

综述

乳杆菌属与HPV感染的相关性

钟 茜, 周俊英*

(四川大学华西第二医院手术室护理单元, 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 成都 610041)

摘要: 人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染作为一种常见的性传播疾病, 不仅可能引发生殖器疣, 还与宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)以及宫颈癌等严重疾病紧密相关。随着研究的不断深入, 逐渐揭示了阴道微生物种群中的乳杆菌属、HPV与免疫系统之间的复杂而紧密的联系, 进一步强调了维持阴道环境平衡对于女性生殖道健康的重要性。同时, 越来越多的证据表明, 阴道免疫反应与宫颈细胞的致癌突变之间存在密切的联系。因此, 本文深入探讨阴道乳杆菌属在女性生殖道健康保护中扮演的角色, 从阴道菌群结构、代谢产物以及免疫因素等多个维度, 全面阐述其在调控宫颈HPV感染中的潜在应用。

关键词: 人乳头瘤病毒; 乳杆菌属; 免疫系统; 阴道微生物种群; 厌氧菌

The correlation between the *Lactobacillus* and HPV infection

ZHONG Qian, ZHOU Junying*

(Department of Operating Room Nursing, West China Second University Hospital, Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Ministry of Education, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract: Human papilloma virus (HPV) infection, a prevalent sexually transmitted disease, is not only capable of causing genital warts but is also closely associated with severe conditions such as cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and cervical cancer. As research progresses, the intricate and tight interplay among the *Lactobacillus* genus in the vaginal microbiota, HPV, and the immune system are gradually be unveiled. This further underscores the importance of maintaining vaginal environmental balance for the health of the female reproductive tract. Concurrently, a growing body of evidence suggests a close link between vaginal immune responses and carcinogenic mutations in cervical cells. Therefore, this paper delves into the role of the vaginal *Lactobacillus* genus in the protection of female reproductive health, comprehensively discussing its potential applications in controlling cervical HPV infection from multiple dimensions, including the structure of the vaginal microbiota, metabolic products, and immune factors.

Key Words: human papilloma virus; *Lactobacillus*; immune system; vaginal microbiota; anaerobic bacteria

人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)是一种具有环状双链DNA结构的病毒, 目前已经报道了多达396种不同的亚型。其中16型和18型尤为关键, 是宫颈癌的主要致病因子^[1]。据世界卫生组织

统计, HPV感染在全球范围内高度流行, 导致宫颈癌成为女性中第四大常见癌症, 2022年新增病例逾66万, 死亡近35万^[2]。超过80%的女性在其一生中至少会经历一次HPV感染。但大多数情况

收稿日期: 2024-05-17

第一作者: E-mail: 2928773505@qq.com

*通信作者: E-mail: 1762210380@qq.com

能自然缓解,不造成严重后果。然而,高危型HPV的持续感染显著增加了女性从低级别至高级别宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)乃至宫颈癌的风险^[3]。尽管HPV疫苗在年轻女性中广泛接种,但宫颈癌的全球发病率仍居高不下。当前,阴道微生物群的研究正逐步进入临床评估阶段,尤其是乳杆菌属作为生物标志物和治疗靶点的潜力备受瞩目,有助于肿瘤防治策略的改进。这些乳杆菌不仅能够调节阴道环境的pH值,使其保持在较低的酸性水平以抑制病原体生长,还能刺激免疫系统反应,帮助身体抵御感染^[4]。为更有效地预防和治疗HPV感染,深入探究阴道微生物种群的功能显得尤为重要。本文旨在深入探讨阴道微生物群,特别是乳杆菌属在HPV感染及其所致宫颈病变中的具体功能与作用机制,为制定更为有效的HPV感染及宫颈癌防治策略提供科学依据。

1 阴道乳杆菌属

阴道和宫颈外口区域环境主要由产生乳酸的细菌与宫颈阴道液共同构成,它们发挥着捕获并抵御入侵病原体的关键作用。在女性生殖器微环境中,乳杆菌属占据主导地位,它与良好的妊娠结局、预防异常阴道症状及泌尿生殖系统疾病的发生,以及降低包括HPV和人类免疫缺陷病毒在内的多种性传播感染风险密切相关^[5]。到目前为止,已发现大约25种乳酸杆菌,其中最主要的四种为卷曲乳杆菌、加氏乳杆菌、惰性乳杆菌和詹氏乳杆菌^[6]。虽然其菌群比例有地区和个体差异,但合理的菌群组成均可通过产生乳酸将环境pH值降低到4.5以下,也可通过分泌抗菌化合物和生物竞争关系排除阴道中的其他致病菌群,如加德纳菌属、阿托波氏菌属、普雷沃氏菌属、纤毛菌属、拟杆菌属、动弯杆菌属、小单孢菌属、厌氧球菌属和机会致病念珠菌^[7]。由此可见,阴道和宫颈外口区域的微生态系统是一个高度动态且功能强大的防御体系,乳杆菌属作为其核心成员,在维护女性生殖健康方面发挥着不可替代的作用。

2 乳杆菌属与HPV感染

乳杆菌属在阴道内发挥重要作用,它们通过产

生乳酸、过氧化氢和细菌素来维持阴道的pH值,并有效防止其他细菌病原体的定植^[8]。Plisko等^[9]研究显示,宫颈病变CIN1⁺的女性中,阴道pH值升高的比例高达48.2%,而未患有CIN的女性中这一比例仅为25.4%,两组之间存在显著差异($p<0.0001$)。当阴道内的微生物种群失衡,尤其是乳酸杆菌数量减少时,会导致加德纳菌、各类厌氧菌和弯曲弧菌等病原体过度繁殖,进而诱发细菌性阴道病(bacterial vaginosis, BV)。在这种情况下,厌氧菌的过度增长与HPV感染的高发生率、高患病率及高持久性紧密相关,可能进一步促进宫颈上皮内肿瘤的发展^[10]。乳酸杆菌在维持阴道微生态平衡中扮演着至关重要的角色,其潜在机制包括以下几个方面:首先,乳酸杆菌与病原体在阴道上皮存在竞争性黏附,通过产生乳酸并酸化阴道环境,有效防止病原体的生长和扩张,从而抑制其黏附和入侵^[11]。其次,乳酸杆菌能够上调紧密连接蛋白表达,这有助于抑制病原体的迁移并维护上皮完整性,保护宿主细胞免受病原体侵害^[12]。此外,乳酸杆菌产生的具有抗菌作用的细菌素和过氧化氢能够杀灭或抑制病原体的生长和繁殖^[13]。同时,乳酸杆菌还能促进被病原体感染的细胞发生自噬,有助于消除病原体,维护阴道微生物平衡^[14]。最后,乳酸杆菌通过调节局部防御机制,增强阴道微生物组对病原体的抵抗力^[15]。

Ravel等^[16]首次采用细菌16S RNA测序技术,深入解析了阴道微生物群的组成。他们基于特定乳杆菌的存在与否,将阴道微生物区系划分为五种不同的群落状态类型,即社区状态类型(community state types, CST),包括CST I、CST II、CST III、CST IV和CST V。CST分别以卷曲乳杆菌(CST I)、加氏乳杆菌(CST II)、惰性乳杆菌(CST III)和詹氏乳杆菌(CST V)为主,而CST IV则是一种特殊的群落状态,其显著特征是缺乏乳酸杆菌,同时富集了阴道加德纳菌、阿托波氏菌属和普雷沃氏菌等厌氧菌。在健康女性的阴道微生物群落中,CST I和CST V是最为常见的类型。研究表明,富含加氏乳杆菌的CST II与HPV的迅速清除率之间存在积极的关联,这意味着加氏乳杆菌可能在促进HPV自然清除方面发挥重要作用^[17]。此外,研究还揭示,生殖道中卷曲乳杆菌

的丰度也可能与HPV的清除率呈正相关^[18]。然而,并非所有的CST都有助于HPV的清除。CST III和CST IV这两种类型与菌群失调有关。CST III主要以惰性乳杆菌为主。这种乳杆菌在抑制病原体定植方面相对较弱,并且无法产生过氧化氢。惰性乳杆菌通常在HPV感染和CIN的情况下占据主导地位^[19]。此外,惰性乳杆菌具备产生溶血素的能力,这是一种依赖胆固醇的细胞毒素,能够在阴道上皮中造成孔洞形成,从而为病原体提供进入的通道^[20]。CST IV又称乳杆菌属耗竭型,Musa等^[21]进行的一项纵向研究揭示,阴道微生物群多样性较高的女性以及CST IV群落状态的女性更易于发生持续的HPV感染,并且HPV基因分型长期呈现阳性状态。在Mitra等^[22]的研究中,低度鳞状上皮内病变的患者群体中,CST IV的比例比健康或轻度病变状态几乎翻了一番;而当病变进展至高度鳞状上皮内病变时,这一比例更是达到了原先的三倍之多;在浸润性癌的患者中,CST IV的比例激增了四倍。相反,以卷曲乳杆菌为主导的CST I型阴道微生物组的比例随着疾病严重程度的增加而逐渐缩减。以上的研究表明,CST III和CST IV型微生物群落的存在可能不利于宫颈健康,甚至可能促进病变的恶化。至于CST IV的群落状态,有更深入的研究揭示了其复杂的特性。一项针对1975名不同种族(包括黑人、白人、西班牙裔和亚洲人)女性的常见阴道CST的全面再鉴定研究显示,CST IV可进一步细分为CST IV-A、CST IV-B和CST IV-C三种亚型。CST IV-A以大量的阴道毛滴虫和适量的阴道加德纳菌为特征;而CST IV-B则含有大量的阴道加德纳菌和少量的阴道毛滴虫。CST IV-C则以其他多种厌氧菌为主要特征,并可进一步细分为五个子类型:CST IV-C0是一个同质群落,其核心特征在于普雷沃菌属的显著优势地位;CST IV-C1、C2、C4分别以链球菌属、肠球菌属、葡萄球菌属作为主要的菌群;CST IV-C3则以双歧杆菌属作为主要的菌群^[23]。当厌氧菌过度繁殖并定植时,它们会释放酶和代谢物,这些物质可能破坏上皮屏障,为病原体(如HPV)的进入提供便利^[24]。这些不同的菌群组合不仅反映了CST IV内部的高度异质性,也可能预示着各自独特的生理病理效应。

综上,阴道微环境的变化能够影响HPV的感染情况。同时,HPV的感染也会反过来对阴道微环境产生影响。有文献报道,HPV感染会改变阴道的酸度环境,进而触发宿主黏膜免疫反应和生殖器炎症,导致下生殖道微生物群的结构和组成发生显著变化。这些变化不仅扰乱了阴道环境,使得HPV更容易附着于阴道上皮细胞,引发局部微生态失衡,还破坏了宫颈的局部免疫功能,为异常微生物的黏附、侵袭和定植提供了便利条件,形成了一个恶性循环^[5]。阴道pH值的升高以及非乳杆菌主导的阴道微生物环境,都可能导致慢性炎症的发生。这种慢性炎症进一步促进了HPV的持续存在和感染进展,若未对HPV感染及其伴随的慢性炎症实施及时有效的干预,其长期存在可能逐步演变为宫颈癌。其中高危型HPV的持续感染更是宫颈癌发生的关键风险因素^[25]。综上所述,乳酸杆菌在维护阴道微生态平衡和防止宫颈病变中发挥着不可或缺的作用,其通过多种机制共同作用于阴道环境,有效抑制病原体的生长和入侵,保护宫颈健康免受损害。因此,在宫颈癌的预防和治疗过程中,应密切关注阴道微生物环境和pH值的变化,重视乳酸杆菌的补充和阴道微生态平衡的维护。

3 免疫系统和乳杆菌属在HPV感染清除及持续存在中的作用

在女性生殖道中,特定的免疫反应对于有效清除HPV感染至关重要。这些反应包括细胞因子的激活、T淋巴细胞和B淋巴细胞的协调反应,以及对病毒复制的直接抑制。HPV感染在宫颈外展现出一种特有的周期性模式,病毒通过微小的损伤点穿透多层鳞状上皮,最终感染基底膜中的基底角质形成细胞,并在此启动病毒复制周期^[26]。随后,受感染的细胞会向上皮输送。在这个过程中,树突状细胞会吸收病毒颗粒,进而触发促炎细胞因子和趋化因子的释放,如白细胞介素-1 α (interleukin-1 α , IL-1 α)、IL-1 β 、IL-6、IL-12和肿瘤坏死因子- α 。这些因子不仅有助于激活免疫反应,还能促进辅助性T细胞的聚集和活化。一旦辅助性T细胞识别到树突状细胞呈递的HPV抗原,它们便开始增殖并分化为效应T细胞。这些效应细胞

包括能够进一步分化为HPV特异性记忆T细胞的亚群,以及能够直接杀伤受感染细胞的细胞毒性T细胞。同时,它们还会与幼稚B细胞结合,促使后者分化为HPV特异性浆细胞和HPV特异性记忆B细胞,浆细胞负责生产大量针对HPV的抗体,这些抗体在体液免疫中发挥作用,帮助中和病毒颗粒并阻止其感染新的细胞。而记忆B细胞则能够在再次遇到相同抗原时迅速活化并分化为浆细胞,从而加速二次免疫应答的启动^[27]。同时,在应对HPV感染时,辅助性T细胞会分泌高水平的干扰素- γ ,不仅能增强细胞毒性T细胞的活性,还促进了细胞内抗病毒基因的表达,有效阻断病毒复制^[28]。

在探讨宫颈健康与HPV感染动态的过程中,乳杆菌属作为关键调控因子,对于维护宫颈上皮屏障的完整性和精确调控黏膜免疫系统功能具有不可估量的价值。微生物群稳态的失衡伴随着其代谢产物的异常波动,可触发局部炎症级联反应,显著提升性传播感染及相关疾病发展的风险。为了深入探究乳杆菌属与HPV感染中免疫系统的变化,研究人员采用热灭活细菌刺激人子宫颈鳞癌细胞进行了一系列实验。研究结果显示,特定乳杆菌种类(尤其是加氏乳杆菌与詹氏乳杆菌)展现出显著的免疫刺激能力,通过诱导高水平干扰素- γ 的生成来增强抗病毒免疫反应。然而,惰性乳杆菌及阴道加德纳菌等微生物能够触发IL-17的过度释放^[29]。随着宫颈病变从初期阶段逐渐进展至高级阶段,一个显著的变化是血液循环中辅助性T细胞-17数量的明显增加,及宫颈局部组织内的IL-17浓度的急剧攀升^[30]。这种IL-17的显著增加及其伴随的辅助性T细胞-17细胞亚群活跃状态,很可能通过加剧宫颈局部的炎症反应,对宫颈癌的发生与发展产生不利影响。IL-17能够诱导多种炎症介质的释放,促进细胞增殖、血管生成和免疫逃逸等过程,这些均为肿瘤生长提供了有利条件^[31]。此外,在CST IV型微生物群特征显著的女性群体中,对宫颈阴道灌洗液的深入分析揭示了IL-17及其上游诱导因子(如IL-23和IL-1 β)的含量均展现出递增态势^[32]。因此,调控干扰素- γ 和IL-17及其相关通路的活性,可能成为预防和治疗宫颈癌的新策略之一。这些动态变化揭示了乳杆菌属通过影响免疫应答的复杂网络来间接调控宫颈病变的自然进程。

但乳杆菌属在宫颈癌发病过程中对宿主产生的具体免疫效应及其机制,尚需更为全面与深入的研究加以揭示。

4 乳杆菌在HPV感染治疗中的协同作用与分子机制探索

大量的研究数据显示,定期联用乳杆菌与处方药能显著提升治疗HPV的效果。乳杆菌与抗感染药物协同作用,为宫颈癌患者提供了更加综合的治疗方案^[11]。一项研究显示,鼠李糖乳杆菌GR-1与罗伊氏乳杆菌RC-14在干预生殖道高危型HPV感染中,有效减少了宫颈涂片的异常情况。6个月随访显示,乳杆菌组宫颈涂片质量显著提升^[33]。一项实验表明,乳杆菌上清液、乳杆菌属中的卷曲乳杆菌、詹氏乳杆菌和气杆菌,均能抑制含有整合型人乳头瘤病毒16型基因组的人宫颈癌上皮细胞增殖,并引发有利的形态学变化^[34]。HPV的早期区编码E6和E7基因的突变对于恶性转化至关重要。乳杆菌上清液处理导致细胞周期蛋白依赖性激酶-2、细胞周期蛋白-A及HPV表达(E6和E7)的致癌作用减弱^[35]。另一项针对HeLa细胞系的研究表明,从人乳中分离出的乳杆菌菌株(干酪乳杆菌SR1、干酪乳杆菌SR2和副干酪乳杆菌SR4)具有显著的乳杆菌活性。研究结果显示,其细胞培养上清液具有抗癌活性,如下调B淋巴细胞瘤-2基因表达并上调细胞凋亡基因的表达^[36]。Sungur等^[37]报道,从人阴道中分离出的气杆菌G10和H15菌株能抑制HeLa细胞增殖。还有研究发现,用鼠李糖乳杆菌和卷曲乳杆菌的上清液处理HeLa细胞可降低半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶基因以及基质金属蛋白酶-2和基质金属蛋白酶-9的表达,从而对肿瘤细胞转移产生抑制作用^[38]。乳杆菌抗癌的分子机制展现出多元化的特点,主要包括:抑制诱发突变和致癌物质生成的微生物群落生长、调控致癌物质的代谢途径、保护DNA免受氧化应激损伤以及调节机体的免疫反应。为了深入探讨乳杆菌在体外条件下对HeLa细胞和小鼠子宫颈癌细胞迁移能力的抑制效应,研究者设计了实验以评估适宜剂量下的作用效果。实验结果表明,在感染复数为1 000:1的条件下,活乳杆菌对宫颈癌细胞的迁移能力具有显著的抑制作用。此外,研究者观察到,乳杆

菌显著促进了HeLa细胞和小鼠子宫颈癌细胞中E-钙黏蛋白的表达, 这一发现提示乳杆菌可能通过增强细胞间黏附来抑制肿瘤细胞的迁移。而在相同实验条件下, 失活的乳杆菌并未对HeLa细胞和小鼠子宫颈癌细胞中E-钙黏蛋白的表达水平产生显著影响^[39]。总体而言, 乳杆菌在癌症的预防与治疗领域已初步显现出其有效性, 然而, 这些成效的实质性验证仍需依赖严谨的体内实验进行深层次的探索。乳杆菌在宫颈癌抑制方面的分子机制, 尽管当前研究已取得一定进展, 但对此机制的理解仍处于初级阶段, 亟需开展更为全面且深入的研究工作, 以全面解析其复杂的作用网络。与此同时, 乳杆菌的安全性评估同样不容忽视。鉴于乳杆菌的安全性与特定菌株的生物学特性紧密相连, 制定一套科学、系统的安全性评估标准, 并准确识别潜在的风险因素, 对于保障其应用的安全性至关重要。虽然乳酸菌等传统乳杆菌因其长期的安全使用历史而被广泛认可, 但对于新开发的乳杆菌菌株, 必须逐一进行严格的安全性评估, 以确保其临床应用的可靠性。

5 总结和展望

HPV感染与乳杆菌属及免疫系统间的复杂交互作用, 对女性生殖道健康构成了深远的影响。阴道微生物种群的平衡状态不仅是抵御病原体入侵、调控阴道酸碱度的关键, 还能通过激发免疫反应对维护生殖道健康状态发挥至关重要的作用。然而, 阴道微生物种群的失衡可能成为宫颈病变发生与HPV感染持续存在的促发因素。在此过程中, 免疫系统所展现的抗病毒特异性免疫反应是清除HPV感染不可或缺的一环。乳杆菌属与HPV感染相关性研究是一个活跃的领域, 目前研究面临的问题是难以确立两者之间的直接因果关系, 这主要是因为大多数研究都是横断面研究, 无法完全揭示两者之间的时间关联性。此外, 从HPV感染发展到宫颈癌的过程可能需要很多年, 这进一步增加了研究的难度。解决这些问题的策略涉及开展更多的前瞻性研究和大规模队列研究, 以更好地理解乳杆菌属与HPV感染之间的时间关联性。同时, 需要更深入地研究乳杆菌属与宿主免疫系统的相互作用, 以及它们如何影响HPV的感染和

清除。未来研究方向可能包括利用宏基因组学和宏转录组学等先进技术来深入理解乳杆菌属的结构变化及其对疾病发展的影响。此外, 探索以乳杆菌属等为代表的新的治疗方法, 以调节微生物种群并改善阴道环境, 可能成为预防和治疗HPV相关疾病的重要策略。

参考文献

- [1] Huang X, Huo L, Xiao B, et al. Activating STING/TBK1 suppresses tumor growth via degrading HPV16/18 E7 oncoproteins in cervical cancer. *Cell Death Differ*, 2024, 31(1): 78-89
- [2] Lin LL, Msadabwe SC, Chiao E. Improving access to radiation therapy globally to meet World Health Organization goals to eliminate cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2023, 116(2): 459-462
- [3] Ma C, Zou M, Xu N, et al. Portable, and ultrasensitive HR-HPV tests based on nucleic acid biosensors. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1357090
- [4] Kwon MS, Lee HK. Host and microbiome interplay shapes the vaginal microenvironment. *Front Immunol*, 2022, 13: 919728
- [5] Lebeau A, Bruyere D, Roncarati P, et al. HPV infection alters vaginal microbiome through down-regulating host mucosal innate peptides used by *Lactobacilli* as amino acid sources. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1076
- [6] Chen X, Lu Y, Chen T, et al. The female vaginal microbiome in health and bacterial vaginosis. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 631972
- [7] Swidsinski S, Moll WM, Swidsinski A. Bacterial vaginosis-vaginal polymicrobial biofilms and dysbiosis. *Dtsch Arztebl Int*, 2023, 120(20): 347-354
- [8] Godha K, Tucker KM, Biehler C, et al. Human vaginal pH and microbiota: an update. *Gynecol Endocrinol*, 2018, 34(6): 451-455
- [9] Plisko O, Zodzika J, Jermakova I, et al. Aerobic vaginitis—underestimated risk factor for cervical intraepithelial neoplasia. *Diagnostics*, 2021, 11(1): 97
- [10] Ntuli L, Mtshali A, Mzobe G, et al. Role of immunity and vaginal microbiome in clearance and persistence of human papillomavirus infection. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 927131
- [11] Mei Z, Li D. The role of probiotics in vaginal health. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 963868
- [12] Delgado-Diaz DJ, Jesaveluk B, Hayward JA, et al. Lactic acid from vaginal microbiota enhances cervicovaginal epithelial barrier integrity by promoting tight junction protein expression. *Microbiome*, 2022, 10(1): 141

- [13] Kim JY, Moon EC, Kim JY, et al. *Lactobacillus helveticus* HY7801 ameliorates bacterial vaginosis by inhibiting biofilm formation and epithelial cell adhesion of *Gardnerella vaginalis*. *Food Sci Biotechnol*, 2023, 32(4): 507-515
- [14] Wu Y, Hu A, Shu X, et al. *Lactobacillus plantarum* postbiotics trigger AMPK-dependent autophagy to suppress *Salmonella* intracellular infection and NLRP3 inflammatory activation. *J Cell Physiol*, 2023, 238(6): 1336-1353
- [15] Jimenez N, Norton T, Diadala G, et al. Vaginal and rectal microbiome contribute to genital inflammation in chronic pelvic pain. *BMC Med*, 2024, 22(1): 283
- [16] Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(S1): 4680-4687
- [17] Campisciano G, Iebba V, Zito G, et al. *Lactobacillus iners* and *gasseri*, *Prevotella bivia* and HPV belong to the microbiological signature negatively affecting human reproduction. *Microorganisms*, 2020, 9(1): 39
- [18] Stoian IL, Botezatu A, Fudulu A, et al. Exploring microbiota diversity in cervical lesion progression and HPV infection through 16S rRNA gene metagenomic sequencing. *J Clin Med*, 2023, 12(15): 4979
- [19] Peremykina A, Cheranav V, Krivoy A, et al. Microbiome markers in HPV-positive and HPV-negative women of reproductive age with ASCUS and SIL determined by V4 region of 16S rRNA gene sequencing. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1334502
- [20] Li L, Zhang J, Zhou L, et al. The first lanthipeptide from *Lactobacillus iners*, inecin L, exerts high antimicrobial activity against human vaginal pathogens. *Appl Environ Microbiol*, 2023, 89(3): e0212322
- [21] Musa J, Maiga M, Green SJ, et al. Vaginal microbiome community state types and high-risk human papillomaviruses in cervical precancer and cancer in North-central Nigeria. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 683
- [22] Mitra S, Mazumder Indra D, Basu PS, et al. Alterations of RASSF1A in premalignant cervical lesions: clinical and prognostic significance. *Mol Carcinog*, 2012, 51(9): 723-733
- [23] Roachford OSE, Alleyne AT, Nelson KE. Insights into the vaginal microbiome in a diverse group of women of African, Asian and European ancestries. *PeerJ*, 2022, 10: e14449
- [24] López-Fillooy M, Cortez FJ, Gheit T, et al. Altered vaginal microbiota composition correlates with human papillomavirus and mucosal immune responses in women with symptomatic cervical ectopy. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 884272
- [25] Su X, Liu P, Zhao H, et al. Impact of HR-HPV infection on oncological outcomes in early cervical cancer. *Front Oncol*, 2023, 13: 1264114
- [26] Mukherjee A, Ye Y, Wiener HW, et al. Variations in genes encoding human papillomavirus binding receptors and susceptibility to cervical precancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2023, 32(9): 1190-1197
- [27] Maskey N, Thapa N, Maharjan M, et al. Infiltrating CD4 and CD8 lymphocytes in HPV infected uterine cervical milieu. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 7647-7655
- [28] Smith JA, Gaikwad AA, Mathew L, et al. AHCC® supplementation to support immune function to clear persistent human papillomavirus infections. *Front Oncol*, 2022, 12: 881902
- [29] Sharma S, Kulkarni RR, Sharif S, et al. *In ovo* feeding of probiotic *Lactobacilli* differentially alters expression of genes involved in the development and immunological maturation of bursa of Fabricius in pre-hatched chicks. *Poult Sci*, 2024, 103(1): 103237
- [30] Nicolò S, Tanturli M, Mattiuz G, et al. Vaginal *Lactobacilli* and vaginal dysbiosis-associated bacteria differently affect cervical epithelial and immune homeostasis and anti-viral defenses. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6487
- [31] Nicolò S, Antonelli A, Tanturli M, et al. Bacterial species from vaginal microbiota differently affect the production of the E6 and E7 oncoproteins and of p53 and p-Rb oncosuppressors in HPV16-infected cells. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8): 7173
- [32] Łaniewski P, Barnes D, Goulder A, et al. Linking cervicovaginal immune signatures, HPV and microbiota composition in cervical carcinogenesis in non-Hispanic and Hispanic women. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 7593
- [33] Ou YC, Fu HC, Tseng CW, et al. 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
- [34] Motevaseli E, Azam R, Akrami SM, et al. The effect of *Lactobacillus crispatus* and *Lactobacillus rhamnosus* culture supernatants on expression of autophagy genes and HPV E6 and E7 oncogenes in the HeLa cell line. *Cell J*, 2016, 17(4): 601-607
- [35] Wang KD, Xu DJ, Wang BY, et al. Inhibitory effect of vaginal *Lactobacillus* supernatants on cervical cancer cells. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2018, 10(2): 236-242
- [36] Riaz Rajoka MS, Zhao H, Lu Y, et al. Anticancer potential against cervix cancer (HeLa) cell line of probiotic *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus paracasei* strains isolated from human breast milk. *Food Funct*, 2018, 9(5): 236-242

2705-2715

- [37] Sungur T, Aslim B, Karaaslan C, et al. Impact of Exopolysaccharides (EPSs) of *Lactobacillus gasseri* strains isolated from human vagina on cervical tumor cells (HeLa). [Anaerobe](#), 2017, 47: 137-144
- [38] Nouri Z, Karami F, Neyazi N, et al. Dual anti-metastatic and anti-proliferative activity assessment of two probiotics on HeLa and HT-29 cell lines. [Cell J](#), 2016, 18(2): 127-134
- [39] Li X, Wang H, Du X, et al. *Lactobacilli* inhibit cervical cancer cell migration *in vitro* and reduce tumor burden *in vivo* through upregulation of E-cadherin. [Oncol Rep](#), 2017, 38(3): 1561-1568