

УДК: 618.146-008.87-039.71

Роль мікробіоти репродуктивного тракту у розвитку патології шийки матки з погляду превентивної медицини

(Огляд літератури)

Л.М. Маланчук, І.Б. Піцик, А.С. Маланчук, В.М. Мартинюк, С.Л. Маланчук

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Проблема захворювань шийки матки набула особливої актуальності, що зумовлено зростанням частоти даної патології та порушенням генеративної функції організму жінки. Складні соціально-економічні та несприятливі екологічні умови України, які сприяють розвитку стану хронічного дистресу, неадекватна репродуктивна поведінка призводять до виникнення новоутворень шийки матки. Важливу роль імунного захисту статевого тракту належить мікробіоценозу піхви. Аналізуючи особливості анатомічної будови репродуктивної системи, фізичні, хімічні та імунологічні варіації змін ендотелію статевого тракту залежно від віку жінки, а також фази менструального циклу, встановлено, що порушення нормоценозу піхви є тригером патології шийки матки.

Згідно з даними світової літератури, існує тісний взаємозв'язок між інфекцією, що передається статевим шляхом, та розвитком цервікальної неоплазії. Ще у 70-х роках ХХ сторіччя Харальд Цур Хаузен зробив важливий крок у вивченні патогенезу раку шийки матки і визначив провідну роль у цьому процесі онкогенних типів вірусу папіломи людини.

Попередження розвитку злоякісних новоутворень шийки матки, які посідають п'яте місце у структурі онкогінекологічної патології у нашій державі та друге місце серед онкологічної захворюваності, є нагальною проблемою і відповідає принципам сучасної концепції медицини.

Ключові слова: патологія шийки матки, вірус папіломи людини, мікробіоценоз піхви.

Role of the reproductive tract microbiotes in the development of cervical pathology from the point of view of preventive medicine (Literature review)

L.M. Malanchuk, I.B. Pitcyk, A.S. Malanchuk, V.M. Martyniuk, S.L. Malanchuk

The problem of cervical diseases has become especially relevant due to the increasing frequency of this pathology and impaired generative function of the female body. Complex economic and unfavorable environmental conditions of Ukraine, which cause a state of chronic distress, inadequate reproductive behavior lead to the development of cervical tumors. An important role of immune protection of the genital tract belongs to the microbiocenosis of the vagina. After all, analyzing the anatomical structure of the reproductive system, physical, chemical and immunological variations of changes in the endothelium of the genital tract depending on the age of the woman, as well as the phase of the menstrual cycle, violation of vaginal normocenosis is a trigger of cervical pathology.

According to the world literature, there is a close relationship between sexually transmitted infections and the development of cervical neoplasia. As early as the 1970s, Harald Zur Hausen took an important step in studying the pathogenesis of cervical cancer and identified the leading role of oncogenic types of human papillomavirus in this process.

Prevention of the development of malignant neoplasms of the cervix, which occupy the fifth place in the structure of oncogynecological pathology in our country and the second place among oncological morbidity, is an urgent problem and meets the principles of modern medicine.

Keywords: pathology of the cervix, human papilloma virus, vaginal microbiocenosis.

Роль микробиоты репродуктивного тракта в развитии патологии шейки матки с точки зрения превентивной медицины (Обзор литературы)

Л.М. Маланчук, И.Б. Пицык, А.С. Маланчук, В.М. Мартинюк, С.Л. Маланчук

Проблема заболеваний шейки матки приобрела особую актуальность, что обусловлено ростом частоты данной патологии и нарушением генеративной функции организма женщины. Сложные социально-экономические и неблагоприятные экологические условия Украины, способствующие развитию состояния хронического дистресса, неадекватное репродуктивное поведение приводят к возникновению новообразований шейки матки. Важная роль иммунной защиты полового тракта принадлежит микробиоценозу влагалища. Анализируя особенности анатомического строения репродуктивной системы, физические, химические и иммунологические вариации изменений эндотелия полового тракта в зависимости от возраста женщины, а также фазы менструального цикла, установлено, что нарушение нормоценоза влагалища является триггером патологии шейки матки.

По данным мировой литературы, существует тесная взаимосвязь между инфекцией, передающейся половым путем, и развитием цервикальной неоплазии. Еще в 70-х годах ХХ века Харальд Цур Хаузен сделал важный шаг в изучении патогенеза рака шейки матки и определил ведущую роль в этом процессе онкогенных типов вируса папилломы человека.

Предупреждение развития злокачественных новообразований шейки матки, которые занимают пятое место в структуре онкогинекологической патологии в нашем государстве и второе место среди онкологической заболеваемости, является насущной проблемой и соответствует принципам современной концепции медицины.

Ключевые слова: патология шейки матки, вирус папилломы человека, микробиоценоз влагалища.

Мікробіом людини представлений величезним за різноманітністю дивовижним світом мікроорганізмів із загальною чисельністю клітин мікробних популяцій близько 100 трильйонів [1, 2]. Сукупність бактерій, що колонізує усі поверхні людського тіла і контактує з навколишнім середо-

вищем, налічує 1000 видів мікроорганізмів. Більшість з них не культивуються *in vitro* і у поєднанні містять у 100 разів більше генів, аніж геном людини. Тому, на думку більшості дослідників, сукупність мікробіоценозів людини виконує роль додаткового органу з притаманною йому функцією

підтримки гомеостазу і сприяє гармонійній взаємодії макроорганізму з екзогенним мікробним світом [3]. Ендогенна мікробіота синтезує низку важливих і унікальних речовин інформаційних і регуляторних молекул, що беруть участь у побудові молекулярних структур макроорганізму та ін.

Сьогодні достатньо вивчені основні групи екосистем людського організму: шкіри, дихальної системи, травного тракту і сечостатевої системи [4].

З погляду збереження репродуктивного здоров'я жінки, особливий інтерес викликає вивчення мікробіоценозу піхви, який відіграє важливу роль імунного захисту статевих шляхів. Багаточисельний плоский незроговілий епітелій, який вистилає піхву та піхвову частину шийки матки і знаходиться під контролем циклічних гормональних змін у жінки, перебуває у тісному зв'язку із вагінальною мікрофлорою. Згідно із сучасною класифікацією, виділяють чотири варіанти, що характеризують стан мікробіоценозу піхви: нормоценоз, проміжний тип, бактеріальний вагіноз (БВ), вагініт [5, 6].

Ураховуючи особливості анатомічної будови дитородної системи (поділ на нижній та верхній відділи), переважно висхідний шлях інфікування, фізико-хімічні та імунологічні варіації змін ендотелію репродуктивного тракту залежно від віку, фази менструального циклу та ін., порушення нормоценозу середовища піхви є тригером численних ускладнень, зокрема патології шийки матки [7].

Мета роботи – систематизація наявної інформації щодо етіопатогенетичних механізмів розвитку патології шийки матки та мультидисциплінарної диференціальної діагностики порушень вагінальної мікробіоти.

Нами був проведений систематичний огляд наукових праць у базі даних National Center for Biotechnology Information Search database, опублікованих англійською мовою протягом останніх 10 років, а також державних та закордонних медичних журналів, посібників та рекомендацій.

Мікрофлора піхви здорових жінок представлена різноманітними мікроорганізмами: грампозитивними та грамотришечковими аеробами, факультативними та облигатними анаеробами. Загальна кількість бактерій при нормоценозі піхви не перевищує 10^5 – 10^6 КУО/мл виділень, і основним представником вагінального біотопа є мікрофлора Додерлейна: лактобактерії (85%), бифідумбактерії (до 10%), пептострептококи (до 5%). Із вагінального вмісту виділяють щонайменше 10 різновидів лактобацил, серед яких найчастіше виявляють *L. fermentum*, *L. acidophilus*, *L. gasseri*, *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. plantarum*, *L. cellulosus*. Для кожного макроорганізму характерний свій пейзаж вагінальної мікрофлори, який змінюється під впливом різних чинників – фаз менструального циклу, вживання препаратів, особливостей статевої поведінки, травматичних пошкоджень тощо [8].

Саме ацидофільні лактобактерії визначають ступінь неспецифічного захисту мікроекосистеми піхви – колонізаційну резистентність (КР). Основними механізмами КР вагінального біотопа є «програмоване підкислення» піхви.

Глікоген, на який багаті поверхневі шари слизової оболонки піхви, є основним поживним субстратом для кислотолюбних бактерій. У процесі життєдіяльності останніх виробляється молочна кислота. Переважання лактобацил забезпечує постійне кисле середовище (рН 3,8–4,5), продукування антимікробних субстанцій: перекису водню, бактеріоцинів, біосурфактантів. Перекиси не тільки пригнічують ріст патогенної флори, але й чинять протипухлинну дію за рахунок впливу на процеси селективного апоптозу у трансформованих клітинах [9].

Стимулюючи клітинний та гуморальний імунітет шляхом активації Т-хелперів 17-го типу, синтезу γ -інтерферону, секреторного імуноглобуліну класу А та ін., лактофлора ви-

конує одну із найважливіших функцій захисту репродуктивного тракту. Виражені адгезивні властивості лактобактерій до багаточисельного плоского епітелію піхви перешкоджають колонізації урогенітального тракту іншими мікроорганізмами та регулюють ступінь інтенсивності антигенного подразнення слизової оболонки і таким чином доповнюють функцію шийки матки як фільтра для висхідного поширення бактерій [10].

Величезний біологічний потенціал мікробіому людини здатен протистояти потенційним негативним ефектам дії патологічної мікрофлори досить тривалий час і лише значна втрата нормальної ендогенної мікробіоти призводить до розвитку різних захворювань і їхніх серйозних ускладнень.

Попередження розвитку злоякісних новоутворень шийки матки, які посідають п'яте місце у структурі загальної онкологічної захворюваності та смертності жіночого населення в Україні та друге місце серед онкогінекологічної патології, є нагальною проблемою і відповідає принципам сучасної концепції медицини «4П»: предиктивності, превентивності, персоналізованості, партисипативності [11, 12].

Якщо первинна профілактика раку спрямована на зменшення негативного впливу зовнішніх та внутрішніх канцерогенних факторів, пропаганду здорового способу життя, то вторинна передбачає своєчасне виявлення передпухлинних станів та захворювань, їхнє лікування та ретельний диспансерний нагляд за хворими методом активного цервікального скринінгу.

Численні епідеміологічні дослідження встановили існування тісного взаємозв'язку між інфекцією, що передається статевим шляхом (ПСС), та розвитком цервікальної неоплазії. У 70-х роках ХХ сторіччя Харальд Цур Хаузен зробив суттєвий крок у вивченні патогенезу раку шийки матки і визначив провідну роль у цьому онкогенних типів вірусу папіломи людини (ВПЛ). Подальші роботи у цьому напрямку продемонстрували, що для індукції злоякісного процесу тільки інфікування ВПЛ недостатньо, і зазначили роль кофакторів у розвитку неоплазії шийки матки. Серед останніх велике значення мають: ранній дебют статевого життя, часта зміна і велика кількість статевих партнерів, низький рівень гігієни, шкідливі звички, низький соціальний статус, тривале вживання КОК, ПСС та ін. [13, 14].

Виникнення полімікробного вагінального синдрому спостерігається у 12–80% у жінок репродуктивного віку, і у більшості випадків його перебіг має безсимптомний характер [15]. БВ характеризується повною або частковою заміною лактобактерій умовно-патогенною мікрофлорою та зміною вагінального рН з кислого на лужний.

При дисбіозі піхви у 90% випадків виявляють патологічну біоплівку: 60–90% її маси становить *G. vaginalis*; від 1% до 40% маси – *Sneathiasanguinegens*, *Porphyrromonas assaccharolytica*, *Megasphaera spp.*, *A. vaginae*, а також вагіноз-асоційовані бактерії. Біоплівка підвищує ступінь адгезії бактерій до поверхневого епітелію і тим самим збільшує їхню концентрацію, а також перешкоджає проникненню лікарських препаратів [16, 17]. Типовими клінічними ознаками БВ є рясні вагінальні виділення білого чи сірого кольору зі специфічним неприємним «рибним» запахом, особливо до і під час менструації та після статевого контакту. Сучасна діагностика БВ ґрунтується на визначенні клініко-лабораторних ознак за критеріями Амсея (1983 р.):

- 1) гомогенні виділення з піхви за відсутності ознак запалення;
- 2) наявність «ключових» клітин при мікроскопії нативних мазків;
- 3) рН вагінального вмісту більше 4,5;
- 4) позитивний аміний тест (поява «рибного» запаху при змішуванні рівних пропорцій калію гідрооксиду і вагінальних виділень).

Лабораторні критерії діагностики БВ (Nugent's Diagnostic Criteria for BV)

Бали	A	Lactobacilli	B	Gardnerella	C	Mobiluncus
0	Більше 30 морфотипів		Немає морфотипу		Немає морфотипу	
1	5–30 морфотипів		1 морфотип		1 морфотип	
2	1–4 морфотипу		1–4 морфотипу		1–4 морфотипу	
3	1 морфотип		5–30 морфотипів		5–30 морфотипів	
4	Немає морфотипу		Більше 30 морфотипів		Більше 30 морфотипів	

Таблиця 2

Ступені заселеності лактобацилами піхви (С.А. Spiegel, 1993; G.G. Donders, 2000)

Ступінь	Морфологічна картина
I	Переважають лактобацилярні морфотипи, з невеликою кількістю коків.
IIA	Лактобацилярні морфотипи і значна кількість кокової флори, але кількість лактобацил перевищує кількість коків.
IIB	Лактобацилярні морфотипи і значна кількість кокової флори, але кількість коків перевищує кількість лактобацил.
III	Наявність кокоподібної флори і відсутність лактобацил.

Таблиця 3

Маркери бактеріального вагінозу

Маркери	Діагностика
Низькоспецифічні: <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Mobiluncus sp.</i> <i>Leptotrichia sp.</i> <i>Megasphaera sp.</i>	Визначають у здорових жінок і у хворих з БВ. Методи діагностики: мікроскопія, ПЛР, культуральний метод
Високоспецифічні: <i>Atopobium vaginae</i> Вагіноз-асоційовані бактерії <i>Clostridium phylum</i> (<i>mucinase, sialidase</i>)	Визначають лише у жінок з бактеріальним вагінозом. Методи діагностики: ПЛР, ІФА (для ферментів)

Наявність трьох критеріїв Амселя з чотирьох свідчить про дисбіоз піхви [18]. Оскільки чутливість даного методу невисока у випадку безсимптомного перебігу БВ, діагностичну панель слід розширити бальною системою Нугента (1991р.), а також визначити лактобацилярний ступінь.

Оцінювання вагінальних мазків за шкалою Нугента проводять шляхом підрахунку кількості виявлених морфотипів – сума балів А+В+С (табл. 1):

- а) 0–3 бали – нормальна мікрофлора;
- б) 4–6 балів – проміжна мікрофлора;
- в) 7–10 балів – бактеріальний вагіноз.

Для БВ характерні ІІВ та ІІІ лактобацилярні ступені (табл. 2). При проведенні диференціальної діагностики між БВ та аеробним вагінітом, для якого теж характерно відсутність лактофлори та підвищення вагінального рН, слід пам'ятати про дві групи маркерів дисбіозу піхви (табл. 3).

Сьогодні значну увагу приділяють специфічним ферментам деяких транзитних мікроорганізмів. Мова йде про муциназу та сіалідазу.

Порушення збалансованості екосистеми піхви призводить до втрати вроджених механізмів захисту не лише до інфекції, але і до розвитку неопластичних процесів репродуктивної системи [19].

Оригінальні дослідження останніх років встановили роль порушення біоценозу піхви у розвитку як акушерської, так і гінекологічної патології. На фоні БВ підвищується частота мимовільних викиднів, передчасних пологів, передчасного розриву плодових оболонок, хоріонамніоніту, внутрішньоутробного інфікування плода.

Сьогодні існує теорія, що зміна нормоценозу піхви на вагіноз може бути тригером канцерогенезу шийки матки, оскільки втрата лактофлори призводить до тривалішої персистенції ВПЛ-інфекції, зниження швидкості елімінації останньої навіть на фоні лікування та втрати вродженої та адаптивної імунної відповіді. Це зумовлює підвищення чутливості до ППСШ, зокрема ВПЛ [20, 21, 22].

У літературі трапляються дані про патологічні зміни цервіковагінального слизу на фоні БВ, що супроводжується зміною транскрипційного профілю деяких імунологічних маркерів: достовірно збільшується рівень експресії мРНК генів інтерлейкінів (ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10), інгібуючого фактора лейкоцитів та знижується рівень ІЛ-12, ІЛ-18. Результати протеомних досліджень при БВ підтвердили дефіцит антимікробної активності у зв'язку із низьким рівнем експресії

деяких антимікробних пептидів (лізоциму, дефензину, лактоферину).

У дослідженнях *in vitro* (Reid G., Anukam K., James V.I. et al., 2005) було встановлено, що *L. rhamnosus* GR-1 здатний руйнувати біоплівки урогенітальних збудників патогенних препаратів, а також що субстанція, яка продукується *Lactobacillus reuteri* RC-14, забезпечує її ріст та адгезивні властивості. Yang et al. (2014) продемонстрували роль бактеріоцину, що продукує *Lactobacillus rhamnosus* GR-1, у пригніченні LPS та зменшенні запалення і профілактиці передчасних пологів в експерименті [23].

При виборі пробіотику на етапі відновлення нормоценозу піхви слід урахувувати наступне:

- наявність у препараті видів лактобактерій, які зазвичай колонізують піхву;
- випробування *in vitro* бажаних характеристик штаму лактобактерій (тропність до вагінального епітелію, регулятора рН, вироблення перекису водню та бактеріоцинів);
- обов'язкова сертифікація (оцінювання безпеки, клінічні випробування фази 1 (плотні);
- клінічні випробування фази 2 (ДВРС);
- стабільність препарату.

Зазначеним вище вимогам відповідає лікарський препарат Феміваг, який має наступні діючі речовини: штами живих молочнокислих бактерій *Lactobacillus gasseri* (*L. gasseri*), *Lactobacillus rhamnosus* (*L. rhamnosus*) [24, 25].

Одна вагінальна капсула препарату містить не менше 10^3 КУО *L. Gasseri* і не менше 10^3 КУО *L. rhamnosus* та допоміжні речовини: лактит моногідрат (Е 966), крохмаль кукурудзяний, ксантанова камедь, глюкоза безводна, магнію стеарат, титану діоксид (Е 171), желатин.

Штами живих молочнокислих бактерій *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus rhamnosus* внаслідок ферментативного вироблення молочної кислоти підтримують низькі значення рН вагінального середовища і таким чином пригнічують колонізацію та ріст патогенних мікроорганізмів [26, 27]. Завдяки своїм вираженим адгезивним властивостям щодо багаточарового

плоского епітелію та здатності виробляти перекис водню і бактеріоцини, вони успішно протидіють інвазії ІПСШ.

ВИСНОВКИ

Отже, відновлення мікробіоценозу піхви має важливе значення у програмі збереження репродуктивного здоров'я жінок, зокрема у профілактиці патології шийки матки, і повинно проводитися із врахуванням індивідуальних особливостей організму. А своєчасна профілактика бактеріального вагінозу та відновлення нормоценозу піхви дозволять покращити результати лікування патології шийки матки.

Відомості про авторів

Маланчук Лариса Михайлівна – Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, 46000, м. Тернопіль, вул. Майдан Воли, 1. *E-mail: malanchuk@tdmu.edu.ua*
<http://orcid.org/0000-0003-0207-3281>

Піцик Інна Борисівна – Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, 46000, м. Тернопіль, вул. Майдан Воли, 1

Маланчук Артем Сергійович – Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, 46000, м. Тернопіль, вул. Майдан Воли, 1

Мартинюк Вікторія Миколаївна – Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, 46000, м. Тернопіль, вул. Майдан Воли, 1. *E-mail: martynjukvm@tdmu.edu.ua*
<http://orcid.org/0000-0002-1108-134X>

Маланчук Сергій Любомирович – Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, 46000, м. Тернопіль, вул. Майдан Воли, 1

Information about the authors

Malanchuk Larysa Myhailivna – Ternopil national medical University named Ivan Iakovych Gorbachevskiy, 46000, Ternopil, 1 Maidan Voli Str. *E-mail: malanchuk@tdmu.edu.ua*
<http://orcid.org/0000-0003-0207-3281>

Pitsyk Inna Borysivna – Ternopil national medical University named Ivan Iakovych Gorbachevskiy, 46000, Ternopil, 1 Maidan Voli Str

Malanchuk Artem Sergiiovich – Ternopil national medical University named Ivan Iakovych Gorbachevskiy, 46000, Ternopil, 1 Maidan Voli Str

Martyniuk Viktoriia Mykolaivna – Ternopil national medical University named Ivan Iakovych Gorbachevskiy, 46000, Ternopil, 1 Maidan Voli Str. *E-mail: martynjukvm@tdmu.edu.ua*
<http://orcid.org/0000-0002-1108-134X>

Malanchuk Sergiy Liubomyrovych – Ternopil national medical University named Ivan Iakovych Gorbachevskiy, 46000, Ternopil, 1 Maidan Voli Str

Сведения об авторах

Маланчук Лариса Михайловна – Тернопольский национальный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского, 46000, г. Тернополь, ул. Майдан Воли, 1. *E-mail: malanchuk@tdmu.edu.ua*
<http://orcid.org/0000-0003-0207-3281>

Піцик Інна Борисівна – Тернопольский национальный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского, 46000, г. Тернополь, ул. Майдан Воли, 1

Маланчук Артем Сергеевич – Тернопольский национальный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского, 46000, г. Тернополь, ул. Майдан Воли, 1

Мартинюк Виктория Николаевна – Тернопольский национальный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского, 46000, г. Тернополь, ул. Майдан Воли, 1. *E-mail: martynjukvm@tdmu.edu.ua*
<http://orcid.org/0000-0002-1108-134X>

Маланчук Сергей Любомирович – Тернопольский национальный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского, 46000, г. Тернополь, ул. Майдан Воли, 1

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Байрамова Г.Р., Баранов И.И., Ежова Л.С., Трофимов Д.Ю., Припутневич Т.В., Амирханян А.С., Старинская А.М. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки: возможности ранней диагностики и тактики ведения пациенток // Доктор.Ру. – 2019. – № 11 (166). – С. 61–67.
- Fokom Domgue J, Messick C, Milbourne A, Guo M, Salcedo MP, Dahlstrom KR, Chiao EY, Deshmukh AA, Sturgis EM, Schmeler KM. Prevalence of high-grade anal dysplasia among women with high-grade lower genital tract dysplasia or cancer: Results of a pilot study. *Gynecol Oncol.* 2019 May;153(2):266-270.
- Берлев И.В., Бахидзе Е.В., Архангельская П.А. Значение оценки нарушений биоценоза влагалища в аспекте диагностики и лечения преинвазивных неоплазий шейки матки // Ж. акуш.и жен. болезн. – 2015. – № 5.
- Вдовиченко Ю.П. Бактеріальний вагіноз – монотерапія комбінованими препаратами / Ю.П. Вдовиченко, О.М. Голчук // Здоровье женщины. – 2016. – № 1. – С. 132–136.
- Дюдюна А.Д., Кружнова О.В. Комплексне лікування хворих на бактеріальний вагіноз з урахуванням мікробіотичних та імунних порушень / А.Д. Кружнова, О.В. Дюдюна, В.В. Гладишев // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2013. – № 1–4. – С. 21–29.
- Жорж О.Н., Мирзабалаева А.К. Цитоморфологическая характеристика эпителия шейки матки при хроническом рецидивирующем кандидозе гениталий и бактериальном вагинозе // Проблемы медицинской

- микологии. – 2009. – № 2.
7. Менухова Ю.Н. Бактериальный вагиноз: этиопатогенез, клинико-лабораторные особенности // Ж. акуш. и жен. болезн. – 2013. – № 4.
8. Нагорна В.Ф. Бактериальный вагиноз: інтерпретація даних клінічних та параклінічних досліджень / В.Ф. Нагорна, Т.Я. Москаленко, А.А. Гриценко, Г.С. Манасова, В.В. Шухтін, І.М. Шухтіна // Врачебное дело. – 2016. – № 7–8. – С. 96–99.
9. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В. Бактериальный вагиноз, сочетанный с цервицитом: эффективность лечения // Доктор. Ру. – 2018. – № 6 (150). – С. 30–33.
10. Саврун С.С. Морфологічні та імуногістохімічні маркери плоскоклітинних дисплазій шийки матки / С.С. Саврун, Т.Д. Задорожна // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2012. – № 2. – С. 137–139.
11. Grema BA, Aliyu I, Michael GC, Mafala MB. Diagnosing Premalignant Lesions of Uterine Cervix in A ResourceConstraint Setting: A Narrative Review. West Afr J Med. 2019. Jan-Apr;36(1):48-53.
12. Селихова М.С., Смольянинов А.А. Новые возможности в лечении вагинальных инфекций // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение. – 2019. – № 1 (23).
13. Рачковская В.В., Горбунов А.П., Пашов Л.В., Волкова Л.В. Применение масс-спектрометрии при диагностике патологии шейки матки (обзор литературы) // Сибирское медицинское обозрение. – 2020. – № 3 (123). – С. 30–37.
14. Чилова Р.А., Проклова Г.Ф., Гончаренко Н.В. Проблемы дифференциальной диагностики и лечения бактериального вагиноза // РМЖ. Мать и дитя. – 2020. – № 1. – С. 77–82, 124–127.
15. Амиодрова И.П., Посисеева Л.В. Рецидивирующая дисплазия шейки матки – факторы риска и возможности их коррекции. Перспективы этапной терапии // Research'n Practical Medicine Journal. – 2016. – Спецвыпуск.
16. Анализ результатов кольпоскопии в диагностике неоплазий шейки матки / Лабзина М.В., Лабзина Л.Я., Нечайкин А.С. и др. // Бюллетень науки и практики. – 2020. – № 2. – С. 103–105.
17. Gomes de Oliveira G, Eleutério RMN, Silveira Gonçalves AK, Giraldo PC, Eleutério J Jr. Atypical Squamous Cells in Liquid-Based Cervical Cytology: Microbiology, Inflammatory Infiltrate, and Human Papillomavirus-DNA Testing. Acta Cytol. 2018;62(1):28-33.
18. Белокрыницкая Т.Е., Пономарева Ю.Н., Бунина Е.Н. Клинико-эпидемиологические аспекты заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусами папиллом // Дальневосточный медицинский журнал. – 2005. – № 1. – С. 88–92.
19. Блесманович А.Е., Петров Ю.А., Алехина А.Г. Факторы риска и превентивная диагностика рака шейки матки // Здоровье и образование в XXI веке. – 2019. – № 1. – С. 23–29.
20. Венедиктова М.Г., Саранцев А.Н., Морозова К.В., Оруджова К.Ф. Современный взгляд на комплексную терапию дисплазии шейки матки в условиях инфицирования вирусом папилломы человека // РМЖ. Мать и дитя. – 2019. – № 3. – С. 46–51.
21. Гнатко О.П. Діагностичне значення маркерів проліферації у визначенні ступеня важкості передракових станів шийки матки / О.П. Гнатко, Н.Г. Скурятіна, Т.А. Бережна // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2018. – № 1. – С. 56–61.
22. Джалалова П.М., Томилова И.К., Алексахина Е.Л., Лапочкина Н.П. Роль локального оксидативного стресса в патогенезе интраэпителиальной дисплазии и рака шейки матки // Research'n Practical Medicine Journal. – 2016.
23. Каштальян Н.М. Абляційне лікування ендометріозу та доброякісної патології шийки матки на тлі слабкої дисплазії / Н.М. Каштальян // Одеський медичний журнал. – 2018. – № 2. – С. 63–67.
24. Cooper DB, McCathran CE. Cervical Dysplasia. 2021atPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.
25. Кіндратів Е.О. Математичне моделювання прогнозування процесу прогресування дисплазії шийки матки, що асоційована з папіломавірусною інфекцією у жінок, хворих на безпліддя / Е.О. Кіндратів // Morphologia. – 2018. – Т. 12, № 4. – С. 41–47.
26. Шефер В.В., Крутова В.А., Чуприненко Л.М., Соболев Т.В., Подмогильный Н.Н. Особенности течения и тактики ведения пациенток с диспластическими состояниями шейки матки на фоне нарушения микробиоценоза влагалища // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – № 2. – С. 105–109.
27. Brusselaers N, Shrestha S, van de Wijgert J, Verstraelen H. Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2019 Jul;221(1):9-18.e8.

Статья поступила в редакцию 09.12.2020