

РОЛЬ УРОГЕНІТАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ У РОЗВИТКУ ЦЕРВІКАЛЬНИХ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНИХ НЕОПЛАЗІЙ

Л. М. Рак

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова:

дисплазія шийки матки, урогенітальна інфекція, вірус папіломи людини високого канцерогенного ризику.

Клінічна та експериментальна патологія 2024. Т.23, №3 (89). С. 66-70.

DOI 10.24061/1727-4338.XXIII.3.89.2024.11

E-mail: ileyarlm999@gmail.com

Мета дослідження – вивчити видовий склад та роль інфекційного (бактеріального) чинника у виникненні передракової патології шийки матки з метою підвищення ефективності лікування цієї патології.

Матеріали і методи. Проведено комплексне обстеження 64 жінок репродуктивного віку. Пацієнтки мали верифіковану передракову патологію шийки матки (цервікальну інтраепітеліальну неоплазію (CIN) легкого та середнього ступенів тяжкості – CIN 1 та CIN 2, відповідно), діагностовану при об'єктивному обстеженні. Їм проведені огляд шийки матки в дзеркала, проста та розширена кольпоскопія, цитологічний метод діагностики, за показами – біопсія шийки матки з наступним гістологічним дослідженням та вивченням маркерів проліферації p16 та Ki 67 (за показами). Визначали наявність патогенної та умовно-патогенної бактеріальної мікрофлори, у тому числі – збудників сексуально-трансмисивних інфекцій (хламідії, трихомонади, гарднерели, мікоплазми, уреоплазми, гонококи, вірусні агенти (вірус простого герпесу, тип II). Проведено ретроспективний аналіз видового спектру мікрофлори піхви та цервікального каналу.

Із методів діагностики мікробіоценозу піхви та цервікального каналу, а також ІПСШ використано бактеріоскопічне дослідження (фарбування за Грамом), бактеріологічне дослідження з визначенням мікробного числа та чутливості до антибіотиків, полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) та реакція прямої імунофлуоресценції (РПФ). Для умовно-патогенної мікрофлори, міко-уреоплазменної інфекції (*Mycoplasma hominis/Ureaplasma urealyticum*) етіологічно значимим вважали типр 1x104 і вище).

Використано метод статистичного та системного аналізу.

Результати. У всіх пацієнток (100 %), у яких підтверджені диспластичні стани шийки матки, діагностована та чи інша патогенна бактеріальна мікрофлора чи умовно-патогенні мікроорганізми у високому типрі. Переважна більшість жінок (81,2 %) мали асоціації мікроорганізмів (від 2-х до 5 мікробних агентів). Віруси папіломи людини високого канцерогенного ризику (ВПЛ ВКР) виявлено у 51,6 % жінок. Поєднання бактеріальної флори з ВПЛ ВКР корелювало зі ступенем тяжкості дисплазії.

Висновки. 1. На діагностичному етапі у хворих із фоновою патологією шийки матки та цервікальними неоплазіями, окрім діагностики ДНК ВПЛ ВКР, обов'язковим є також обстеження на збудники урогенітальних інфекцій та інфекцій, що передаються статевим шляхом, а також на умовно-патогенну мікрофлору із врахуванням мікробного числа та визначенням чутливості до антибактеріальних препаратів. 2. Лікування вищевказаної категорії пацієнток повинно бути поетапним та розпочинатись із консервативного курсу терапії урогенітальних інфекцій.

Key words:

cervical dysplasia, cervical intraepithelial neoplasia, urogenital infection, high-risk human papillomavirus, microbiological study.

Clinical and experimental pathology 2024. Vol.23, № 3 (89). P. 66-70.

THE ROLE OF UROGENITAL INFECTIONS IN THE DEVELOPMENT OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

L. M. Rak

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The aim of the study – to examine the species composition and role of infectious (bacterial) factors in the development of background and precancerous cervical pathology, in order to improve the treatment effectiveness of this condition.

Materials and Methods. A comprehensive examination of 64 women of the reproductive age was conducted. The patients had verified precancerous cervical pathology (mild and moderate dysplasia – CIN 1 and CIN 2, respectively), diagnosed through objective examination. They underwent cervical inspection using mirrors, simple and extended colposcopy, cytological diagnostics, and cervical biopsy with subsequent histological examination and proliferation marker analysis (p16 and Ki-67, as indicated). The species spectrum of vaginal and cervical canal microflora was studied in the above-mentioned patients.

The presence of pathogenic and opportunistic bacterial microflora, including sexually transmitted infection (STI) pathogens (chlamydia, trichomonas, Gardnerella, mycoplasma, ureaplasma, gonococci, viral agents such as herpes simplex virus type II), was determined. Diagnostic methods for vaginal and cervical canal microbiocenosis and STIs included bacterioscopy (Gram stain), bacteriological examination with the determination of microbial count and antibiotic sensitivity, polymerase chain reaction (PCR), and direct immunofluorescence assay (DFA). For opportunistic microflora and mycoplasma/ureaplasma infection (*Mycoplasma hominis*/*Ureaplasma urealyticum*), a titer of 1×10^4 and above was considered etiologically significant. A systematic analysis method was employed to process various sources available through PubMed, BMC, ScienceDirect, The Lancet, and The WHO.

Results. As a result of the examinations, all patients (100 %) with confirmed cervical dysplasia had some form of pathogenic bacterial microflora or high-titer opportunistic microorganisms. The majority of women (81.2 %) had microbial associations (ranging from 2 to 5 microbial agents). High-risk human papillomavirus (HR-HPV) was detected in 51.6 % of the women, though it was not present in all patients. The combination of bacterial flora with HR-HPV correlated with the severity of dysplasia.

Conclusions: 1. At the diagnostic stage, in patients with background cervical pathology and cervical neoplasia, in addition to HR-HPV DNA diagnostics, testing for urogenital infections, sexually transmitted infections, and opportunistic microflora is essential, with microbial counts and antibiotic sensitivity taken into account. 2. Treatment for the above category of patients should be phased, starting with a conservative course of therapy for urogenital infections.

Вступ

Згідно з повідомленням ВООЗ від 5 березня 2024 року рак шийки матки посідає четверте місце серед ракових захворювань, що поширені серед жінок. Усього у світі зареєстровано 660 000 нових випадків раку шийки матки та близько 350 000 смертей у 2022 році [1]. Найбільш поширеним фактором виникнення раку шийки матки є папіломавірус людини (ВПЛ). Деякі дослідження стверджують, що близько 99,7 % випадків раку шийки матки (РШМ) спричинені ВПЛ [2,3]. Хоч ВПЛ є найбільш поширеною причиною РШМ, однак це не єдиний етіологічний чинник. Із неоплазією шийки матки також пов'язані такі бактеріальні агенти, як *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *M. hominis* та *Ureaplasma spp.* [4, 5].

Водночас залишається відкритим питання, що саме є первинним чинником: наявність дисбіотичного процесу у піхві сприяє формуванню більш виражених патоморфологічних змін в цервікальному епітелії, інфікованому ВПЛ, чи персистенція ВПЛ створює сприятливий фон для проліферації умовно-патогенної облигатно-анаеробної мікрофлори у піхві з розвитком тяжкого дисбіозу [6].

Мета роботи

Вивчити видовий склад та роль інфекційного (бактеріального) чинника у виникненні передракової патології шийки матки з метою підвищення ефективності лікування цієї патології.

Матеріали і методи дослідження

Проведено комплексне обстеження 64 жінок репродуктивного віку, які мали цитологічно та гістологічно верифіковану передракову патологію шийки матки (дисплазії легкого та середнього ступенів тяжкості – CIN 1 та CIN 2, відповідно), діагностовану при об'єктивному обстеженні (критерій включення). Вивчено видовий спектр мікрофлори піхви та клінічна та експериментальна патологія. 2024. Т.23, № 3 (89)

цервікального каналу у вищевказаних пацієнток. Їм проведені огляд шийки матки в дзеркалах, проста та розширена кольпоскопія, цитологічне дослідження матеріалу з шийки матки, за показами – біопсія з наступним гістологічним дослідженням та визначенням маркерів проліферації p16 та KI 67. Визначали наявність патогенної та умовно-патогенної бактеріальної мікрофлори, у тому числі – збудників сексуально-трансмісивних інфекцій (хламідії, трихомонади, гонококи, мікоплазми, уреаплазми, вірусні агенти (вірус простого герпесу (тип II), а також віруси папіломи людини високого канцерогенного ризику (ВПЛ ВКР)). Проведено ретроспективний аналіз видового спектру діагностованої мікрофлори піхви та цервікального каналу. Критерієм виключення слугувала фонова патологія шийки матки та випадки підозри на диспластичні стани шийки матки за даними кольпоскопічної діагностики без цитологічної та гістологічної верифікації цієї патології. Пацієнтки обстежувались із дотриманням правил біоетики та лише за умови їх поінформованої згоди на вищевказану діагностику та подальше лікування залежно від отриманих результатів.

Із методів діагностики мікробіоценозу піхви та цервікального каналу, а також сексуально-трансмісивних інфекцій використано бактеріоскопічне дослідження (фарбування за Грамом), бактеріологічне дослідження з визначенням мікробного числа та чутливості до антибіотиків, полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) та реакція прямої імунофлуоресценції (РІПФ). Для умовно-патогенної мікрофлори, міко- уреаплазменної інфекції (*Mycoplasma hominis*/*Ureaplasma urealyticum*) етіологічно значимим вважали титр 1×10^4 і вище).

Статистичний аналіз даних проводили методами варіаційної статистики, використовуючи критерії Фішера та Ст'юдента. Достовірність відмінностей визначалася при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

У всіх пацієнток (100 %), у яких підтверджені диспластичні стани шийки матки, діагностована та чи інша патогенна бактеріальна мікрофлора чи умовно-патогенні мікроорганізми у високому титрі. Трихомонади виявлено у 46 жінок (71,9%); хламідії – у 23 (35,9%); гонококи – у 12 (18,7 %) пацієнток; міко-уреаплазменна інфекція – у 18 (28,1 %) та в 11 (17,2 %) випадків, відповідно. Вірус герпесу (тип 2) діагностовано у 8 пацієнток (12,5 %). Бактеріальна умовно-патогенна мікрофлора (*S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *P. vulgaris*) виявлено у 42 (65,6 %) випадків. Переважну більшість становили пацієнтки з асоціаціями мікроорганізмів (81,2 % жінок). Траплялися від двох до 5 збудників у складі мікст-інфекції.

Отже, найчастіше при цервікальних неоплазіях визначали трихомоніаз. На думку науковців [6], трихомонадна інфекція, яка змінила свої властивості в умовах мікст-інфекції і яка зараз не просто діагностується рутинними методами, потребує переоцінки її ролі у мікст-інфекціях у генезі CIN та удосконалення підходів до лікування [5,6]. Наголошується, що трихомонадна інфекція на сьогодні набула поширеності серед певних верств населення і є тим етіологічним фактором передракових захворювань шийки матки, якому слід надати більшої уваги на етапі діагностики та лікування вищезгаданих осіб [6].

На другому місці за частотою вияву – хламідійна інфекція. *Chlamydia trachomatis* визначена як серйозна проблема для здоров'я. Цей збудник асоціюється з гіпертрофією шийки матки та індукцією плоскоклітинної метаплазії, забезпечуючи можливий зв'язок з інфекцією ВПЛ [7]. Дослідники відзначають, що інфекція *C. trachomatis* була значно пов'язана з підвищеним ризиком розвитку інвазивного раку шийки матки. Крім того, у літературі наявна точка зору, що інфекція *C. trachomatis* також пов'язана з підвищеним ризиком інфікування ВПЛ, а також персистенцією ВПЛ, тому внаслідок цієї інвазії підвищується ризик розвитку передракових станів, а надалі й раку шийки матки [8]. Згідно з деякими дослідженнями у хворих на рак шийки матки інфекція *Ureaplasma urealyticum* більш поширена, ніж *Mycoplasma hominis*, вона наявна (присутня) у 57,5 % плоскоклітинних інтраепітеліальних уражень високого ступеня, у 36,59 % плоскоклітинних внутрішньоепітеліальних уражень низького ступеня та лише у 21,33 % у зразках шийки матки з нормальною цитологією [9]. Відповідно до (Згідно) мета-аналізу, котрий включав 22 дослідження з 16181 учасником, *Ureaplasma urealyticum* і *Ureaplasma parvum* асоціювалися зі значно підвищеним ризиком загального інфікування ВПЛ, а *U. urealyticum* і *Mycoplasma genitalium* асоціювалися зі значно підвищеним ризиком інфікування ВПЛ високого ризику. Крім того, *U. urealyticum*, *U. parvum* і *Mycoplasma hominis* пов'язані зі значно підвищеним ризиком аномальної цитопатології шийки матки [4]. Проте, на думку інших дослідників, необхідні провести подальші дослідження із залученням більшої популяції, щоб виявити роль бактеріальної

коінфекції з ВПЛ високого ризику та серотипами *U. urealyticum* і *U. parvum* [10].

Отже, у всіх пацієнток із передраковою патологією шийки матки, у піхві та ендocerвіксі встановлена присутність інфекційного фактора (100 % випадків). Із них персистенція вірусів папіломи високого онкогенного ризику, згідно з нашими спостереженнями, визначалася у 33 (51,6 %) жінок, що підкреслює роль у розвитку диспластичних процесів шийки матки не лише ВПЛ, а й бактеріальної патогенної та умовно-патогенної мікрофлори та збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом. Вищевказані особливості флори, що персистує в піхві та ендocerвіксі у хворих із дисплазіями шийки матки до певної міри підтверджує факт участі мікрофлори піхви у механізмах ініціації неопластичних процесів у присутності ВПЛ. Можливо, на момент обстеження пацієнток із дисплазіями без ВПЛ, останній вже був елімінований імунними факторами захисту організму і виявлені неоплазії – це наслідки персистенції ВПЛ у минулому, що продовжують прогресувати в умовах хронічного цервіциту і вульвовагініту, спричинених бактеріальною флорою.

Вочевидь можна зрозуміти, що після контамінації шийки матки патогенною бактеріальною флорою існує значний ризик інфікування ВПЛ, який згідно з дослідженнями є провідним етіологічним фактором розвитку передракових і злоякісних захворювань шийки матки [11].

Зважаючи на тісний зв'язок між раком шийки матки та інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), існує потреба визначати ко-інфекцію ІПСШ та ВПЛ не тільки у хворих на рак шийки матки [8], а й на етапі діагностики передракових станів.

Лікування ІПСШ особливо, при асоціації їх з ВПЛ, має першорядне значення для запобігання розвитку і прогресії передракових уражень [11]. Враховуючи тісний зв'язок між стійким бактеріальним, ВПЛ інфікуванням та раком шийки матки, зацікавлені сторони повинні прагнути до безпечного захищеного статевого контакту, підвищення обізнаності про ВПЛ та ризику інфікування урогенітальними інфекціями, забезпечення доступу до вакцинації проти ВПЛ [12] та профілактики інфікування репродуктивного тракту патогенною мікрофлорою, зокрема збудниками захворювань, що передаються статевим шляхом [10,13,14,15].

Висновки

1. На діагностичному етапі для хворих із фоною патологією шийки матки та цервікальними неоплазіями обов'язковим є обстеження на збудники інфекцій, що передаються статевим шляхом, та ДНК вірусу папіломи людини високого канцерогенного ризику.

2. Лікування вищевказаної категорії пацієнток повинно бути поетапним та його слід розпочинати з терапії урогенітальних інфекцій.

Перспективи подальших досліджень

Планується вивчення механізму впливу виключно урогенітальних інфекцій, зокрема інфекцій, що

передаються статевим шляхом, на розвиток та прогресію інтрацервікальних неоплазій.

Список літератури

- World Health Organization. Cervical cancer [Internet]. Geneva: WHO; 2024[cited 2024 Oct 18]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>
- Okunade KS. Human papillomavirus and cervical cancer. *J Obstet Gynaecol.* 2020;40(5):602-8. doi: 10.1080/01443615.2019.1634030
- Abebe M, Eshetie S, Tessema B. Prevalence of sexually transmitted infections among cervical cancer suspected women at University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, North-west Ethiopia. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2021[cited 2024 Nov 12];21(1):378. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8063310/pdf/12879_2021_Article_6074.pdf doi: 10.1186/s12879-021-06074-y
- Ye H, Song T, Zeng X, Li L, Hou M, Xi M. Association between genital mycoplasmas infection and human papillomavirus infection, abnormal cervical cytopathology, and cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;297(6):1377-87. doi: 10.1007/s00404-018-4733-5
- Бу Вейвей, Бенюк ВО, Дронова ВЛ, Щерба ОА, Ковалюк ТВ. Сучасні аспекти мікробного пейзажу піхви та гуморальної імунної відповіді організму у жінок з хламідійно-вірусним цервіковажнітом, корекція порушень. *Репродуктивна ендокринологія.* 2016;6:46-9. doi: 10.18370/2309-4117.2016.32.46-49
- Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Ластовецька ЛД, Неймарк ОС. Роль мікст-інфекцій в генезі цервікальних інтраепітеліальних неоплазій. *Медичні аспекти здоров'я чоловіка.* 2018;3:42-7.
- Silva J, Cerqueira F, Medeiros R. Chlamydia trachomatis infection: implications for HPV status and cervical cancer. *Arch Gynecol Obstetr.* 2014;289(4):715-23. doi: 10.1007/s00404-013-3122-3
- Wallin KL, Wiklund F, Luostarinen T, Angström T, Anttila T, Bergman F, et al. A population-based prospective study of Chlamydia trachomatis infection and cervical carcinoma. *Int J Cancer.* 2002;101(4):371-4. doi: 10.1002/ijc.10639
- Choi Y, Roh J. Cervical cytopathological findings in Korean women with Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis, and Ureaplasma urealyticum infections. *Scientific World Journal* [Internet]. 2014[cited 2024 Nov 08];2014:756713. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3910385/pdf/TSWJ2014-756713.pdf> doi: 10.1155/2014/756713
- Teklehaimanot DA, Mekuria AD, Dadi AF, Derseh BT. Precancerous lesion determinants in women attending cervical cancer screening at public health facilities in North Shoa Zone, Amhara, Ethiopia: an unmatched case-control study. *BMC Womens Health* [Internet]. 2024[cited 2024 Nov 12];24(1):271. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11067165/pdf/12905_2024_Article_3113.pdf doi: 10.1186/s12905-024-03113-z
- Panjković M, Ivković-Kapicl T. Etiology and pathogenesis of precancerous lesions and invasive cervical carcinoma. *Med Pregl.* 2008;61(7-8):364-8. doi: 10.2298/mpns0808364p
- Burger EA, Portnoy A, Campos NG, Sy S, Regan C, Kim JJ. Choosing the optimal HPV vaccine: the health impact and economic value of the nonavalent and bivalent HPV vaccines in 48 Gavi-eligible countries. *Int J Cancer.* 2021;148(4):932-40. doi: 10.1002/ijc.33233
- Tantengco OAG, Nakura Y, Yoshimura M, Nishiumi F, Llamas-Clark EF, Yanagihara I. Co-infection of human papillomavirus and other sexually transmitted bacteria in cervical cancer patients in the Philippines. *Gynecol Oncol Rep* [Internet]. 2022[cited 2024 Nov 12];40:100943. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8899213/pdf/main.pdf> doi: 10.1016/j.gore.2022.100943
- Hailemariam T, Yohannes B, Aschenaki H, Mamaye E, Orkaido G, Seta M. Prevalence of Cervical Cancer and Associated Risk factors *Клінічна та експериментальна патологія.* 2024. Т.23, № 3 (89)

among women attending cervical Cancer screening and Diagnosis Center at Yirgalem General Hospital, Southern Ethiopia. *J Cancer Sci Ther.* 2017;9:730-5.

- Mardhia M, Yasmon A, Indarti J, Rachmadi L. Role of Ureaplasma urealyticum and Ureaplasma parvum as Risk Factors for Cervical Dysplasia with Human Papillomavirus. *J Pure Appl Microbiol.* 2023;17(3):1691-9. doi: 10.22207/JPAM.17.3.33

References

- World Health Organization. Cervical cancer [Internet]. Geneva: WHO; 2024[cited 2024 Oct 18]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>
- Okunade KS. Human papillomavirus and cervical cancer. *J Obstet Gynaecol.* 2020;40(5):602-8. doi: 10.1080/01443615.2019.1634030
- Abebe M, Eshetie S, Tessema B. Prevalence of sexually transmitted infections among cervical cancer suspected women at University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, North-west Ethiopia. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2021[cited 2024 Nov 12];21(1):378. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8063310/pdf/12879_2021_Article_6074.pdf doi: 10.1186/s12879-021-06074-y
- Ye H, Song T, Zeng X, Li L, Hou M, Xi M. Association between genital mycoplasmas infection and human papillomavirus infection, abnormal cervical cytopathology, and cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;297(6):1377-87. doi: 10.1007/s00404-018-4733-5
- Bu Weiwei, Beniuk VO, Dronova VL, Shcherba OA, Kovalyuk TV. Suchasni aspekty mikrobnogo peizazhu pikhvy ta humoral'noi imunnoi vidpovidi orhanizmu u zhinok z khlamidiino-virusnym tservikovahinitom, korektsiia porushen' [Modern aspects of the microbial landscape of the vagina and humoral immune response in women with chlamydia-viral cervicovaginitis. Correction of violations]. *Reproductive Endocrinology.* 2016;6:46-9. doi: 10.18370/2309-4117.2016.32.46-49 (in Ukrainian).
- Benyuk VA, Goncharenko VN, Lastovetskaya LD, Neymark OS. Rol' mikst-infektsii v genezi tservi kal'nykh intraepitelial'nykh neoplazii [The role of mixed infection in the genesis of cervical intraepithelial neoplasia]. *Medical Aspects of Man's Health.* 2018;3:42-7. (in Ukrainian).
- Silva J, Cerqueira F, Medeiros R. Chlamydia trachomatis infection: implications for HPV status and cervical cancer. *Arch Gynecol Obstetr.* 2014;289(4):715-23. doi: 10.1007/s00404-013-3122-3
- Wallin KL, Wiklund F, Luostarinen T, Angström T, Anttila T, Bergman F, et al. A population-based prospective study of Chlamydia trachomatis infection and cervical carcinoma. *Int J Cancer.* 2002;101(4):371-4. doi: 10.1002/ijc.10639
- Choi Y, Roh J. Cervical cytopathological findings in Korean women with Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis, and Ureaplasma urealyticum infections. *Scientific World Journal* [Internet]. 2014[cited 2024 Nov 08];2014:756713. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3910385/pdf/TSWJ2014-756713.pdf> doi: 10.1155/2014/756713
- Teklehaimanot DA, Mekuria AD, Dadi AF, Derseh BT. Precancerous lesion determinants in women attending cervical cancer screening at public health facilities in North Shoa Zone, Amhara, Ethiopia: an unmatched case-control study. *BMC Womens Health* [Internet]. 2024[cited 2024 Nov 12];24(1):271. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11067165/pdf/12905_2024_Article_3113.pdf doi: 10.1186/s12905-024-03113-z
- Panjković M, Ivković-Kapicl T. Etiology and pathogenesis of precancerous lesions and invasive cervical carcinoma. *Med Pregl.* 2008;61(7-8):364-8. doi: 10.2298/mpns0808364p
- Burger EA, Portnoy A, Campos NG, Sy S, Regan C, Kim JJ. Choosing the optimal HPV vaccine: the health impact and economic value of the nonavalent and bivalent HPV vaccines in 48 Gavi-eligible countries. *Int J Cancer.* 2021;148(4):932-40. doi: 10.1002/ijc.33233

13. Tantengco OAG, Nakura Y, Yoshimura M, Nishiumi F, Llamas-Clark EF, Yanagihara I. Co-infection of human papillomavirus and other sexually transmitted bacteria in cervical cancer patients in the Philippines. *Gynecol Oncol Rep* [Internet]. 2022[cited 2024 Nov 12];40:100943. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8899213/pdf/main.pdf> doi: 10.1016/j.gore.2022.100943
14. Hailemariam T, Yohannes B, Aschenaki H, Mamaye E, Orkaido G, Seta M. Prevalence of Cervical Cancer and Associated Risk factors among women attending cervical Cancer screening and Diagnosis Center at Yirgalem General Hospital, Southern Ethiopia. *J Cancer Sci Ther*. 2017;9:730-5.
15. Mardhia M, Yasmon A, Indarti J, Rachmadi L. Role of *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum* as Risk Factors for Cervical Dysplasia with Human Papillomavirus. *J Pure Appl Microbiol*. 2023;17(3):1691-9. doi: 10.22207/JPAM.17.3.33

Відомості про автора:

Рак Л. М. – к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

E-mail: ileyarlm999@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4394-3274>

Information about authors:

Rak L. M. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: ileyarlm999@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4394-3274>

Стаття надійшла до редакції 11.09.2024

© Л. М. Рак

