

მიკრობიომის როლი საშვილონოს ყელის ნეოპლაზიური პროცესების განვითარებაში

კრიტიკული მიმოხილვა

¹ნათია ადამაშვილი, ²რიმა ბერიაშვილი, ³გიორგი ბურკაძე

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის დოქტორანტი; ექიმი ლაბორანტი; სამედიცინო ცენტრი „მედი-მედი“

²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პროფესორი, ციტოპათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი

³თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პროფესორი, მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი

აბსტრაქტი

მიკრობიომი მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ვირუსული ინფექციების კონტროლში, როგორცაა მაგალითად ადამიანის პაპილომავირუსი, ადამიანის პაპილომავირუსით ინფიცირება არის აუცილებელი მაგრამ არა საკმარისი საშვილონოს ყელის კიბოს განვითარებისათვის. ნაჩვენებია, რომ ადამიანის პაპილომავირუსით ინფიცირებასა და საშვილონოს ყელის ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის განვითარება არ არის კავშირში ლაქტობაცილების და L. Gasseri-ის სიჭარბესთან. მიუხედავად იმისა, რომ არსებობს რამოდენიმე კვლევა ცერვიკოვაგინალურ მიკრობიომსა და მის ასოციაციაზე ვირუსულ ინფექციებთან, ძალიან ცოტაა ცნობილი მიკრობიომის როლზე კარცინოგენეზში და ასევე იმ მექანიზმებზე, რომლებიც პასუხისმგებელია ადამიანის პაპილოვირუსის პერსისტენციაზე ან ელიმინაციაზე. ბოლო დროს მოწოდებულია ვირუს-ბაქტერია-მასპინძელი ორგანიზმის ურთიერთქმედების მოდელები ვირუს ასოცირებულ სიმსივნეებში ამავდროულად კლასიფიცირებულია ცერვიკოვაგინალური მიკრობიომი ხუთ ძირითად ტიპად. შესწავლის პროცესშია საშვილონოს ყელის ეპითელური უჯრედების მიერ სხვადასხვა ტიპის პათოგენის კონფიგურაციის ამომცნობ რეცეპტორების ექსპრესიის თავისებურებები, მათ შორის პათოგენის კონფიგურაციის ამომცნობი რეცეპტორების თოლლ-მსგავსი რეცეპტორების ოჯახი (TLR), რეტინოის მჟავით ინდუცირებული გენი 1-ის (RIG-I) , ნოდის მსგავსი რეცეპტორების ოჯახი (NOD). თუმცა, ბოლომდე ცნობილი არ არის რეცეპტორების როლი ვირუს ინდუცირებული დაზიანებების პერსისტენციასა და პროგრესიაში.

საკვანძო სიტყვები: საშვილოსნოს ყელის კიბო; მიკრობიომი; პათოგენის კონფიგურაციის ამომცნობი რეცეპტორები;

საშვილოსნოს ყელის კიბო წარმოადგენს სიხშირით მეოთხე ავთვისებიან დაავადებას ქალებში, მსოფლიოს მასშტაბით. საშვილოსნოს ყელის კიბოს ინციდენტობა მსოფლიოს მასშტაბით აღწევს 569,847 შემთხვევას, ხოლო სიკვდილიანობა 311,365 შემთხვევას [1]. საშვილოსნოს ყელის კიბოს თითქმის ყველა შემთხვევა გამოწვეულია ადამიანის პაპილომაავირუსით (HPV) ინფიცირებით. სადღეისოდ აღწერილია ადამიანის პაპილომაავირუსის 200-ზე მეტი ქვეტიპი, რომელთა მიერაც ხდება ბრტყელი ეპითელური უჯრედების ინფიცირება [2]. ადამიანის პაპილომაავირუსი მის მიერ ავთვისებიანი სიმსივნის გამოწვევის უნარის მიხედვით იყოფა დაბალი და მაღალი რისკის ქვეტიპებად [3]. დაბალი რისკის ადამიანის პაპილომაავირუსი ასოცირდება ანოგენიტალური კონდილომების განვითარებასთან, მაშინ როდესაც მაღალი რისკის ქვეტიპები ასოცირდება საშვილოსნოს ყელის ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის (CIN) და კარცინომის განვითარებასთან, რომელთა შორის HPV16 და 18 ქვეტიპები გვხვდება საშვილოსნოს ყელის კარცინომების 70%-ში [2][3]. მიუხედავად იმისა, რომ მხოლოდ HPV-ით ინფიცირება არ არის საკმარისი კარცინომის განვითარებისათვის, ამ ვირუსით პერსისტენტული ინფიცირება ითვლება საშვილოსნოს ყელის დაზიანებების პროგრესიისა და გამოსავლის მაინიცირებელ ძირითად ფაქტორად. ადამიანის პაპილომაავირუსით დაინფიცირებული ქალების უმეტესობაში საშვილოსნოს ყელის ინტრაეპითელური ნეოპლაზიები და შემდგომში კარცინომა არ ვითარდება, იმუნური პასუხის მიერ ინფექციის კონტროლის გამო [4]. ამგვარად, ინფიცირებული ქალების მხოლოდ მცირე ნაწილში (10%-მდე) ვითარდება საშვილოსნოს ყელის ნეოპლაზია და კარცინომა, რაც მიუთითებს კანცეროგენეზის პროცესში სხვა დამატებითი ფაქტორების მონაწილეობაზე. საშვილოსნოს ყელის მიკროგარემო წარმოადგენს კომპლექსურ სისტემას, რომელიც შედგება იმუნური უჯრედებისა და სპეციფიკური მიკრობიომისაგან, რომელიც ახდენს იმუნური პასუხის მოდულაციას [4]. ბოლო დროს, ზოგიერთი კვლევებით ნაჩვენებია ცერვიკოვაგინალურ მიკრობიომსა და ადამიანის პაპილომაავირუსით ინფიცირებას შორის კავშირი, ისევე როგორც კავშირი მიკრობიომსა და საშვილოსნოს ყელის ინტრაეპითელური ნეოპლაზიების და კარცინომის განვითარებაში [5].

ადამიანის მიკრობიომის კონცეპცია შემოთავაზებული იქნა 2001 წელს ჯოშუა ლედერბერგის მიერ, რომელმაც შემოიღო ტერმინი მიკრობიომი, კომენსალური, სიმბიოზური და პათოგენური მიკროორგანიზმების აღწერის მიზნით, რომლებიც ცხოვრობენ ერთი და იგივე სივრცეში ადამიანის სხეულის სპეციფიკურ ნაწილებში. მიკრობიომის ჰომეოსტაზის ცვლილებამ შესაძლებელია გამოიწვიოს სხვადასხვა დაავადებების და მათ შორის ავთვისებიანი სიმსივნეების განვითარება [6]. ბოლოდროინდელი კვლევებით ნაჩვენებია, რომ მიკრობიომი მნიშვნელოვან როლს თამაშობს სხვადასხვა ტიპის სიმსივნეების განვითარებაში, რაც მიუთითებს მიკრობიომის მიერ სიმსივნეების განვითარების სხვადასხვა მექანიზმზე [7] [8].

ცერვიკოვაგინალური მიკრობიომი შესაძლებელია კლასიფიცირდეს ხუთ ძირითად ტიპად 16S rRNA სექვენირების მიხედვით. ამ ჯგუფებს ეწოდებათ community state types (CSTs). ეს ტერმინი პირველად შემოღებული იქნა რაველის მიერ 2011 წელს [9]. CSTs დანომრილია I-დან V-მდე. CSTs I, II, III და V შეიცავენ *Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners*, and *L. Jensenii*-ს როგორც დომინანტურ სახეობებს შესაბამისად. CST IV ავლენს ბაქტერიების ფართო მრავალფეროვნებას, რომლებშიც ყველაზე მაღალი სიხშირითაა წარმოდგენილი ანაერობული სახეობები, როგორებიცაა *Gardnerella*, *Megasphera*, *Atopobium* და *Prevotella* [9]. ცერვიკოვაგინალური მიკრობიომის არადაბალანსებული შემადგენლობა, რომელიც წარმოდგენილია მიკრობების მრავალფეროვნებით და *Lactobacillus*-ის დაბალი შემცველობით, ცნობილია დისბიოზის სახელწოდებით. დისბიოზის მქონე ქალებში ვითარდება ისეთი სიმპტომები, როგორებიცაა პათოლოგიური გამონადენი ვაგინიდან, ანთება და სუნი, რაც დიაგნოზდება როგორც ბაქტერიული ვაგინოზი [10]. მიუხედავად იმისა, რომ ზოგიერთ ქალში ვლინდება სიმპტომატიკა, ზოგიერთ მათგანში იგი შესაძლებელია მიმდინარეობდეს უსიმპტომოდ. თუმცა, ორივე როგორც სიმპტომური ისე ასიმპტომური ქალები, უფრო მეტად არიან მიდრეკილი ადამიანის პაპილომავირუსის და სხვა ინფექციების მიმართ [9][10]. ზოგადად, ცერვიკოვაგინალურ მიკროგარემოში აღინიშნება დიდი რაოდენობით *Lactobacillus* genus, როგორც ეს აღწერილი იქნა 1892 წელს დოდერლეინის მიერ [11]. *Lactobacillus* species like *L. crispatus*, *L. gasseri*, and *L. Jensenii*-ს შეუძლიათ რძემჟავას და წყალბადის პეროქსიდის პროდუქცია, რომელიც ხელს უშლის სხვა ბაქტერიების და ვირუსების ზრდას. მეორეს მხრივ *L. Iners* ითვლება გარდამავალ სახეობად დისბიოზური მდგომარეობების დროს. ცერვიკოვაგინალური მიკრობიომის შემადგენლობა არის დინამიური და იცვლება ქალის რეპროდუქციულ ციკლთან ასოცირებული ჰორმონული ცვლილებების შესაბამისად. გარდა ამისა მიკრობიომის შემადგენლობაზე დიდ გავლენას ახდენს სქესობრივი აქტივობა, კონტრაცეპტივების გამოყენება, ლაქტაცია, დიაბეტი და სტრესი [12]. პუბერტულ ასაკში აღინიშნება ესტროგენით ინდუცირებული მომწიფება, პროლიფერაცია და გლიკოგენის აკუმულაცია ვაგინალურ ეპითელიუმში. გლიკოგენი კატაბოლიზდება პატარა პოლიმერებად ალფა-ამილაზის საშუალებით, რომელიც ექსპრესირებს ვაგინალურ ეპითელიუმში, რომლის შემდგომი მეტაბოლიზმიც ხდება რძემჟავად ლაქტობაცილების მიერ. გარდა რძემჟავისა, ლაქტობაცილების სახეობები ასევე აწარმოებენ პეპტიდებს, როგორებიცაა ბაქტერიოცინები და ბიოსურფაქტანტები, რომლებიც აინჰიბირებენ პათოგენების ზრდას [13].

მიკრობიომი მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ვირუსული ინფექციების კონტროლში, როგორებიცაა მაგალითად ადამიანის პაპილომავირუსი და შიდსის ვირუსი [13][12]. როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული ადამიანის პაპილომავირუსით ინფიცირება არის აუცილებელი მაგრამ არა საკმარისი საშვილონოს ყელის კიბოს განვითარებისათვის. სხვადასხვა კვლევებით ნაჩვენებია ნეგატიური ასოციაცია ადამიანის პაპილომავირუსით ინფიცირებასა და საშვილონოს ყელის ინტრაეპითელიური ნეოპლაზიის განვითარებისა ლაქტობაცილების სიჭარბესთან, გარდა *L. Iners*-ისა. გარდა ამისა HPV პოზიტიური და ნეგატიური ქალების ანალიზით ნაჩვენებია, რომ *L. Gasseri*-ის არსებობა ასოცირდება ადამიანის პაპილომავირუსის ელიმინაციასთან.

მიუხედავად იმისა, რომ არსებობს რამოდენიმე კვლევა ცერვიკოვაგინალურ მიკრობიომსა და მის ასოციაციაზე ვირუსულ ინფექციებთან, ძალიან ცოტაა ცნობილი მიკრობიომის როლზე კარცინოგენეზში და ასევე იმ მექანიზმებზე, რომლებიც პასუხისმგებელია ადამიანის პაპილოვირუსის პერსისტენციაზე ან ელიმინაციაზე. ბოლო დროს მოწოდებულია ვირუს-ბაქტერია-მასპინძელი ორგანიზმის ურთიერთქმედების ორი მოდელი ვირუს ასოცირებულ სიმსივნეებში [14]. პირველი მოდელის მიხედვით, მიკრობიომი პირდაპირ გავლენას ახდენს ვირუსის ინფექციურობაზე იმ ბიოპროდუქტების პროდუქციის გზით, რომელიც იწვევს ვირუსის და მასპინძელი ორგანიზმის ურთიერთქმედების მოდულირებას. მეორე მოდელის თანახმად ბაქტერიებსა და მასპინძელ ორგანიზმს შორის ურთიერთქმედება ცვლის მასპინძელი ორგანიზმის გენების ექსპრესიას, რაც თავის მხრივ გავლენას ახდენს ვირუსის რეპროდუქციაზე და ხელს უწყობს ვირუსული ინფექციის გავრცელებას. მნიშვნელოვანია აღვნიშნოთ, რომ მიკრობიომს ასევე შეუძლია მასპინძელი ორგანიზმის დაცვა ვირუსული ინფექციებისგან და ეს მექანიზმები დამოკიდებულია მიკრობიომის შემადგენლობაზე.

CSTs-ის შემადგენლობა ცვალებადია ქალების წარმოშობის მიხედვით. მაშინ როდესაც ევროპული წარმოშობის ქალებში გვხვდება CST I-ის მაღალი სიხშირე, აზიური და აფრიკული წარმოშობის ქალებში ძირითადად გვხვდება CST III და IV შესაბამისად. როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული CST IV ასოცირდება ზოგიერთი ვირუსული ინფექციის შემენასთან, როგორცაა ადამიანის პაპილომავირუსი და შიდსის ვირუსი [15]. ბოლოდროინდელი კვლევებით ნაჩვენებია, რომ CST IV-ის მაღალი სიხშირით შემცველობისას ქალები ხასიათდებიან პროანთებითი ციტოკინების გაძლიერებული პრდუქციით, რომელიც ზრდის CD4+CCR5+ უჯრედების ჩართულობას ვაგინალურ ლორწოვანში, რაც თავისთავად ხელს უწყობს შიდსის ვირუსით ინფიცირებას [15]. უფრო მეტიც, მიკრობიომის მიერ TNF-alpha ციტოკინის პროდუქცია აზიანებს ეპითელიურ ბარიერებს, რამაც შესაძლებელია ხელი შეუწყოს ადამიანის პაპილომავირუსით ინფიცირებას [16]. შესაბამისად დისბიოზის მქონე ქალებში შესაძლებელია ქრონიკული ანთების განვითარება, რაც თავის მხრივ წარმოადგენს მნიშვნელოვან ფაქტორს საშვილოსნოს ყელის კიბოს განვითარებისთვის. მეორეს მხრივ, რძემჟავას, რომელიც წარმოიქმნება ლაქტობაცილების მიერ, შეუძლია ვირუსით ინდუცირებული იმუნური პასუხის მოდულაცია. იმ ვიტრო რძემჟავას შეუძლია პირდაპირი ურთიერთქმედება ცერვიკოვაგინალურ ეპითელიუმზე, ანტი-ანთებითი ციტოკინის IL-1Ra-ს წარმოქმნის გაძლიერება და პრო-ანთებითი ციტოკინების პროდუქციის შემცირება.

მრავალ ქვეყანაში Pap ტესტი წარმოადგენს პირველად სკრინინგულ ტესტს, როგორც ერთადერთი ტესტი ან HPV დნმ-ის გამოვლენასთან კომბინაციაში. მაღალი რისკის HPV-ის გამოვლენა მნიშვნელოვნად ზრდის მაღალი ხარისხის დისპლაზიის და კარცინომის განვითარების რისკს, თუმცა ვირუს პოზიტიური შემთხვევების დიდ ნაწილშიც კი ვირუსი განიცდის ელიმინაციას და საშვილოსნოს ყელის ინტრაეპითელიური დაზიანებები უკუგანვითარებას. შესაბამისად არსებობს, უფრო მაღალი სენსიტიურობის და სპეციფიკურობის

ახალი ბიომარკერების გამოვლენის საჭიროება, რომლებიც მოგვცემენ HPV პოზიტიური ქალების სწორი კლინიკური მენეჯმენტის საშუალებას. გარდა ამისა სასურველია ვიცოდეთ, მიდრეკილნი არიან თუ არა HPV ნეგატიური ქალები ამ ვირუსით ინფიცირებისადმი.

HPV+ პოზიტიურობის შემთხვევაში ვლინდება მიკრობიომის ფართო ცვლილებები და *Lactobacillus spp.*-ის მნიშვნელოვნად შემცირებული რაოდენობა HPV- პაციენტებთან შედარებით. უფრო მეტიც, ბაქტერია *Sneathia* genus მნიშვნელოვნად ასოცირდებოდა HPV პოზიტიურობასთან. ასევე ნაჩვენებია, რომ *L. gasseri* ასოცირდებოდა HPV-ის სწრაფ კლირენსთან, მაშინ როდესაც დაბალი *Lactobacillus* და მაღალი რაოდენობით *Atopobium*, *Gardnerella*, და *Prevotella* არსებობის შემთხვევაში ინფექციური პროცესის რეზოლუციას დასჭირდა გაცილებით უფრო დიდი ხანი. აფრიკულ/კარიბეულ ქალებზე ჩატარებული კვლევის მიხედვით ლაქტობაცილების დაბალი შემცველობის შემთხვევაში ქალები ხასიათდებოდნენ უფრო მაღალი ანაერობული ბაქტერიების და HPV ინფიცირების არსებობით[17]. კვლევები აჩვენებს, რომ *L. crispatus* და *L. iners* წარმოადგენს ძირითად სახეობებს როგორც HPV- ისე HPV+ ქალებში ნორმალური ციტოლოგიით. მაშინ როდესაც *Sneathia* და *Fusobacterium*-ის სახეობები წარმოადგენენ ძირითად სახეობებს საშვილონოს ყელის ინტრაეპითელური დაზიანებების და საშვილონოს ყელის კიბოს შემთხვევებში. ასევე, CST IV (ფართო მრავალფეროვნების მიკრობიომი ლაქტობაცილების გარეშე) ასოცირდებოდა საშვილონოს ყელის ინტრაეპითელური ნეოპლაზიების ხარისხთან: ამ კლასტერის სიუხვე თანდათანობით იზდებოდა დაბალი ხარისხის დისპლაზიაში (LSIL), მაღალი ხარისხის დისპლაზიასა (HSIL) და კარცინომაში. უფრო მეტიც HSIL-ის შემთხვევებში აღინიშნება დიდი რაოდენობით *Sneathia sanguinegens*, *Anaerococcus tetradius* და *Peptostreptococcus anaerobius* შედარებით LSIL-თან, რაც მიუთითებს მიკრობიომის ცვალებადობაზე სხვადასხვა ხარისხის დაზიანებებში. გარდა ამისა საშვილონოს ყელის დისპლაზიასა და კარცინომაში მცირდება ლაქტობაცილების რაოდენობა, მაშინ როდესაც იმატებს *Sneathia*-ს სახეობები. ნაჩვენებია, რომ *A. vaginae*, *G. vaginalis* და *L. iners* არსებობა *L. crispatus*-ის დაბალ დონესთან ერთად წარმოადგენს CIN განვითარების ყველაზე სახიფათო მაჩვენებელს. უფრო მეტიც, ერთ-ერთი კვლევით ნაჩვენებია, რომ *B. fragilis*, *L. delbrueckii* და *S. agalactiae* გააჩნიათ არაპირდაპირი ეფექტი მაღალი რისკის HPV-თან ასოცირებული საშვილონოს ყელის კარცინომის განვითარებაზე, მაშინ როდესაც *A. vaginae* და *P. stutzeri* ასევე ავლენენ პირდაპირ ეფექტს საშვილონოს ყელის კანცეროგენეზზე, HPV სტატუსისგან დამოუკიდებლად [18]. აღსანიშნავია, რომ ერთ-ერთ კვლევაში შეფასებული იქნა მიკრობიომის შემადგენლობა CIN 2/3-ის მარყუჟოვანი ექსციზიის პროცედურით მკურნალობის დროს. კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ მიკრობიომში, რომელიც შეიცავდა *Prevotella*-ს და არ შეიცავდა სხვა დომინანტურ ბაქტერიებს აღინიშნებოდა *L. iners*-ის სახეობების მნიშვნელოვანი მატება მკურნალობიდან სამი თვის შედეგ. თუმცა ამ მონაცემებს მკვეთრად ეწინააღმდეგება სხვა კვლევის მონაცემები, რომელშიც ნაჩვენებია, რომ *L. iners* და არაკლასიფიცირებული *Lactobacillus* სახეობები მნიშვნელოვნად ასოცირდება CIN 2/3-ის არსებობასთან, მაღალი რისკის HPV-ის მატარებელ ქალებში. მიუხედავად იმისა, რომ *L. iners* უკვე აღწერილი იყო როგორც დომინანტური სახეობა CIN-თან და HPV-ის არსებობასთან ასოციაციაში, ხოლო *Lactobacillus*

სახეობები კი, როგორც დამცველობითი როლის მქონე, აღნიშნული კვლევის შედეგებმა აჩვენა სრულიად საპირისპირო მონაცემები.

ლაქტობაცილები წარმოადგენს ბაქტერიების ჯგუფს, რომლებიც მოქმედებენ როგორც რემედიაციის კატალიზატორების გლიკოლიზის პროცესში. იგი წარმოადგენს ბაქტერიების ძირითად სახეობას ვაგინაში და მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ქალის რეპროდუქციული სისტემის დაცვაში. არსებულ ლიტერატურაზე დაყრდნობით ლაქტობაცილები ასრულებენ თავიანთ დამცველობით ფუნქციას შემდეგი მექანიზმებით: 1) პათოგენური ბაქტერიების ვაგინალურ ეპითელიურ უჯრედებზე ადჰეზიის ინჰიბირებით. 2) ლაქტობაცილები ასეკრეტირებენ ორგანულ მჟავას, გლიკოგენის დაშლის ხარჯზე, რაც ხელს უწყობს ვაგინაში მჟავე გარემოს შენარჩუნებას. მჟავე გარემოს მიერ კი ხდება პათოგენური ბაქტერიების ზრდისა და ადჰეზიის ინჰიბირება. გარდა ამისა ვაგინის მჟავე გარემოში კარგად ნარჩუნდება ბაქტერიოცინების და H₂O₂-ის აქტოვობა; 3) ლაქტობაცილები ასეკრეტირებენ სხვადასხვა სახის მეტაბოლიტებს, როგორებიცაა ეპოქსისაქარიდები, ფოსფორილირებული პოლისაქარიდები და პეპტიდოგლიკანები, რომელთაც შეუძლიათ ავთვისებიანი სიმსივნეების პროლიფერაციის ინჰიბირება. ბაქტერიოცინები წარმოადგენს ზედაპირულ აქტიურ კომპონენტებს, რომელთაც შეუძლიათ კანცეროგენული სუბსტანციების და დამაზიანებელი მიკროორგანიზმების ზრდის ინჰიბირება; 4) ლაქტობაცილები ააქტიურებენ იმუნურ სისტემას, კერძოდ ისინი გავლენას ახდენენ როგორც უჯრედულ ისე ჰუმორულ იმუნიტეტზე. ერთის მხრივ ეს ბაქტერია მნიშვნელოვნად ზრდის T უჯრედების პროლიფერაციას და დიფერენციაციას, მეორეს მხრივ ლაქტობაცილები წარმოადგენენ მნიშვნელოვან იმუნოსენსიტიზერს, რომელთაც შეუძლიათ მნიშვნელოვნად გაზარდონ B უჯრედების პროლიფერაცია და მათ მიერ პათოგენის ამოცნობის უნარი. ლაქტობაცილები ასევე ასეკრეტირებენ NO-ს, მაკროფაგების სტიმულაციით და არღვევენ სიმსივნური უჯრედების მეტაბოლიზმს.

ჩვეულებრივ ვაგინის მიკროფლორას ახასიათებს თვითაღდგენის და მცირე დისბაქტერიოზის აღმოფხვრის უნარი. ფიქრობენ, რომ ვაგინალური დისბაქტერიოზის პერსისტენცია იწვევს გინეკოლოგიური სიმსივნეების განვითარებისათვის ხელშეწყობას. ლაქტობაცილების რაოდენობის და ხარისხის შემცირება იწვევს ანაერობული ბაქტერიების ზრდის შემცირებას, რომელთა მიერ ხდება სხვადასხვა დამაზიანებელი მეტაბოლიტების პროდუქცია და ასევე ამ დროს იზრდება ადამიანის პაპილომაავირუსით ინფიცირების რისკი. თუმცა, მთელი რიგი საკითხები ჯერ კიდევ პასუხგაუცემელია და საჭიროებს შემდეგ კვლევას. მაგალითად ჯერ კიდევ კარგად არ არის შესწავლილი, ლაქტობაცილების საბოლოო ასოციაცია საშვილონოს ყელის კიბოს განვითარებასთან. გარდა ამისა ძალიან მცირე ინფორმაცია არსებობს ლაქტობაცილების მიერ კანცეროგენეზის პროცესში იმუნური სისტემის რეგულაციაზე და იმ მოლეკულურ მექანიზმებზე, რომელიც საფუძვლად უდევს ლაქტობაცილების მიერ საშვილონოს ყელის კიბოს პროგრესიის შეჩერებას.

ბაქტერიული ვაგინოზი წარმოადგენს საშოდან პათოლოგიური გამონადენის ყველაზე ხშირ მიზეზს, რომელიც დამახასიათებელია რეპროდუქციული ასაკის ქალებისათვის. ამ

ინფექციისათვის დამახასიათებელია ლაქტობაცილების დაკარგვა და შესაბამისად ანაერობული ბაქტერიების ჭარბი ზრდა. ყველაზე ხშირად ამ დროს გვხვდება *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* სახეობები, *Prevotella* სახეობები, *Mycoplasma hominis* and *Atopobium vaginae*. პაციენტთა დაახლოებით 50%-ში არ ვითარდება კლინიკური სიმპტომატიკა, ხოლო პაციენტთა დანარჩენ ნახევარში ვლინდება თხელი ჰომოგენური ვაგინალური გამონადენის არსებობა, ვაგინალური pH>4,5, საკვანძო უჯრედების არსებობა და ამინების სუნი. ბაქტერიული ვაგინოზი ზრდის სამეანო-გინეკოლოგიური გართულებების რისკს, როგორებიცაა ადრეული მშობიარობა, ქორიოამნიონიტი, საკეისროს შემდგომი ენდომეტრიტი, აბორტის შემდგომი ანთებითი დაზიანება და ცერვიციტი[4][7][8]. გარდა ამისა ბაქტერიული ვაგინოზი ასოცირდება მრავალ სქესობრივად გამდამდებ ინფექციასთან, როგორებიცაა *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, HSV-1 და 2 და შიდსის ვირუსით ინფიცირება[8]. გარდა ამისა არსებობს მთელი რიგი მტკიცებულებები, რომ ბაქტერიული ვაგინოზი ასოცირდება ადამიანის პაპილომა ვირუსით ინფიცირებასთან, თუმცა ეს საკითხი რჩება კამათის საგნად. გარდა ამისა განხილვის საგანია ბაქტერიული ვაგინოზის ასოციაცია საშვილონოს ყელის კიბოს განვითარებასთან. ზოგიერთი კვლევებით ნაჩვენებია ვაგინური ბაქტერიული ინფექციის ასოციაცია საშვილონოს ყელის კიბოსთან, მაშინ როდესაც კვლევების ნაწილი ასეთ ასოციაციას არ უჩვენებს. თუმცა, არსებობს ალბათობა, რომ ბაქტერიული ვაგინოზი ასოცირდება საშვილონოს ყელის ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის განვითარებასთან და იგი მოქმედებს, როგორც ადამიანის პაპილომა ვირუსის კოფაქტორი. გარდა ამისა, ნაჩვენებია რომ ბაქტერიული ვაგინოზი ვლინდება საშვილონოს ყელის ინტრაეპითელური ნეოპლაზიების მქონე ქალების 18%-ში, მაშინ როდესაც იგი ვლინდება ამ დაზიანებების არმქონე ქალების 12%-ში. ასევე ნაჩვენებია, რომ 33% ბაქტერიული ვაგინოზის შემთხვევებისა ასოცირდება მაღალი ხარისხის ინტრაეპითელური დაზიანებების არსებობასთან. ბაქტერიული ვაგინოზის ურთიერთქმედებით ადამიანის პაპილომა ვირუსულ ინფექციასთან მნიშვნელოვნად იზრდება საშვილონოს ყელის კიბოს განვითარების რისკი, ვიდრე სხვა მონოინფექციების დროს. მაგალითად ნაჩვენებია რომ კანდიდათი ინფიცირება არ ასოცირდება საშვილონოს ყელის ინტრაეპითელური ნეოპლაზიების განვითარებასთან [19]. თუმცა, მიზეზ-შედეგობრივი კავშირი ბაქტერიულ ვაგინოზს-ადამიანის პაპილომა ვირუსს და საშვილონოს ყელის კარცინომის განვითარებას შორის საჭიროებს შემდგომ კვლევებს.

შეფასებული იქნა ცერვიკოვაგინალურ მიკრობიომს, საშვილონოს ყელის ანთებასა და ადამიანის პაპილომა ვირუსით ინფიცირებას შორის კავშირი. ბაქტერიის მორფოტიპები შეფასებული იქნა ნაგენტის სისტემით (Nugent score). კერძოდ შეფასებული იქნა: დიდი ზომის გრამ-პოზიტიური ჩხირები (ლაქტობაცილები), მცირე ზომის გრამ-ნეგატიური ან ცვალებადი ჩხირები (*Gardnerella vaginalis* ან *Bacteroides*) და დახვეული გრამ-ნეგატიური ცვალებადი ჩხირები (*Mobiluncus*). საშვილონოს ყელის ანთება შეფასებული იქნა, როგორც ნეიტროფილების რაოდენობა პაპანიკოლაუს მეთოდით შეღებილ ციტოლოგიურ მასალაში. კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ ნაგენტის ქულის მომატება (ლაქტობაცილების შემცირება), მნიშვნელოვნად ასოცირდებოდა ანთების ხარისხთან, თუმცა იგი სუსტად ასოცირდებოდა ადამიანის

პაპილომა ვირუსით ინფიცირებასთან. რაც შეეხება ანთების სიმწვავეს ისიც სუსტად ასოცირდებოდა ადამიანის პაპილომა ვირუსით ინფიცირებასთან.

მნიშვნელოვანია აღვნიშნოთ, რომ საშვილონოს ყელის ეპითელური უჯრედები აქვსპრესირებენ სხვადასხვა ტიპის პათოგენის კონფიგურაციის ამომცნობ რეცეპტორებს. საშვილონოს ყელის ეპითელური უჯრედები ამოიცნობენ პათოგენთან ასოცირებულ მოლეკულურ კონფიგურაციებს მიკრობებზე (ბაქტერია, პარაზიტები, ვირუსები), კონფიგურაციის ამომცნობი რეცეპტორებით, როგორებიცაა მაგალითად თოლლ-მსგავსი რეცეპტორების ოჯახი (TLR), რეტინოს მჟავით ინდუცირებული გენი 1-ის (RIG-I) მსგავსი რეცეპტორები (RLRs) და NOD-მსგავსი რეცეპტორები (NLRs). TLR2 და TLR4 ამოიცნობს სიგნალებს გრამ-პოზიტიური და გრამ-ნეგატიური ბაქტერიებისგან შესაბამისად. სპეციფიკური ბაქტერიებისგან წარმოქმნილი ლიგანდები (პეპტიდოგლიკანები, ლიპოპოლისაქარიდები) უკავშირდება TLR-ს, რაც ზრდის ანთებითი მედიატორების ექსპრესიას. სხვადასხვა ტიპის TLR-ს შორის ყველაზე კარგად არის ცნობილი TLR2-ის და TLR4-ის ფუნქცია ბაქტერიულ პათოგენებთან მიმართებაში. TLR4 დამატებით მოლეკულებთან ასოციაციაში, როგორებიცაა MD-2 და CD14, წარმოადგენს სიგნალის გადამცემ რეცეპტორს გრამ-ნეგატიური ბაქტერიებისათვის, რომლებიც მაღალი რაოდენობით აღინიშნება დისბაქტერიოზის დროს და იგი მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ამ ბაქტერიებისგან დაცვაში.

ნაჩვენებია, რომ მიკრობიომის გარკვეული სახეობები ცვლიან სხვადასხვა იმუნურ უჯრედებს შორის შეფარდებას, როგორიცაა მაგალითად, Th17 და Foxp3+ უჯრედები, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ მიკრობიომი მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს იმუნურ პასუხზე. მრავალი კვლევით ნაჩვენებია, რომ მიკრობიომის ცვლილებებს შეუძლია გამოიწვიოს ეფექტორული T უჯრედების აქტივაცია. ნაჩვენებია, რომ თავგებში რომელშიც არ აღინიშნება TLR2-ის და TLR4-ის ფუნქციონირება ვითარდება ანთება.

TLR2 მონაწილეობს გრამ-ნეგატიური და გრამ-პოზიტიური ბაქტერიების ამოცნობაში. ამას გარდა სხვადასხვა სახის მტკიცებულებები უჩვენებს, რომ TLR2 შეუძლია როგორც პრო-ანთებითი ისე ანტი-ანთებითი საპასუხო რეაქციების ჩართვა, სხვა რეცეპტორებთან დიმერიზაციის გზით, როგორებიცაა TLR1, TLR6 და TLR10. ბოლო კვლევები მიუთითებს, რომ TLR2/TLR6 დიმერიზაცია ააქტიურებს TLR2-MyD88-IRAK-TRAF-NIK-IKK-NF- κ B სასიგნალო გზას რაც იწვევს პრო-ანთებითი ციტოკინების პროდუქციას, მაშინ როდესაც TLR2/TLR1 დიმერიზაცია ხელს უწყობს ანთი-ანთებითი სასიგნალო გზების გააქტიურებას და განაპირობებს IL-10-ის ექსპრესიას და Th17 და iTreg უჯრედების ტრანსდიფერენციაციას. იმუნური ჰომეოსტაზის შენარჩუნებისათვის, მასპინძელი ორგანიზმი იყენებს რამოდენიმე მექანიზმს, რომელიც ხელს უშლის TLR2-ის მიერ გაშუალებული ანთებითი რეაქციების განვითარებას. ერთ-ერთი ასეთი მექანიზმია თოლლ-ურთიერთქმედი ცილა (TOLLIP). TOLLIP აინჰიბირებს IRAK დაკავშირებას TLR2-თან ან TLR4-თან და შესაბამისად ხელს უშლის ანთების განვითარებას.

TLR2-ს შეუძლია ხელი შეუწყოს T უჯრედების პროლიფერაციას და მათ მიერ ციტოკინების პროდუქციას (კერძოდ IL-2 და IFN- γ). Mokuno და კოლეგების მიერ ნაჩვენებია, რომ TLR2-ის სტიმულაცია $\gamma\delta$ T უჯრედებზე მნიშვნელოვნად ზრდის მათ პროლიფერაციულ აქტივობას. გარდა ამისა, NK უჯრედებზე TLR2-ის სტიმულაცია იწვევს Fas-L გააქტიურებას. TLR2 ასევე ზრდის IL17-ის პროდუქციას CD4+ T უჯრედების მიერ. მნიშვნელოვანია, რომ TLR2 ასტიმულირებს T რეგულატორული უჯრედების დიფერენციაციას Th17 უჯრედებად. TLR4 ექსპრესირებს საშვილონოს ყელის ეპითელურ უჯრედებზე, რომელიც მნიშვნელოვან როლს თამაშობს გრამ-ნეგატიური ბაქტერიებისგან დაცვაში. TLR4 აქტიურდება გრამ-ნეგატიური ბაქტერიების ლიპოპოლისაქარიდთან ან ენდოტოქსინთან დაკავშირებით. იგი შემდეგ დიმერიზაციას განიცდის CD14 და MD-2-თან და აინდუცირებს შემდეგ პრო-ანთებით სასიგნალო კასკადს. TLR4 სასიგნალო გზა რეგულირდება ტრანსმემბრანული ცილების ექსპრესიით, როგორცაა ST2. ST2 სეკვესტრაციას განიცდის MyD88 და TIRAP ცილებთან (ადაპტორი ცილები რომლებიც ასოცირდებიან TLR-თან) და ხელს უწყობს კომენსალური მიკრობიომის წინააღმდეგ შემცირებულ მგრძობელობას. TLR4 ასევე ზრდის IFN- γ და IL-17-ის სეკრეციას $\gamma\delta$ T უჯრედების მიერ და IL-2-ის სეკრეციას და NK უჯრედების პროლიფერაციას.

გარდა ეპითელიუმისა, TLR-ის ექსპრესია გამოვლენილია მრავალი ტიპის იმუნურ უჯრედზე, მათ შორის დენდრიტულ უჯრედებზე, T უჯრედებზე, ნეიტროფილებზე, ეოზინოფილებზე და პოხიერ უჯრედებზე. მნიშვნელოვანია, რომ TLR-ის ექსპრესია დაკავშირებულია სხვადასხვა ქვეტიპის T უჯრედების ფუნქციურ მდგომარეობასთან. კვლევებით ნაჩვენებია, რომ ნორმაში CD4+ T უჯრედები არ აექსპრესირებენ TLR2-ის და TLR4-ის მნიშვნელოვან რაოდენობას და მხოლოდ ცალკეული CD3+ T უჯრედები აექსპრესირებენ TLR1, TLR2 და TLR4-ს არააქტივირებულ მდგომარეობაში. თუმცა, აქტივირებული/მეხსიერების T უჯრედები აექსპრესირებენ ზედაპირული TLR2-ის და TLR4-ის მნიშვნელოვან რაოდენობას.

შესაბამისად პათოგენის ამომცნობი რეცეპტორების განაწილების, მისი როლის შესახებ არსებული ინფორმაცია მწირია და იგი მომავლის კვლევის საგანს წარმოადგენს.

გამოყენებული ლიტერატურა

- [1] Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis [published correction appears in *Lancet Glob Health*. 2022 Jan;10(1):e41]. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e191-e203. doi:10.1016/S2214-109X(19)30482-6
- [2] Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, Moreira Jr ED, Ngan Y, Petersen LK, Lazcano-Ponce E, Pitisuttithum P. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *New England Journal of Medicine*. 2015 Feb 19;372(8):711-23.
- [3] Arbyn M, Xu L, Simoons C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane database of systematic reviews*. 2018(5).
- [4] Curty G, de Carvalho PS, Soares MA. The Role of the Cervicovaginal Microbiome on the Genesis and as a Biomarker of Premalignant Cervical Intraepithelial Neoplasia and Invasive Cervical Cancer. *Int J Mol Sci*. 2019;21(1):222. Published 2019 Dec 28. doi:10.3390/ijms21010222
- [5] Shulzhenko, Natalia, et al. "Menage a trois: an evolutionary interplay between human papillomavirus, a tumor, and a woman." *Trends in microbiology* 22.6 (2014): 345-353.
- [6] Garrett, Wendy S. "Cancer and the microbiota." *Science* 348.6230 (2015): 80-86.
- [7] Bhatt, Aadra P., Matthew R. Redinbo, and Scott J. Bultman. "The role of the microbiome in cancer development and therapy." *CA: a cancer journal for clinicians* 67.4 (2017): 326-344.
- [8] Rajagopala, S. V., Vashee, S., Oldfield, L. M., Suzuki, Y., Venter, J. C., Telenti, A., & Nelson, K. E. (2017). The human microbiome and cancer. *Cancer Prevention Research, 10*(4), 226-234.
- [9] Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, Karlebach S, Gorle R, Russell J, Tacket CO, Brotman RM. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011 Mar 15;108(Supplement 1):4680-7.
- [10] Ma, Bing, Larry J. Forney, and Jacques Ravel. "Vaginal microbiome: rethinking health and disease." *Annual review of microbiology* 66 (2012): 371-389.
- [11] Tachedjian G, Aldunate M, Bradshaw CS, Cone RA. The role of lactic acid production by probiotic *Lactobacillus* species in vaginal health. *Research in microbiology*. 2017 Nov 1;168(9-10):782-92.
- [12] Amabebe E, Anumba DO. The vaginal microenvironment: the physiologic role of lactobacilli. *Frontiers in medicine*. 2018 Jun 13;5:181.
- [13] Amabebe, Emmanuel, and Dilly OC Anumba. "The vaginal microenvironment: the physiologic role of lactobacilli." *Frontiers in medicine* 5 (2018): 181.

- [14] Vyshenska, D., Lam, K. C., Shulzhenko, N., & Morgun, A. (2017, August). Interplay between viruses and bacterial microbiota in cancer development. In *Seminars in immunology* (Vol. 32, pp. 14-24). Academic Press.
- [15] Gosmann, C., Anahtar, M.N., Handley, S.A., Farcasanu, M., Abu-Ali, G., Bowman, B.A., Padavattan, N., Desai, C., Droit, L., Moodley, A. and Dong, M., 2017. Lactobacillus-deficient cervicovaginal bacterial communities are associated with increased HIV acquisition in young South African women. *Immunity*, 46(1), pp.29-37.
- [16] Audirac-Chalifour, Astride, Kirvis Torres-Poveda, Margarita Bahena-Román, Juan Téllez-Sosa, Jesús Martínez-Barnette, Bernardo Cortina-Ceballos, Guillermina López-Estrada et al. "Cervical microbiome and cytokine profile at various stages of cervical cancer: a pilot study." *PloS one* 11, no. 4 (2016): e0153274.
- [17] Shannon B, Yi TJ, Perusini S, Gajer P, Ma B, Humphrys MS, Thomas-Pavanel J, Chieza L, Janakiram P, Saunders M, Tharao W. Association of HPV infection and clearance with cervicovaginal immunology and the vaginal microbiota. *Mucosal immunology*. 2017 Sep;10(5):1310-9.
- [18] Zhang, C., Liu, Y., Gao, W., Pan, Y., Gao, Y., Shen, J., & Xiong, H. (2018). The direct and indirect association of cervical microbiota with the risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer medicine*, 7(5), 2172-2179.
- [19] Liss MA, White JR, Goros M, Gelfond J, Leach R, Johnson-Pais T, Lai Z, Rourke E, Basler J, Ankerst D, Shah DP. Metabolic biosynthesis pathways identified from fecal microbiome associated with prostate cancer. *European urology*. 2018 Nov 1;74(5):575-82.

The role of the microbiome in the contribution of progression in cervical neoplasms

Critical Review

N. Adamashvili; R.Beriashvili; G.Burkadze

Tbilisi State Medical University

Abstract

The microbiome plays a crucial role in controlling viral infections like the Human Papillomavirus. Getting infected by HPV is not always necessary or not sufficient for the progression of cervical cancer. According to many kinds of research, it was shown that the presence of Human papillomavirus infection is not always connected to the abundance of Lactobacilli and *L. gasseri*. Besides that some research data suggests an association of cervicovaginal microbiome to viral infections, there are very few things clear about the exact role of the microbiome in carcinogenesis and also about mechanisms and consequences, which are responsible for the HVP persistence and elimination. Recently there are invoked some theoretical models about the Virus-Bacteria-host organism interaction and virus-associated neoplasms are classified into five major types. The characteristics, features and variability of how the cervical epithelial cells maintain to discover various types of pathogen configuration receptors are still under research such as pathogen configuration detection receptors toll-like receptor family (TLR), Retinoic acid-inducible gene 1 (RIG-1) and Nod-like receptor family (NOD). There is a lot more to study thoroughly about how all of these receptors are functioning in virus inducible lesions and what kinds of influences do they have on virus persistence and neoplastic progression.

Keywords: Cervical Cancer; Microbiome; TLR; NOD; RIG-1;