

## Влияние интравагинальной пробиотической терапии на течение папилломавирусной инфекции

Олейник В.В.<sup>1</sup>, Кремлева Е.А.<sup>1,2</sup>, Сгибнев А.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Оренбургский государственный медицинский университет (ОрГМУ)  
Россия, 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6

<sup>2</sup> Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза (ИКВС), Уральское отделение Российской академии наук (УрО РАН)  
Россия, 460000, г. Оренбург, ул. Пионерская, 11

### РЕЗЮМЕ

**Цель** – оценить влияние интравагинальной пробиотической терапии на течение папилломавирусной инфекции.

**Материалы и методы.** Исходы папилломавирусной инфекции оценивали у 29 пациенток с нормоценозом и 146 – с дефицитом нормофлоры, из них 117 женщин дополнительно интравагинально получали пробиотик. В пробах, полученных до и после терапии, изучали соотношение живых, апоптотических и некротических вагинальных эпителиоцитов после предварительной стимуляции апоптоза пероксидом водорода.

**Результаты.** Пробиотики снижают количество выживших инфицированных клеток и смещают баланс форм клеточной гибели в сторону апоптоза. Применение пробиотика у пациенток с дефицитом лактофлоры увеличило частоту элиминации вируса папилломы в 2,5 раза и повысило эффективность терапии в 1,5–4 раза в зависимости от вирусной нагрузки. Пробиотическая терапия у пациенток с дефицитом лактобацилл приблизила структуру исходов папилломавирусной инфекции к таковой группы пациенток с нормоценозом.

**Заключение.** Интравагинальная пробиотическая терапия улучшает исходы папилломавирусной инфекции у пациенток с дефицитом лактофлоры за счет снижения количества выживших инфицированных клеток и смещения структуры клеточной смерти в сторону апоптоза.

**Ключевые слова:** *Lactobacillus casei subsp. rhamnosus LCR35*, апоптоз, вирус папилломы человека, влагалище, лактобациллы, пробиотик, эпителиальные клетки.

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

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Соответствие принципам этики.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ОрГМУ (протокол № 149 от 05.10.2016).

**Для цитирования:** Олейник В.В., Кремлева Е.А., Сгибнев А.В. Влияние интравагинальной пробиотической терапии на течение папилломавирусной инфекции. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (4): 11–17. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-11-17>.

## The effect of vaginal probiotic therapy on the outcome of papillomavirus infection

Oleynik V.V.<sup>1</sup>, Kremleva E.A.<sup>1,2</sup>, Sgibnev A.V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Orenburg State Medical University  
6, Sovetskaya Str., Orenburg, 460000, Russian Federation

<sup>2</sup> Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences  
11, Pionerskaya Str., Orenburg, 460000, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim.** To study the effect of vaginal probiotic therapy on the outcome of human papillomavirus (HPV) infection.

**Materials and methods.** The study included HPV-infected patients: 29 patients with normal vaginal flora and 146 patients with a deficiency of vaginal lactobacilli, of which 117 patients received vaginal probiotic therapy. In samples obtained before and after the therapy, the effect of the probiotic on the change in the ratio of living, apoptotic, and necrotic vaginal epithelial cells after preliminary exposure to oxidative stress was studied.

**Results.** It was found that probiotics reduce the number of infected epithelial cells that survived the oxidative damage and shift the balance of cell death forms towards apoptosis. Vaginal probiotic therapy in patients with a deficiency of lactobacilli increased the frequency of HPV elimination by 2.5 times and reduced the likelihood of treatment failure from 1.5 to 4 times, depending on the viral load. The probiotic therapy made the structure of HPV outcomes in Lactobacillus-deficient patients similar to that in patients with normal vaginal flora.

**Conclusion.** Vaginal probiotic therapy improves outcomes of HPV infection in patients with a deficiency of lactobacilli by reducing the number of survived infected cells and shifting the cell death pattern towards apoptosis.

**Key words:** apoptosis, epithelial cells, human papillomavirus, lactobacilli, *Lactobacillus casei* subsp. *rhamnosus* LCR35, probiotics, vagina.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The authors state that they received no funding for the study.

**Conformity with the principles of ethics.** All patients included in the research signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the Human Research Ethics Committee at Orenburg State Medical University (Protocol No. 149 of 05.10.2016).

**For citation:** Oleynik V.V., Kremleva E.A., Sgibnev A.V. The effect of vaginal probiotic therapy on the outcome of papillomavirus infection. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (4): 11–17. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-11-17>.

## ВВЕДЕНИЕ

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является наиболее распространенным инфекционным агентом, передаваемым половым путем, и играет решающую роль в развитии рака женских половых органов [1]. Известно, что только в 10% случаев вирус папилломы персистирует и может вызывать ВПЧ-ассоциированные заболевания женских половых органов, вплоть до рака [2]. До конца непонятно, почему у одних пациентов ВПЧ элиминируется, а у других – персистирует. Одной из возможных причин этого являются индивидуальные различия в состоянии мукозального иммунитета [2, 3], другой –

особенности состояния микробиоценоза половых органов.

Известно, что на восприимчивость к инфицированию ВПЧ и на его элиминацию могут влиять некоторые инфекции, передаваемые половым путем, и бактериальный вагиноз, которые, нарушая микробиологический баланс влагалища, создают подходящую среду для экспансии вируса [4–6] и развития ВПЧ-ассоциированных предраковых заболеваний и рака [7]. Основным проявлением дисбаланса является дефицит нормальной микрофлоры влагалища – лактобацилл, которые за счет продукции антимикробных соединений и модуляции состояния мукозального иммунитета обеспечивают защиту женско-

го репродуктивного тракта от многих патогенов, в том числе и вирусов [2, 5].

В связи с этим широко обсуждается концепция модификации бактериальных сообществ влагалища с использованием пре- и пробиотиков как возможная перспектива управления ВПЧ-инфекцией [8]. Примеры использования пробиотиков с аналогичной целью уже имеются. В частности, их применение позволяет предотвратить рецидивы вагинального кандидоза и бактериального вагиноза и повысить эффективность элиминации *Trichomonas vaginalis*, однако данные об использовании пробиотиков для управления ВПЧ-инфекцией противоречивы.

Цель – оценить влияние интравагинальной пробиотической терапии на течение ВПЧ-инфекции. Для достижения этой цели мы изучили влияние интравагинального применения пробиотика на выживаемость и структуру клеточной смерти первичных культур вагинальных эпителиоцитов и исходы ВПЧ-инфекции.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации, одобрено локальным этическим комитетом ОрГМУ Минздрава России (протокол № 149 от 05.10.2016). В исследовании приняли участие 175 пациенток, инфицированных ВПЧ и соответствующих критериям включения и исключения. Критерии включения: инфицирование ВПЧ высокоонкогенного риска, возраст 18–40 лет, наличие письменного добровольного информированного согласия на проведение исследования и прием фармацевтических препаратов. Критерии исключения: курение; иммунодефицитные состояния; соматические заболевания в стадии суб- и декомпенсации; нарушения менструальной функции; беременность и лактация; гормональная контрацепция; индивидуальная непереносимость препаратов, используемых в исследовании; терапия antimicrobными или иммуномодулирующими препаратами в течение месяца, предшествующего исследованию; необходимость проведения деструктивных методов лечения патологии шейки матки.

Все пациентки получали терапию препаратом «Аллокин-Альфа» (ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России) по схеме – 1 мг подкожно, через 1 сут, на курс – 6 инъекций, согласно инструкции к препарату. Помимо этого, пациентки, имеющие дефицит лактофлоры, получали интравагинальную пробиотическую терапию препаратом «Лактожиналь» (Laboratoires LYOCENTRE, SAS, Франция), содержащим *Lactobacillus casei subsp. rhamnosus* LCR35

в течение 21 сут по следующей схеме: по 1 капсуле 2 раза/сут – 7 сут, затем по 1 капсуле 1 раз/сут – 14 сут. Контрольную группу составили 29 пациенток с дефицитом лактофлоры, которые отказались от получения интравагинальной пробиотической терапии и получали только иммуномодулирующую. Согласно уровню исходной вирусной нагрузки, пациентки были разделены на три группы: 1) ВПЧ  $\leq 10^3$  клеток; 2) ВПЧ  $10^{4-5}$  клеток; 3) ВПЧ  $>10^5$  клеток, в которых дополнительно выделялись подгруппы в соответствии с состоянием микробиоценоза влагалища: 1) нормальная микрофлора; 2) дефицит лактофлоры.

Всем пациенткам до лечения проводили гинекологический осмотр, цитологическое, кольпоскопическое исследование, определение вирусной нагрузки ВПЧ, исследование микробиоценоза влагалища и оценивали соотношение живых и погибших апоптотическим и неапоптотическим путем вагинальных эпителиоцитов. Через 1 мес после начала лечения изучали состояние нормальной микрофлоры и вагинальных эпителиоцитов. Спустя 6 мес после лечения проводили гинекологический осмотр, цитологическое, кольпоскопическое исследование и определяли вирусную нагрузку ВПЧ. Все исследования проводили на 7–8-е сут менструального цикла. Течение ВПЧ-инфекции оценивали по изменению вирусной нагрузки, цитологической и кольпоскопической картины.

Наличие и количество ВПЧ определяли с помощью набора реагентов для полимеразной цепной реакции (ПЦР) real time производства ООО «Литех» (Россия) на оборудовании MiniOpticon (Bio-Rad, США). Оценку состояния нормальной микрофлоры проводили по микроскопическим критериям Nugent, Hay-Ison и численности бактерий рода *Lactobacillus*, определяемой путем высева на агар MRS с последующим культивированием в атмосфере с 5%-м содержанием  $\text{CO}_2$  в течение 48 ч. Принадлежность микроорганизмов к роду *Lactobacillus* подтверждали методом ПЦР real time с использованием родоспецифичных праймеров [9].

Первичную культуру многослойного плоского эпителия влагалища получали методом соскоба с влагалищной порции шейки матки после удаления слущившихся клеток стерильным физиологическим раствором. Культуры транспортировали в термоконтейнерах в 1 мл сбалансированного солевого раствора Хенкса. Для устранения сопутствующей микрофлоры эпителиальные клетки однократно отмывали десятикратным объемом забуференного солевого раствора.

Состояние эпителиоцитов оценивали после предварительной стимуляции апоптоза, трехкратным

воздействием  $H_2O_2$  (50 мкМ) с интервалом 1 ч [10]. Соотношение апоптотических, живых и некротических клеток оценивали методом флуоресцентной микроскопии с использованием набора, содержащего аннексина V-флуоресцеин в сочетании с йодида пропидием (BioVision, США) согласно инструкции производителя.

Данные представлены в виде абсолютной и относительной (абс. (%)) частоты встречаемости (исходы инфекции) и среднего значения и стандартного отклонения (состояние эпителиоцитов). Для статистического анализа и проверки нормального распределения использовалось программное обеспечение GraphPad Prism 6.0. Нормальность распределения данных проверялась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Для оценки достоверности различий между

частотами различных исходов использовался точный критерий Фишера, для соотношения апоптотических, живых и некротических клеток – критерий Манна – Уитни. Порог статистической значимости был установлен как двустороннее значение  $p = 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам определения вирусной нагрузки и состояния микрофлоры влагалища пациентки были распределены следующим образом: 29 пациенток с нормальным количеством лактобацилл и 29 с дефицитом лактофлоры, отказавшихся от пробиотиков и принимавших иммуномодулирующие препараты, а также 117 пациенток с дефицитом нормофлоры, получавших как иммуномодулирующую, так и пробиотическую терапию (таблица).

Таблица

Характеристика пациенток по вирусной нагрузке ВПЧ в зависимости от состояния нормальной микрофлоры и получаемой терапии, абс. (%)				
Группа по вирусной нагрузке, копий ДНК/ $10^5$ клеток	Подгруппа по состоянию микрофлоры			Всего
	дефицит лактофлоры		нормальная микрофлора	
	не получавшие пробиотик	получавшие пробиотик		
$\leq 10^3$	47			13 (21,67%)
	9 (15,00%)	38 (63,33%)		
$10^{4-5}$	52			9 (14,75%)
	11 (18,03%)	41 (67,21%)		
$>10^5$	47			38 (70,37%)
	9 (16,67%)			

Достоверных различий между основными демографическими и антропометрическими показателями пациенток разных групп не обнаружено. К моменту завершения исследования из него выбыло шесть женщин: четыре – по причине неявки на заключительное контрольное обследование и две (ВПЧ  $> 10^5$ ) – ввиду возникновения показаний к деструктивным методам терапии. В связи с этим данные по структуре исходов ВПЧ-инфекции будут приведены для 141 пациентки основной группы и 28 – контрольной.

### *Влияние пробиотической терапии на выживаемость и структуру клеточной смерти вагинальных эпителиоцитов*

В пробах пациенток с дефицитом нормофлоры, получавших пробиотическую терапию, доля живых инфицированных клеток практически не менялась, одновременно с этим происходило увеличение доли апоптотических и уменьшение – некротических форм клеточной смерти (рис. 1). Эти процессы были более выражены у пациенток с высокой вирусной нагрузкой.

В пробах, полученных от женщин с дефицитом нормофлоры, отказавшихся от пробиотической те-

рапии, за исключением тех, кто имел высокую вирусную нагрузку, мы наблюдали увеличение выживаемости инфицированных клеток. Снижение количества погибших клеток происходило за счет уменьшения некротических форм клеточной смерти, при этом доля апоптотических форм увеличивалась (см. рис. 1). В группе пациенток с высокой вирусной нагрузкой изменения были минимальными и не имели статистической значимости.

Таким образом, включение пробиотиков в комплексную терапию ВПЧ-инфекции препятствовало увеличению доли выживших инфицированных клеток и смещало баланс форм клеточной гибели в сторону апоптоза.

### *Влияние интравагинальной пробиотической терапии на исходы ВПЧ-инфекции*

Результаты заключительного обследования (через 6 мес от начала наблюдения) показали, что состояние нормальной микрофлоры влагалища влияет на исходы ВПЧ-инфекции. Так, частота полной элиминации вируса у пациенток с нормоценозом была в 2–2,5 раза выше, чем у пациенток с дефицитом лактобацилл, не получавших пробиотическую терапию (рис. 2).

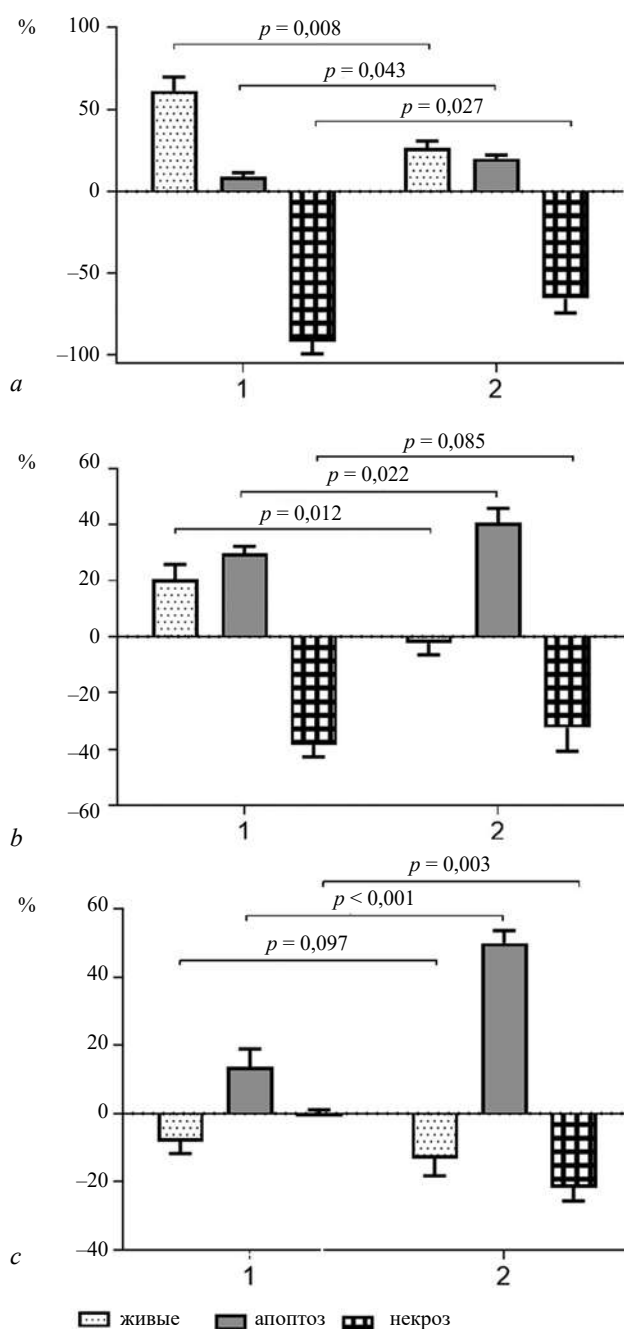


Рис. 1. Изменение соотношения живых и погибших апоптотическим и неапоптотическим путем вагинальных эпителиоцитов под влиянием терапии: ось Y – относительно исходного уровня (до терапии), %; ось X – без пробиотика (1), с пробиотиком (2). Исходная вирусная нагрузка, копий ДНК/10<sup>5</sup> клеток: ≤10<sup>3</sup> (a), 10<sup>4-5</sup> (b), >10<sup>5</sup> (c)

Применение интравагинальной пробиотической терапии у пациенток с дефицитом лактофлоры позволило повысить частоту элиминации ВПЧ в среднем в 2,5 раза и снизить вероятность неэффективной терапии в 1,5–4 раза в зависимости от вирусной нагрузки (см. рис. 2). Структура исходов ВПЧ-инфекции у

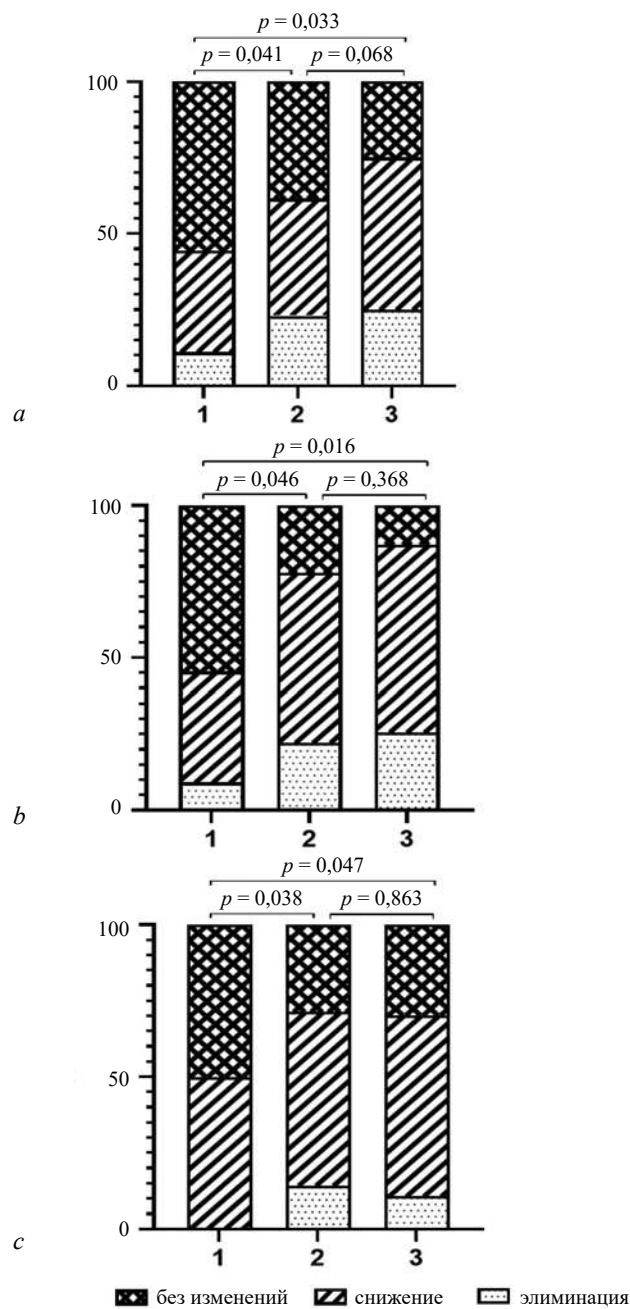


Рис. 2. Структура исходов ВПЧ-инфекции: ось Y – доля исходов, %; ось X – состояние нормальной микрофлоры и тип терапии: дефицит лактобацилл, без пробиотика (1), нормальная микрофлора, без пробиотика (2), дефицит лактобацилл, с пробиотиком (3). Исходная вирусная нагрузка, копий ДНК/10<sup>5</sup> клеток: ≤10<sup>3</sup> (a), 10<sup>4-5</sup> (b), >10<sup>5</sup> (c)

пациенток с дефицитом лактофлоры, при условии применения интравагинальной пробиотической терапии, приближалась к таковой группы пациенток с нормоценозом, а по ряду показателей даже превосходила их. Таким образом, включение интравагинальной пробиотической терапии в комплекс

лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний улучшает их исходы.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, применение пробиотиков у ВПЧ-инфицированных пациенток с дефицитом лактофлоры повышает вероятность элиминации вируса. Этот эффект может иметь в основе несколько механизмов. Во-первых, известно стимулирующее влияние пробиотиков на синтез факторов естественной резистентности хозяина [11] и повышение их биологической активности [12]. Во-вторых, метаболиты пробиотических штаммов обладают прямым противовирусным эффектом [13]. В-третьих, лактобациллы способны избирательно подавлять опухолевые эпителиальные клетки за счет усиления апоптоза, не влияя на нормальные эпителиоциты [14].

В нашем исследовании показано, что под влиянием пробиотика также снижается доля выживших инфицированных клеток за счет усиления апоптоза, а доля других форм клеточной смерти уменьшается. При этом смещение баланса форм клеточной гибели в сторону апоптоза было наиболее выражено в пробах от пациенток с высокой вирусной нагрузкой. По-видимому, смещение структуры клеточной смерти от некроза к апоптозу также важно для элиминации вируса, так как некроз, в отличие от апоптоза, сопровождается выбросом медиаторов воспаления [15], и это создает неблагоприятную среду для развития лактобацилл [16] и индуцирует канцерогенез [17].

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что эффект применения пробиотического препарата, содержащего штамм *LCR35*, в отношении элиминации ВПЧ подобен эффекту нормоценоза и даже несколько превосходит его. Возможно, это связано с более высокой концентрацией лактобацилл, которая создается при вагинальном применении препарата или с индивидуальными особенностями пробиотического штамма. В пользу первого предположения свидетельствуют данные об отсутствии влияния на исходы ВПЧ пероральных пробиотиков [18], способ применения которых не позволяет создать необходимый уровень лактобацилл во влагалище. В пользу второго предположения свидетельствуют данные о способности пробиотического штамма *LCR35* потенцировать действие антимикробных препаратов и значительно повышать вероятность элиминации патогенов [19]. Кроме этого, возможно прямое действие метаболитов пробиотического штамма на репродукцию вируса папилломы за счет активной продукции поверхностно-активных веществ и лактата [11, 20].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, интравагинальная пробиотическая терапия улучшает исходы ВПЧ-инфекции благодаря снижению количества выживших инфицированных клеток и смещению структуры клеточной смерти в сторону апоптоза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Drolet M., Bénard É., Boily M.C., Ali H., Baandrup L., Bauer H., Beddows S., Brisson J., Brotherton J.M.L., Cummings T., Donovan B., Fairley C.K., Flagg E.W., Johnson A.M., Kahn J.A., Kavanagh K., Kjaer S.K., Kliewer E.V., Lemieux-Mellouki P., Markowitz L., Mboup A., Mesher D., Niccolai L., Oliphant J., Pollock K.J., Soldan K., Sonnenberg P., Tanton C., Brisson M. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2015; 15 (5): 565–580. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)71073-4.
2. Murall C.L., Rahmoun M., Selinger C., Baldellou M., Berna, C., Bonneau M., Bernat C., Bonneau M., Boué V., Buisson M., Christophe G., D'Auria G., Taroni F.D., Foulongne V., Froissart R., Graf C., Grasset S., Groc S., Hirtz C., Jaussent A., Lajoie J., Lorcy F., Picot E., Picot M.-C., Ravel J., Reynes J., Rousset T., Seddiki A., Teirlinck M., Tribout V., Tuailon E., Waterboer T., Jacobs N., Bravo I.G., Segondy M., Boule N., Alizon S. Natural history, dynamics, and ecology of human papillomaviruses in genital infections of young women: protocol of the PAPCLEAR cohort study. *BMJ Open*. 2019; 9 (6): e025129. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-025129.
3. Huh W.K. Human papillomavirus infection: a concise review of natural history. *Obstetrics & Gynecology*. 2009; 114 (1): 139–143. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181ab6878.
4. Da Silva C.S., Adad S.J., de Souza M.A.H., Barcelos A.C.M., Terra A.P.S., Murta E.F.C. Increased frequency of bacterial vaginosis and *Chlamydia trachomatis* in pregnant women with human papillomavirus infection. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2004; 58 (4): 189–193. DOI: 10.1159/000079822.
5. Kero K., Rautava J., Syrjänen K., Grenman S., Syrjänen S. Association of asymptomatic bacterial vaginosis with persistence of female genital human papillomavirus infection. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2017; 36 (11): 2215–2219. DOI: 10.1007/s10096-017-3048-y.
6. Gillet E., Meys J.F., Verstraelen H., Bosire C., De Sutter P., Temmerman M., Broeck D.V. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2011; 11 (1): 10. DOI: 10.1186/1471-2334-11-10.
7. Norenhag J., Du J., Olovsson M., Verstraelen H., Engstrand L., Brusselaers N. The vaginal microbiota, human papillomavirus and cervical dysplasia: a systematic review and network meta-analysis. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2019. DOI: 10.1111/1471-0528.
8. Mitra A., MacIntyre D.A., Marchesi J.R., Lee Y.S., Bennett P.R., Kyrgiou M. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome*. 2016; 4 (1): 58. DOI: 10.1186/s40168-016-0203-0.

9. Balashov S.V., Mordechai E., Adelson M.E., Sobel J.D., Gygax S.E. Multiplex quantitative polymerase chain reaction assay for the identification and quantitation of major vaginal lactobacilli. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2014; 78 (4): 321–327. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.08.004.
10. Плетюшкина О.Ю., Фетисова Е.К., Лямзаев К.Г., Иванова О.Ю., Домнина Л.В., Высоких М.Ю., Пустовидко А.В., Алексеевский А.В., Алексеевский Д.А., Васильев Ю.М., Мерфи М.П., Черняк Б.В., Скулачев В.П. Пероксид водорода, образуемый внутри митохондрий, участвует в передаче апоптозного сигнала от клетки к клетке. *Биохимия*. 2006; 71 (1): 75–84.
11. Arena M.P., Capozzi V., Russo P., Drider D., Spano G., Fiocco D. Immunobiosis and probiosis: antimicrobial activity of lactic acid bacteria with a focus on their antiviral and antifungal properties. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2018; 102 (23): 9949–9958. DOI: 10.1007/s00253-018-9403-9.
12. Сгибнев А.В., Кремлева Е.А. Модификация ферментативной и антибактериальной активности лизоцима метаболитами вагинальных лактобацилл. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2018; 4: 21–27. DOI: 10.36233/0372-9311-2018-4-21-27.
13. Cadieux P., Burton J., Gardiner G., Braunstein I., Bruce A.W., Kang C.Y., Reid G. Lactobacillus strains and vaginal ecology. *JAMA*. 2002; 287 (15): 1940–1941. DOI: 10.1001/jama.287.15.1940.
14. Motevaseli E., Shirzad M., Akrami S.M., Mousavi A.S., Mirsalehian A., Modarressi M.H. Normal and tumour cervical cells respond differently to vaginal lactobacilli, independent of pH and lactate. *J. Med. Microbiol.* 2013; 62 (7): 1065–1072. DOI: 10.1099/jmm.0.057521-0.
15. Bordignon V., Di Domenico E., Trento E., D'Agosto G., Cavallo I., Pontone M., Pimpinelli F., Mariani L., Ensoli F. How human papillomavirus replication and immune evasion strategies take advantage of the host DNA damage repair machinery. *Viruses*. 2017; 9 (12): 390. DOI: 10.3390/v9120390.
16. Kremleva E.A., Sgibnev A.V. Proinflammatory cytokines as regulators of vaginal microbiota. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016; 162 (1): 75–78. DOI: 10.1007/s10517-016-3549-1.
17. Mangino G., Chiantore M.V., Iuliano M., Fiorucci G., Romeo G. Inflammatory microenvironment and human papillomavirus-induced carcinogenesis. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2016; 30: 103–111. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2016.03.007.
18. Ou Y.C., Fu H.C., Tseng C.W., Wu C.H., Tsai C.C., 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 Womens Health*. 2019; 19 (1): 103. DOI: 10.1186/s12905-019-0798-y.
19. Сгибнев А.В., Кремлева Е.А., Щетинина Ю.С., Черкасова Ю.И. Совместное применение антимикробных и пробиотических препаратов как способ повышения эффективности терапии генитальных инфекций. *Акушерство и гинекология*. 2018; 4: 113–118. DOI: 10.18565/aig.2018.4.113-118.
20. Gao Y., Liu W., Wang W., Zhang X., Zhao X. The inhibitory effects and mechanisms of 3, 6-O-sulfated chitosan against human papillomavirus infection. *Carbohydrate Polymers*. 2018; 198: 329–338. DOI: 10.1016/j.carbpol.2018.06.096.

## Сведения об авторах

**Олейник Виктория Владимировна**, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии, ОрГМУ, г. Оренбург. ORCID 0000-0003-4774-558X.

**Кремлева Елена Александровна**, д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория по изучению механизмов формирования микробиоценозов человека, ИКВС УрО РАН; профессор, кафедра акушерства и гинекологии, ОрГМУ, г. Оренбург. ORCID 0000-0003-1916-784X.

**Сгибнев Андрей Викторович**, д-р биол. наук, доцент, зав. лабораторией по изучению механизмов формирования микробиоценозов человека, ИКВС УрО РАН; профессор, кафедра химии, ОрГМУ, г. Оренбург. ORCID 0000-0003-1866-1678.

✉ **Сгибнев Андрей Викторович**, e-mail: sgibnew72@yandex.ru

Поступила в редакцию 13.08.2020

Подписана в печать 28.12.2020