

А. Мітра^{1,2}, Д. Макінтейр¹ та ін., ¹ Інститут репродуктивної біології та біології розвитку, Імперський коледж, відділення акушерства й гінекології лікарні Queen Charlotte's та Chelsea-Hammersmith, м. Лондон, Велика Британія

Вагінальна мікробіота та ризик інтраепітеліальної неоплазії шийки матки: що ми знаємо та куди рухатися далі?*

Відповідно до результатів інноваційних наукових досліджень отримані нові дані щодо ролі дисбіозу в патогенезі інтраепітеліальної дисплазії. Вперше доведено, що порушення вагінальної мікробіоти може сприяти проникненню вірусу папіломи людини та розвитку цервікальної інтраепітеліальної неоплазії. Водночас, нормальна мікробіота є вагомим фактором захисту від вірусної інвазії та персистенції, тож дозволяє запобігти неопластичному переродженню клітин.
Ключові слова: вагінальна мікробіота, вірус папіломи людини, цервікальна інтраепітеліальна неоплазія.

Рак шийки матки являє собою новоутворення, яке найчастіше асоціюють із інфекційним чинником, а саме — вірусом папіломи людини (ВПЛ). Існує понад сотню підтипів ВПЛ, 13 із яких із високою вірогідністю можуть спричинити тяжку цервікальну інтраепітеліальну неоплазію (ЦІН) та в подальшому рак шийки матки (Walboomers J.M., 1999).

Для розвитку тяжкої ЦІН та раку шийки матки недостатньо інфікування ВПЛ, необхідна персистенція вірусу, а фактори, які корелюють із вищими показниками стійкості вірусу, включають вік, імунodefіцит, куріння, прийом оральних контрацептивів та інфекцію *Chlamydia trachomatis*. Нові докази вказують на те, що цервіко-вагінальна мікробіота відіграє значну роль у стійкості або регресії вірусу та подальшому прогресуванні захворювання.

Вплив мікробіоти на здоров'я людини

Зв'язок між захворюваннями та мікробіотою людини є надзвичайно цікавим та суперечливим напрямком досліджень. Оцінка змін у складі мікробіоти розширює розуміння патофізіології різних захворювань, від колоректального раку (Kostic A.D., 2013) до atopічного дерматиту (Alekseyenko A.V., 2013).

Загалом, різноманітність мікробної спільноти у більшості місць на тілі людини є ознакою здоров'я (Flores G.E., 2014). Однак у випадку жіночих репродуктивних шляхів здоров'я частіше пов'язують із низьким мікробним різноманіттям та присутністю одного або кількох домінуючих видів лактобактерій (MacIntyre D.A., 2015). У 2011 р. Ravel et al., проаналізувавши вагінальні зразки, зібрані у 396 етнічно різноманітних жінок репродуктивного віку, за допомогою секвенування бактеріальних генів 16S rRNA на основі Roche 454 FLX продемонстрували, що ця концепція є вірною для більшості жінок репродуктивного віку.

Типи вагінальних мікробних спільнот

Використовуючи ієрархічну таксономічну кластеризацію, вагінальний мікробний профіль кожної жінки класифікують на п'ять типів різноманітності мікробної спільноти (CST — Community state types) (Kindinger L.M., 2016).

CST I, II, III та V типів характеризуються переважанням *Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* та *L. jensenii* відповідно і мають низьку видову різноманітність та рівномірність. На відміну від них при CST IV типу, як правило, відсутні *Lactobacillus spp.* і замість них наявна велика кількість анаеробних видів, часто асоційованих із полімікробним розладом — бактеріальним вагінозом (БВ), включаючи *Gardnerella*, *Megasphaera*, *Sneathia* та *Prevotella* (Hill G.B., 1993). У попередніх дослідженнях БВ корелював із більш високою частотою, поширеністю та персистенцією ВПЛ-інфекції та із розвитком ЦІН (Gillet E., 2012).

Фактори, що впливають на склад вагінальної мікробіоти

На склад вагінальної мікробіоти впливають численні фактори. Жіночі гормони чинять значний вплив як на структуру, так і на стабільність вагінальних мікробних спільнот. Знижений рівень естрогену через 3-4 тиж після народження відповідає зменшенню лактобактерій та збільшенню анаеробів і кишкових видів бактерій у вагінальній мікробіоті, яке зберігається до періоду статевого дозрівання.

Підвищена секреція естрогену та прогестерону, яка передє менархе, сприяє зменшенню різноманітності мікробіоти та підвищенню кількості *Lactobacillus spp.* (Hickey R.J., 2015). Протягом репродуктивного віку жінки коливання складу вагінальної мікробіоти може бути пов'язане з циклічною секрецією естрогену та прогестерону протягом менструального циклу. Найбільша різноманітність і нестабільність мікробіоценозу спостерігається під час менструації, коли рівень естрогену та прогестерону є найнижчим. Найбільша стабільність структури вагінальної мікробіоти протягом менструального циклу спостерігається під час піку естрогену та пізніше піку прогестерону, через кілька днів (Gajer P., 2012). Вважається, що після менопаузи знижений рівень естрогену та атрофія піхви призводять до виснаження *Lactobacillus spp.* та збільшення різноманітності мікробіоти (Brotman R.M., 2014). Відповідно до цих висновків, післяпологовий період вагітності, який передбачає зниження концентрації естрогену в циркулюючій крові у 100-1000 разів, пов'язаний

Imperial College
London

із значним збільшенням різноманітності вагінальної мікробіоти (MacIntyre D.A., 2015).

Сприяє збільшенню видової різноманітності вагінальної мікробіоти також може куріння (Brotman R.M., 2014).

Широке використання синтетичних гормонів із метою контрацепції також впливає на склад вагінальної мікробіоти. Метааналіз показав, що використання гормональних контрацептивів пов'язане зі зниженням частоти рецидивів та поширеності БВ на 31 та 32% відповідно й зниженням ризику захворюваності на 18% (Vodstrcil L.A., 2013).

Визнано, що спринцювання піхви, особливо після менструації, значно підвищує ризик розвитку БВ (Schwebke J.R., 2004). Нещодавнє дослідження, проведене за участі американських жінок (n=1271), також показало, що спринцювання збільшує ризик зараження ВПЛ (Bui T.C., 2016).

Відомо, що незріла шийка матки у підлітковому віці більш сприйнятлива до інфікування ВПЛ порівняно із шийкою матки у жінок похилого віку, і це позитивно корелює із рівнем плоскоклітинної метаплазії (Hwang L.Y., 2012). Цілком імовірно, що причиною цього може бути підвищення рівня *G. vaginalis* у цей період.

Лактобацили на варті репродуктивного здоров'я жінки

Механізми, за допомогою яких гормони впливають на різноманітність вагінальної мікробіоти, ще не з'ясовані до кінця, але очевидно, що домінування *Lactobacillus spp.* сприяє естроген-залежне дозрівання вагінального епітелію, яке пов'язане з накопиченням глікогену в епітеліальних клітинах (Boskey E.R., 2001). Фермент α -амілаза, присутній у слизовій піхви, метаболізує глікоген до простих цукрів, таких як мальтоза, мальтотріоза та мальтотетраоза, які підтримують колонізацію *Lactobacillus spp.* (Spear G.T., 2014).

Крім того, певні види *Lactobacillus spp.* відіграють захисну роль щодо ВПЛ та подальшого розвитку й прогресування ЦІН, оскільки ферментація глікогену призводить до утворення великої кількості молочної кислоти (Wylie J.G., 1969). Як результат, високий вміст *Lactobacillus spp.* зазвичай корелює із кислим рН. Кисле середовище, яке створюють *Lactobacillus spp.*, може пригнічувати ріст кількох потенційно патогенних видів, таких як *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* та *Gardnerella vaginalis* (Gong Z., 2014), і до того ж забезпечує оптимальну підтримку клітинної метаболічної функції шийки матки та піхви (Linhares I.M., 2011). Дослідження 9165 костариканських жінок показали, що вагінальний рН >5 асоціюється з 10-20% підвищенням ризику інфікування ВПЛ у жінок у пременопаузі (Clarke M.A., 2012). Відомо, що білок ВПЛ Е5, відповідальний за вірусну трансформацію, особливо чутливий до кислого рН (Straight S.W., 1995), що є одним із можливих механізмів зниження ризику інфікування ВПЛ при кислому середовищі.

Вагінальний дисбіоз як фактор інфікування ВПЛ та розвитку ЦІН

Бротман та колеги у 2014 році вивчали північноамериканську когорту із сексуально активних жінок у передкліматеричному періоді протягом 16 тижнів. Жінки із CST III та IV типів із найбільшою ймовірністю мали ВПЛ-позитивні результати (71 та 72% відповідно). Дослідження 120 корейських жінок (70 із ЦІН та 50 здорових жінок у контрольній групі) підтвердило результати попередніх досліджень (Audigac-Chalifour A., 2016) і показало, що у жінок із ЦІН різноманітність вагінальної мікробіоти була вищою, ніж у здорових жінок із контрольної групи. Дослідження також виявило, що наявність *Anaerococcus vaginae*, *Gardnerella vaginalis* та *L. iners*

за відсутності *L. crispatus* є найбільш потенційно небезпечною комбінацією для розвитку ЦІН.

Дослідження виявило, що наявність *Anaerococcus vaginae*, *Gardnerella vaginalis* та *L. iners* за відсутності *L. crispatus* є найбільш потенційно небезпечною комбінацією для розвитку ЦІН.

Анаеробні мікроорганізми, пов'язані з БВ, виробляють ферменти та метаболіти, які можуть пошкодити епітеліальний бар'єр, полегшивши тим самим проникнення ВПЛ. Вони також можуть сприяти персистенції ВПЛ та подальшому розвитку й прогресуванню захворювання (рисунок).

У 2015 р. Боргдорф та колеги зауважили, що модуляція вагінального епітеліального бар'єру під впливом дисбактеріозу є важливим чинником, що сприяє інфікуванню. Використовуючи зразки, отримані в когорті секс-працівниць, вони досліджували зміни, пов'язані з дисбіозом, що спричиняли збільшення зараження ВПЛ-інфекцією. Незалежно від ВПЛ-статусу дисбактеріоз призводив до руйнування основних білків цитоскелета вагінального епітелію, внаслідок чого відбувалося ушкодження та десквамація епітеліальних клітин. Ці зміни потенційно могли б сприяти проникненню не лише ВПЛ, а й ВПЛ у базальні епітеліальні клітини зони трансформації шийки матки, де зазвичай відбувається розмноження вірусу та розвивається ЦІН (Doorbar J., 2005).

БВ асоціюється з більш високим вірусовиділенням ВПЛ та ВПЛ-2 (Mitchell C., 2013), і, зокрема, показано, що *G. vaginalis* викликає реплікацію ВПЛ in vitro (Hashemi F.B., 1999). Тому цілком імовірно, що подібний вплив БВ може мати і на ВПЛ. Дисбіоз, зниження *Lactobacillus spp.* сприяють створенню середовища, ідеального для проникнення, розмноження й персистенції вірусів та, зрештою, розвитку дисплазії.

БВ зазвичай діагностується за наявності характерних воднистих вагінальних виділень із неприємним запахом (Amsel R., 1983), які, як вважають, виникають внаслідок відшарування плоскоклітинного епітелію у відповідь на секрецію певними видами бактерій амінів (Srinivasan S., 2015), а також через розпад слизу під впливом сіалідаз — групи ферментів, що руйнують муцин (виробляються переважно *Prevotella* та *Bacteroides spp.*), і виявляються на значно вищих рівнях у жінок із БВ (Briselden A.M., 1992).

Дисбіоз може також призвести до зменшення вироблення слизу (Borgdorff H., 2015) і подальшого зменшення захоплення вірусів антитілами, а також до збільшення вразливості епітелію шийки матки.

Існують також докази того, що запалення відіграє важливу роль у розвитку захворювань шийки матки, викликаних дисбіозом. Клінічні дослідження показали, що рівень вагінальних прозапальних цитокінів вищий у жінок із дисбіозом (Anderson B.L., 2011), що може призвести до хронічного запалення — добре відомого фактора канцерогенезу (Balkwill F., 2001).

Також було показано, що дисбіоз призводить до окисного стресу (Holmes K.K., 1985) й утворення активних форм кисню, які згодом спричиняють розриви ДНК як у геномі ВПЛ, так і в геномі організму-господаря, сприяючи тим самим інтеграції ВПЛ та, зрештою, неопластичній трансформації.

Хоча вже багато років відомо про роль ВПЛ в етіології передракових і ракових захворювань шийки матки та нижніх статевих шляхів, інші віруси також можуть брати участь у прогресуванні захворювання (Wylie K.M., 2014). Крім того, подальших досліджень також потребує симбіотичний взаємозв'язок між бактеріальними та вірусними спільнотами, характерний для ВПЛ та патології шийки матки.

Отже, дисбіоз є важливим фактором ризику інфікування та персистенції ВПЛ, а також впливає на подальший розвиток і прогресування ЦІН. Представлені оновлені дані стосовно патогенезу ЦІН відкривають нові можливості для лікування цього захворювання та попередження злоякісного переродження клітин шийки матки. Таким чином, нормалізація вагінальної мікробіоти, спрямована на зменшення видової різноманітності та збільшення кількості домінуючих лактобактерій, імовірно, може дозволити звести до мінімуму ймовірність розвитку ЦІН, оскільки буде сприяти зменшенню інфікування ВПЛ — основного фактора виникнення та прогресування цієї патології.

Підготувала **Анастасія Романова**

За матеріалами: Microbiome. 2016 Nov 1;4(1):58. Друкується зі скороченнями.

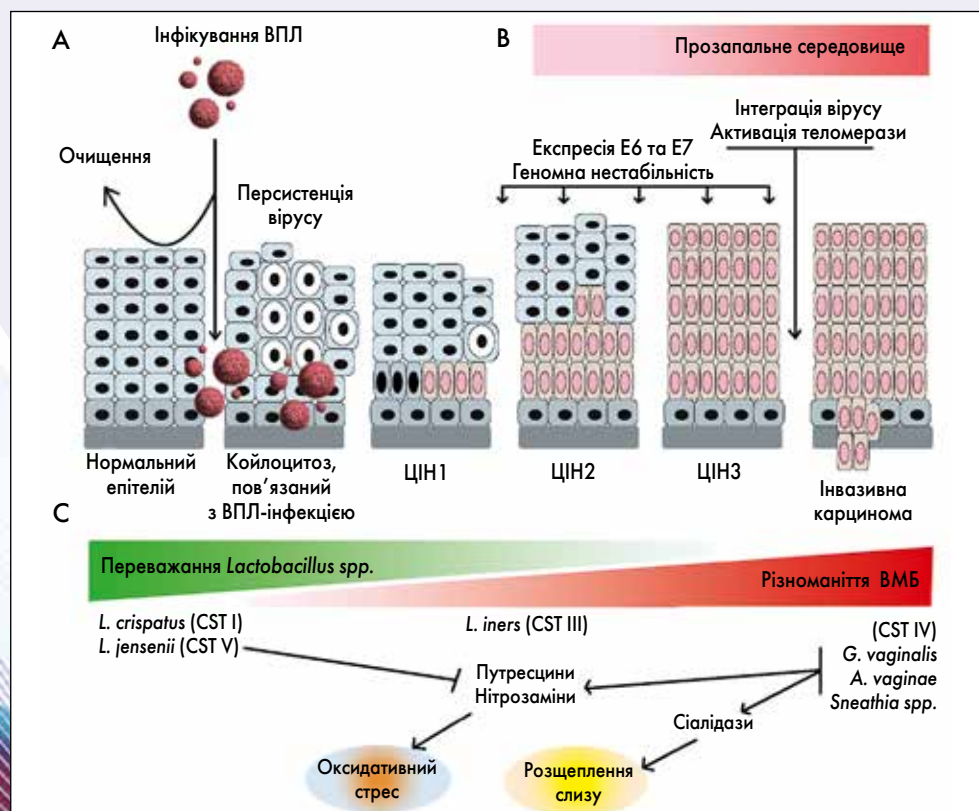


Рис. Механізми впливу вагінальної мікробіоти (ВМБ) на захворювання шийки матки