Sun T, Zhu L. Cervicovaginal microbiome, high-risk HPV infection and cervical cancer: Mechanisms and therapeutic potential. *Microbiological research* [Internet]. 2024 Oct 1 [cited 2024 Sep 7];287. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39121703/>
 11. Liu H, Liang H, Li D, Wang M, Li Y. Association of Cervical Dysbacteriosis, HPV Oncogene Expression, and Cervical Lesion Progression. *Microbiology spectrum* [Internet]. 2022 Oct 26 [cited 2024 Sep 7];10(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36036584/>
 12. World Health Organization. Cervical cancer. 2024 [cited 2025 Apr 5]; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>
 13. World Health Organization. Comprehensive cervical cancer control: A guide to essential practice (2nd ed.). Geneva [Internet]. 2014;366–78. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/144785>
 14. Alimena S, Davis J, Fichorova RN, Feldman S. The vaginal microbiome: A complex milieu affecting risk of human papillomavirus persistence and cervical cancer. *Current problems in cancer* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2024 Sep 7];46(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35709613/>
 15. Norenhag J, Edfeldt G, Stålberg K, Garcia F, Hugerth LW, Engstrand L, et al. Compositional and functional differences of the vaginal microbiota of women with and without cervical dysplasia. *Scientific reports* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2024 Sep 7];14(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38755259/>
 16. Fan Z, Han D, Fan X, Zeng Y, Zhao L. Analysis of the correlation between cervical HPV infection, cervical lesions and vaginal microecology. *Frontiers in cellular and infection microbiology* [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 8];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39220285/>
 17. Chen Y, Qiu X, Wang W, Li D, Wu A, Hong Z, et al. Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia progression are associated with increased vaginal microbiome diversity in a Chinese cohort. *BMC infectious diseases* [Internet]. 2020 Aug 26 [cited 2024 Sep 7];20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32842982/>

18. Wang H, Ma Y, Li R, Chen X, Wan L, Zhao W. Associations of Cervicovaginal Lactobacilli With High-Risk Human Papillomavirus Infection, Cervical Intraepithelial Neoplasia, and Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of infectious diseases* [Internet]. 2019 Sep 13 [cited 2024 Sep 8];220(8):1243–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31242505/>
19. Molina MA, Andralojc KM, Huynen MA, Leenders WPJ, Melchers WJG. In-depth insights into cervicovaginal microbial communities and hrHPV infections using high-resolution microbiome profiling. *npj Biofilms and Microbiomes* 2022 8:1 [Internet]. 2022 Sep 28 [cited 2024 Dec 4];8(1):1–10. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41522-022-00336-6>
20. Leon-Gomez P, Romero VI. Human papillomavirus, vaginal microbiota and metagenomics: the interplay between development and progression of cervical cancer. *Frontiers in microbiology* [Internet]. 2025 [cited 2025 Apr 22];15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39911706/>
21. France MT, Ma B, Gajer P, Brown S, Humphrys MS, Holm JB, et al. VALENCIA: a nearest centroid classification method for vaginal microbial communities based on composition. *Microbiome* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2025 Jan 25];8(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33228810/>
22. Athanasopoulou K, Adamopoulos PG, Scorilas AB. BLOGAS Unveiling the Human Gastrointestinal Tract Microbiome: The Past, Present, and Future of Metagenomics [Internet]. Vol. 11, *Biomedicines*. MDPI; 2023 [cited 2025 Feb 21]. Available from: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030827>
23. Yang Q, Wang Y, Wei X, Zhu J, Wang X, Xie X, et al. The Alterations of Vaginal Microbiome in HPV16 Infection as Identified by Shotgun Metagenomic Sequencing. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* [Internet]. 2020 Jun 23 [cited 2024 Dec 3];10:533812. Available from: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00286>
24. Hu M, Yang W, Yan R, Chi J, Xia Q, Yang Y, et al. Co-evolution of vaginal microbiome and cervical cancer. *Journal of translational medicine* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2024 Sep 8];22(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38863033/>
25. Argentini C, Fontana F, Alessandri G, Lugli GA, Mancabelli L, Ossiprandi MC, et al. Evaluation of Modulatory Activities of *Lactobacillus crispatus* Strains in the Context of the Vaginal Microbiota. *Microbiology Spectrum* [Internet]. 2022 Apr 27 [cited 2025 Mar 3];10(2):e02733-21. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9045136/>
26. Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, Cox LM, Amir A, Gonzalez A, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer.

- Nature medicine [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2025 Mar 18];22(3):250. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5062956/>
27. Gonçalves-Nobre JG, Matos A, Carreira M, Santos AC, Veiga LC, Ginete C, et al. The interplay between HPV, other Sexually Transmissible Infections and genital microbiome on cervical microenvironment (MicroCervixHPV study). *Frontiers in cellular and infection microbiology* [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 8];13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38532749/>
 28. Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR, Lee YS, Bennett PR, Kyrgiou M. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome* [Internet]. 2016 [cited 2024 Sep 7];4(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27802830/>
 29. Morsli M, Gimenez E, Magnan C, Salipante F, Huberlant S, Letouzey V, et al. The association between lifestyle factors and the composition of the vaginal microbiota: a review. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* [Internet]. 2024 Oct 1 [cited 2025 Feb 22];43(10):1869–81. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-024-04915-7>
 30. Wolf J, Kist LF, Pereira SB, Quessada MA, Petek H, Pille A, et al. Human papillomavirus infection: Epidemiology, biology, host interactions, cancer development, prevention, and therapeutics. *Reviews in medical virology* [Internet]. 2024 May 1 [cited 2024 Sep 13];34(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38666757/>
 31. Xu X, Zhang Y, Yu L, Shi X, Min M, Xiong L, et al. A cross-sectional analysis about bacterial vaginosis, high-risk human papillomavirus infection, and cervical intraepithelial neoplasia in Chinese women. *Scientific reports* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Sep 7];12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35459771/>
 32. Swidsinski S, Moll WM, Swidsinski A. Bacterial Vaginosis—Vaginal Polymicrobial Biofilms and Dysbiosis. *Deutsches Ärzteblatt International* [Internet]. 2023 May 19 [cited 2024 Sep 16];120(20):347. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10412922/>
 33. Lagenaur LA, Hemmerling A, Chiu C, Miller S, Lee PP, Cohen CR, et al. Connecting the Dots: Translating the Vaginal Microbiome Into a Drug. *The Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2021 Jun 16 [cited 2025 Mar 6];223(Supplement_3):S296–306. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiaa676>
 34. So KA, Yang EJ, Kim NR, Hong SR, Lee JH, Hwang CS, et al. Changes of vaginal microbiota during cervical carcinogenesis in women with human papillomavirus infection. *PloS one* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 Sep 8];15(9). Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32941440/>
35. Qingqing B, Jie Z, Songben Q, Juan C, Lei Z, Mu X. Cervicovaginal microbiota dysbiosis correlates with HPV persistent infection. *Microbial pathogenesis* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2024 Sep 8];152. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33207260/>
 36. Kyrgiou M, Mitra A, Moscicki AB. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2024 Sep 7];179:168–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27477083/>
 37. Wiik J, Sengpiel V, Kyrgiou M, Nilsson S, Mitra A, Tanbo T, et al. Cervical microbiota in women with cervical intra-epithelial neoplasia, prior to and after local excisional treatment, a Norwegian cohort study. *BMC Women’s Health* [Internet]. 2019 Feb 6 [cited 2024 Sep 16];19(1). Available from: </pmc/articles/PMC6364458/>
 38. Lavitola G, Della Corte L, De Rosa N, Nappi C, Bifulco G. Effects on Vaginal Microbiota Restoration and Cervical Epithelialization in Positive HPV Patients Undergoing Vaginal Treatment with Carboxy-Methyl-Beta-Glucan. *BioMed Research International* [Internet]. 2020 [cited 2024 Sep 22];2020. Available from: </pmc/articles/PMC7201736/>
 39. Ye J, Zheng L, He Y, Qi X. Human papillomavirus associated cervical lesion: pathogenesis and therapeutic interventions. *MedComm* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2024 Sep 13];4(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10501338/>
 40. Magalhães GM, Vieira ÉC, Garcia LC, De Carvalho-Leite M de LR, Guedes ACM, Araújo MG. Update on human papilloma virus - part I: epidemiology, pathogenesis, and clinical spectrum. *Anais Brasileiros de Dermatologia* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2024 Sep 15];96(1):1–16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.11.003>
 41. Barczyński K, Barczyński B, Kondracka B, Lactobacillus AD, Fr K, Aszczak , et al. Does Lactobacillus Exert a Protective Effect on the Development of Cervical and Endometrial Cancer in Women? *Cancers* 2022, Vol 14, Page 4909 [Internet]. 2022 Oct 7 [cited 2025 Feb 17];14(19):4909. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/19/4909/htm>
 42. Zhou Z, Feng Y, Xie L, Ma S, Cai Z, Ma Y. Alterations in gut and genital microbiota associated with gynecological diseases: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2024 Nov 9];22(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38238814/>
 43. Zheng X, Hu N, Liu J, Zhao K, Li H, Wang J, et al. Cervicovaginal microbiota disorder combined with the change of cytosine phosphate guanine motif- toll like receptor 9 axis was associated with cervical cancerization. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*

- [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Dec 11];149(19):17371–81. Available from:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00432-023-05453-z>
44. Kwon M, Seo SS, Kim MK, Lee DO, Lim MC. Compositional and Functional Differences between Microbiota and Cervical Carcinogenesis as Identified by Shotgun Metagenomic Sequencing. *Cancers* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2024 Dec 16];11(3). Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30841606/>
 45. Fang B, Li Q, Wan Z, OuYang Z, Zhang Q. Exploring the Association Between Cervical Microbiota and HR-HPV Infection Based on 16S rRNA Gene and Metagenomic Sequencing. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* [Internet]. 2022 Jun 21 [cited 2025 Jan 22];12:922554. Available from: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.922554>
 46. Ma Y, Li Y, Liu Y, Cao L, Han X, Gao S, et al. Vaginal Microbiome Dysbiosis is Associated with the Different Cervical Disease Status. *Journal of Microbiology* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2025 Jan 26];61(4):423–32. Available from:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s12275-023-00039-3>
 47. Teka B, Yoshida-Court K, Firdawoke E, Chanyalew Z, Gizaw M, Addissie A, et al. Cervicovaginal Microbiota Profiles in Precancerous Lesions and Cervical Cancer among Ethiopian Women. *Microorganisms* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2025 Jan 19];11(4):833. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-2607/11/4/833/htm>
 48. Wu M, Gao J, Wu Y, Li Y, Chen Y, Zhao F, et al. Characterization of vaginal microbiota in Chinese women with cervical squamous intra-epithelial neoplasia. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2024 Sep 7];30(10):1500–4. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32499394/>
 49. Liu Y, Wang S, Liu J, Su M, Diao X, Liang X, et al. Characteristics of vaginal microbiota in various cervical intraepithelial neoplasia: a cross-sectional study. *Journal of translational medicine* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Sep 7];21(1). Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37974192/>
 50. Yang X, Shui Y, Qian Y. A Crosstalk Analysis of high-risk human papillomavirus, microbiota and vaginal metabolome in cervicovaginal microenvironment. *Microbial Pathogenesis* [Internet]. 2024 Sep 1 [cited 2025 Jan 19];194:106826. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.micpath.2024.106826>
 51. Wu S, Ding X, Kong Y, Acharya S, Wu H, Huang C, et al. The feature of cervical microbiota associated with the progression of cervical cancer among reproductive females. *Gynecologic Oncology* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2025 Jan 19];163(2):348–57. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.08.016>

52. Li Y, Cao L, Han X, Ma Y, Liu Y, Gao S, et al. Altered vaginal eukaryotic virome is associated with different cervical disease status. *Virologica Sinica* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2025 Feb 2];38(2):184–97. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.virs.2022.12.004>
53. Nguyen HDT, Le TM, Lee E, Lee D, Choi Y, Cho J, et al. Relationship between Human Papillomavirus Status and the Cervicovaginal Microbiome in Cervical Cancer. *Microorganisms* 2023, Vol 11, Page 1417 [Internet]. 2023 May 27 [cited 2025 Jan 1];11(6):1417. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-2607/11/6/1417/htm>
54. Głowienka-Stodolak M, Bagińska-Drabiuk K, Szubert S, Hennig EE, Horala A, Dąbrowska M, et al. Human Papillomavirus Infections and the Role Played by Cervical and Cervico-Vaginal Microbiota—Evidence from Next-Generation Sequencing Studies. *Cancers* 2024, Vol 16, Page 399 [Internet]. 2024 Jan 17 [cited 2025 Jan 5];16(2):399. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/16/2/399/htm>
55. Xu P, Mageswaran UM, Nisaa AA, Balasubramaniam SD, Rajendran D, Ismail EHBE, et al. Roles of probiotics against HPV through the gut-vaginal axis. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* [Internet]. 2024 [cited 2025 Jan 5];00:1–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijgo.16005>
56. Mirzaei R, Kavyani B, Nabizadeh E, Kadkhoda H, Asghari Ozma M, Abdi M. Microbiota metabolites in the female reproductive system: Focused on the short-chain fatty acids. *Heliyon* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2025 Mar 6];9(3). Available from: <https://www.cell.com/action/showFullText?pii=S2405844023017693>
57. Liu Y, Zhao X, Wu F, Chen J, Luo J, Wu C, et al. Effectiveness of vaginal probiotics *Lactobacillus crispatus* chen-01 in women with high-risk HPV infection: a prospective controlled pilot study. *Aging* [Internet]. 2024 [cited 2025 Jan 15];16(14):11446–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39058300/>
58. Ou YC, Fu HC, Tseng CW, Wu CH, Tsai CC, Lin H. The influence of probiotics on genital high-risk human papilloma virus clearance and quality of cervical smear: a randomized placebo-controlled trial. *BMC women's health* [Internet]. 2019 Jul 24 [cited 2025 Jan 15];19(1):103. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31340789/>
59. Dellino M, Cascardi E, Laganà AS, Di Vagno G, Malvasi A, Zaccaro R, et al. *Lactobacillus crispatus* M247 oral administration: Is it really an effective strategy in the management of papillomavirus-infected women? *Infectious Agents and Cancer* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Jan 18];17(1):1–8. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s13027-022-00465-9>
60. Kjaer SK, Falkenthal TEH, Sundström K, Munk C, Sture T, Bautista O, et al. Long-term effectiveness of the nine-valent human papillomavirus vaccine: Interim results after 12 years

of follow-up in Scandinavian women. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* [Internet].
2024 Dec 31 [cited 2025 Apr 17];20(1):2377903. Available from:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11459749/>