

Olga Plisko

ORCID 0000-0003-3154-6180

Cilvēka papilomas vīrusa
genotipu, maksts ekosistēmas,
seksuāli transmisīvo infekciju,
cilvēka imunoģenētikas un
sociālo faktoru ietekme uz
dzemdes kakla priekšvēža
izmaiņu attīstību

Promocijas darba kopsavilkums zinātnes doktora grāda
“zinātnes doktors (*Ph. D.*)” iegūšanai

Nozaru grupa – medicīnas un veselības zinātnes

Nozare – klīniskā medicīna

Apakšnozare – dzemdniecība un ginekoloģija

Rīga, 2026

Promocijas darbs izstrādāts Rīgas Stradiņa universitātē, Dzemdniecības un ginekoloģijas katedrā, un Rīgas Austrumu klīniskajā universitātes slimnīcā, Latvijā

Promocijas darba vadītāja:

Dr. med. asociētā profesore **Jana Žodžika**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Oficiālie recenzenti:

Dr. med. asociētā profesore **Anna Miskova**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. hab. biol. profesors **Indriķis Muižnieks**,
Latvijas Universitāte

Dr. med. profesore **Kristina Jariene**,
Lietuvas Veselības zinātņu universitāte

Promocijas darba priekšsēdētājs:

Dr. habil. med. profesors **Jānis Gardovskis**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Promocijas padome:

Dr. habil. med. profesore **Ludmila Vīksna**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Ph. D. asociētā profesore **Anda Kīvīte-Urtāne**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. med. asociētā profesore **Anna Miskova**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. med. profesore **Natālija Vedmedovska**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Promocijas darbs tiks aizstāvēts Klīniskās medicīnas promocijas padomes atklātā sēdē 2026. gada 23. septembrī plkst. 13.00 Hipokrāta auditorijā, Dzirciema ielā 16, Rīgas Stradiņa universitātē.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU tīmekļa vietnē:
<https://www.rsu.lv/promocijas-darbi>

Promocijas darbs izstrādāts ar projekta “Dzemes kakla vēža klīnisko un molekulāro īpatnību izpēte agrīnas diagnostikas un ārstēšanas stratēģijas uzlabošanai” atbalstu. Nr. RSU ZP 04/2013.

Satura rādītājs

Darbā izmantotie saīsinājumi	5
Ievads	6
Pētījuma mērķis	7
Pētījuma uzdevumi	7
Pētījuma hipotēzes	8
Pētījuma novitāte	8
1. Materiāli un metodes	9
2. Rezultāti	12
2.1. Sociāldemogrāfiskie un uzvedības faktori	12
2.2. Maksts ekosistēma	12
2.3. AR-CPV DNS un E6/E7 mRNS	13
2.4. Maksts infekcijas	14
2.5. Vienfaktora un daudzfaktoru loģistiskā regresija	14
2.6. HLA II klases genotipēšana	15
Diskusija	17
Secinājumi	24
Priekšlikumi	25
Publikāciju, ziņojumu un patentu saraksts par promocijas darba tēmu	26
Literatūras un avotu saraksts	28

Darbā izmantotie saīsinājumi

AV	aerobs vaginīts
AR-CPV	augsta riska cilvēka papilomas vīruss
BV	bakteriālā vaginoze
CIN	cervikāla intraepiteliāla neoplāzija
CPV	cilvēka papilomas vīruss
DNS	dezoksiribonukleīnskābe
HIV	cilvēka imūndeficīta vīruss (<i>human immunodeficiency virus</i>)
HLA	cilvēka leikocītu antigēns (<i>human leucocyte antigen</i>)
HSIL	augstas pakāpes plakanšūnu intraepiteliāls bojājums (<i>high-grade squamous intraepithelial lesion</i>)
LBP	laktobacilāra pakāpe
MI	mākslīgais intelekts
mRNS	mesendžera ribonukleīnskābe
msAV	vidēji smags – smags aerobs vaginīts (<i>moderate to severe aerobic vaginitis</i>)
OR	izredžu attiecība (<i>odds ratio</i>)
PĶR	polimerāzes ķēdes reakcija
PVO	Pasaules Veselības organizācija
STI	seksuāli transmisīva infekcija
TI	ticamības intervāls

Ievads

2008. gadā vācu virusologs Haralds cur Hauzens (*Harald zur Hausen*) saņēma Nobela prēmiju fizioloģijā vai medicīnā par atklājumu, ka persistējoša augsta riska cilvēka papilomas vīrusa (CPV) infekcija ir galvenais dzemdes kakla vēža cēlonis. Viņa pētījumi būtiski mainīja izpratni par dzemdes kakla karcinogēni un nodrošināja zinātnisko pamatu profilaktisko CPV vakcīnu izstrādei (Baumann and Doeberitz, 2024). Kopš tā laika šīs vakcīnas ir kļuvušas par nozīmīgu globālo dzemdes kakla vēža profilakses sastāvdaļu, iezīmējot būtisku progresu sieviešu veselības aizsardzībā.

Dzemdes kakla vēzis joprojām ir viens no vislabāk novēršamajiem ļaundabīgajiem audzējiem, pateicoties tā labi izpētītajai etioloģijai un lēnajai slimības progresijai. CPV infekcija ir obligāts dzemdes kakla vēža attīstības priekšnosacījums, taču tā pati par sevi nav pietiekama; lielākā daļa infekciju ir pārejošas un izzūd spontāni. Tomēr daļai sieviešu, īpaši tām, kuras ir inficētas ar augsta riska CPV genotipiem, infekcija var persistēt un izraisīt pirmsvēža izmaiņas un vēlāk invazīvu dzemdes kakla vēzi. Šī progresija parasti norit vairāku gadu garumā, nodrošinot plašu laika logu bojājumu agrīnai atklāšanai un ārstēšanai, lai novērstu malignizāciju.

Uzsverot dzemdes kakla vēža novēršamību, Pasaules Veselības organizācija (PVO) 2020. gadā ieviesa globālu stratēģiju šīs slimības izskaušanai kā sabiedrības veselības problēmai. Stratēģijas mērķis ir samazināt saslimstību līdz mazāk nekā 4 gadījumiem uz 100 000 sieviešu gadu. Lai sasniegtu šo mērķi līdz 2030. gadam, PVO iesaka, ka 90 % meiteņu līdz 15 gadu vecumam ir pilnībā vakcinētas pret CPV, 70 % sieviešu tiek veikts skrīnings 35 un 45 gadu vecumā un 90 % sieviešu ar diagnosticētu dzemdes kakla patoloģiju saņem atbilstošu ārstēšanu (WHO, 2020).

Neskatoties uz šiem globālajiem centieniem, dzemdes kakla vēzis daudzās valstīs, tostarp Latvijā, joprojām ir būtiska sabiedrības veselības problēma. Latvijā dzemdes kakla vēzis ir otrs biežākais ļaundabīgais audzējs reproduktīvā vecuma sievietēm, un saslimstības rādītāji pēdējo 15 gadu laikā ir saglabājušies stabili, neraugoties uz valsts skrīninga un CPV vakcinācijas programmu ieviešanu. Šīs tendences norāda uz būtiskiem profilakses stratēģijas trūkumiem un uzsver nepieciešamību padziļināti izprast faktorus, kas ietekmē CPV persistenci un slimības progresēšanu.

Lai gan CPV infekcija ir priekšnoteikums dzemdes kakla vēža attīstībai, tā viena pati nenosaka klīnisko iznākumu. Arvien vairāk pierādījumu liecina, ka progresēšanu no CPV infekcijas līdz pirmsvēža bojājumiem un invazīvam vēzim ietekmē sarežģīta vīrusu, saimniekorganisma, vides un uzvedības faktoru mijiedarbība. Tie ietver konkrēto CPV genotipu, saimniekorganisma ģenētisko uzņēmību, imūno atbildi, koinfekcijas ar citiem

seksuāli transmisīviem patogēniem, maksts mikrobiotas sastāvu, smēķēšanu un seksuālo uzvedību u. c. (Kyrgiou et al., 2017; Trottier and Franco, 2006). Tādēļ arvien vairāk tiek atzīts, ka pašreizējās “viens der visiem” skrīninga un uzraudzības stratēģijas var nebūt pietiekamas, lai efektīvi tiktu ņemti vērā atšķirīgie riski dažādās populācijās.

Īpaši augsta riska CPV (AR-CPV) pozitīvām sievietēm precīza riska stratifikācija ir būtiska, lai izvairītos gan no pārmērīgas ārstēšanas, gan no nepietiekamas diagnostikas. Lai gan universāls CPV balstīts skrīnings ir uzrādījis augstāku jutību salīdzinājumā ar citoloģiskām metodēm (Arbyn et al., 2013), tas vienlaikus palielina sieviešu skaitu, kuras tiek nosūtītas uz novērošanu un invazīvām procedūrām, no kurām lielākajai daļai nekad neattīstīsies augsta riska bojājumi. Tas ir īpaši nozīmīgi ierobežotu veselības aprūpes resursu apstākļos un vakcinētās populācijās, kur dzemdes kakla patoloģijas izplatība ir sagaidāma mazāka. Tāpēc ir nepieciešami prognozējoši modeļi, kas integrē vairākus riska faktorus, tostarp ģenētiskos, mikrobioloģiskos, uzvedības un demogrāfiskos raksturlielumus, lai precīzāk identificētu sievietes ar visaugstāko risku un personalizētu profilakses stratēģijas. Populācijai specifisku riska marķieru noteikšana var uzlabot skrīninga programmu efektivitāti, veicināt agrīnu augstas pakāpes bojājumu atklāšanu un palīdzēt sasniegt PVO dzemdes kakla vēža izskaušanas stratēģijas mērķus.

Pētījuma mērķis

Noteikt saistību starp dažādiem sociālajiem faktoriem, maksts ekosistēmu, maksts infekcijām, tostarp seksuāli transmisīvām infekcijām un augsta riska cilvēka papilomas vīrusu, cilvēka leukocītu antigēna (HLA) II klases alēlēm un dažādām dzemdes kakla pirmsvēža izmaiņu pakāpēm.

Pētījuma uzdevumi

1. Novērtēt un salīdzināt sociālos un uzvedības faktorus sievietēm ar pierādītu dzemdes kakla neoplāziju un bez pierādītas neoplāzijas.
2. Analizēt maksts pH un maksts mikrofluoru sievietēm ar dzemdes kakla intraepiteliālu neoplāziju un bez dzemdes kakla intraepiteliālas neoplāzijas.
3. Izvērtēt augsta riska CPV, seksuāli transmisīvo un citu maksts infekciju sastopamību pacientēm ar dzemdes kakla pirmsvēža bojājumiem un bez tiem.
4. Noteikt HLA II klases alēļu ģenētiskos variantus sievietēm ar dzemdes kakla pirmsvēža bojājumiem un bez tiem.

Pētījuma hipotēzes

1. Sievietēm ar dzemdes kakla priekšvēža bojājumiem ir lielāka sociālo un uzvedības riska faktoru izplatība nekā sievietēm bez šādiem bojājumiem.
2. Sievietēm ar dzemdes kakla intraepiteliālu neoplāziju ir paaugstināts maksts pH un biežāk sastopama patoloģiska maksts mikroflora nekā sievietēm bez šīs patoloģijas.
3. Augsta riska CPV, seksuāli transmisīvo un citu maksts infekciju izplatība ir būtiski biežāka sievietēm ar dzemdes kakla priekšvēža bojājumiem nekā sievietēm bez tiem.
4. Noteiktas HLA II klases alēles ir saistītas ar paaugstinātu dzemdes kakla priekšvēža bojājumu attīstības risku.

Pētījuma novitāte

Šajā pētījumā tika analizēts plašs ar cervikālu intraepiteliālu neoplāziju (CIN) saistīto faktoru loks, īpašu uzmanību pievēršot maksts ekosistēmas traucējumiem un saimniekorganisma imunoģenētiskajām variācijām. Lai gan persistenta augsta riska cilvēka papilomas vīrusa infekcija ir nepieciešams nosacījums dzemdes kakla neoplāzijas attīstībai, tikai nelielai daļai inficēto sieviešu attīstās klīniski nozīmīga slimība. Primārā CPV balstītā skrīninga kontekstā joprojām būtisks klīniskais izaicinājums ir identificēt tās CPV pozitīvas sievietes, kurām ir paaugstināts progresijas risks. Šī pētījuma rezultāti apliecina mikrobioloģisko un saimniekorganisma faktoru iekļaušanas nozīmi turpmākās riska stratifikācijas pieejās.

Būtisks šī pētījuma atklājums ir konstatētā saistība starp aerobo vaginītu un histoloģiski pierādītu dzemdes kakla neoplāziju, īpaši ar augsta riska bojājumiem. Atšķirībā no iepriekšējiem pētījumiem, kuros galvenā uzmanība tika pievērsta bakteriālajai vaginozei, šis pētījums uzsver iekaisīgu maksts stāvokļu nozīmi. Modificētās Dondersa-Šrēdera (*Donders-Schröder*) skalas izmantošana maksts izdalījumu natīvo preparātu mikroskopijā nodrošināja konsekvētāku un detalizētāku maksts mikrofloras klasifikāciju, ļaujot diferencēt bakteriālo vaginozi, aerobo vaginītu un jauktus mikrofloras tipus, tādējādi mazinot diagnostiskas kļūdas risku.

Turklāt šis pētījums ir pirmais, kurā analizēti HLA II klases gēnu varianti Latvijas sievietēm ar dzemdes kakla priekšvēža slimību. Tika identificētas vairākas HLA alēles, kas ir saistītas ar paaugstinātu vai samazinātu augsta riska dzemdes kakla bojājumu risku, tostarp varianti, kas iepriekš šādā kontekstā nav aprakstīti. Ņemot vērā populācijai raksturīgo ģenētisko daudzveidību, šie rezultāti paplašina izpratni par saimniekorganisma imunoģenētisko faktoru lomu dzemdes kakla slimību uzņēmībā un uzsver mazāk pētītu populāciju nozīmi dzemdes kakla vēža izpētē.

1. Materiāli un metodes

Pētījums tika veikts Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Ambulatorajā daļā. Tas tika izstrādāts kā šķērsgriezuma pētījums. Dalībnieču iekļaušana un klīniskās pārbaudes tika veiktas laikposmā no 2016. gada janvāra līdz 2017. gada jūnijam, savukārt laboratoriskās analīzes vēlāk – laika periodā no 2016. gada jūlija līdz 2022. gada decembrim. Pētījuma grupā tika secīgi iekļautas pacientes, kuras tika nosūtītas uz kolposkopisko izmeklēšanu izmainītas dzemdes kakla citoloģijas dēļ. Kontroles grupā tika iekļautas sievietes, kuras apmeklēja ginekologu profilaktiski vai arī sakarā ar ne-dzemdes kakla slimību novērošanu un kurām bija normāla dzemdes kakla citoloģija.

Izslēgšanas aprēķins balstījās uz augsta riska CPV dezoksiribonukleīnskābes (DNS) izplatību kā galveno etioloģisko faktoru. Pieņemot 80 % statistisko jaudu, 5 % nozīmīguma līmeni, minimālo AR-CPV izplatību 30 % pētījuma grupā un maksimāli 10 % kontroles grupā, katrā grupā bija nepieciešami vismaz 63 dalībnieki. Lai kompensētu iespējamās izstāšanās gadījumus, izslēgšanas kritēriji ietvēra vecumu līdz 18 gadiem, iepriekšēju dzemdes kakla intraepiteliālās neoplāzijas vai dzemdes kakla vēža anamnēzi, grūtniecību un atteikšanos piedalīties pētījumā.

Iekļaušanas kritēriji: vecums ≥ 18 gadi, parakstīta informētā piekrišana, izmainīts dzemdes kakla citoloģijas rezultāts (pētījuma grupai) vai normāls dzemdes kakla citoloģijas rezultāts (kontroles grupai). Izslēgšanas kritēriji ietvēra vecumu līdz 18 gadiem, iepriekšēju dzemdes kakla intraepiteliālās neoplāzijas vai dzemdes kakla vēža anamnēzi, grūtniecību un atteikšanos piedalīties pētījumā.

Klīniskā daļa

Pēc informētās piekrišanas sniegšanas visas dalībnieces aizpildīja strukturētu anketu par sociāldemogrāfiskajiem rādītājiem un uzvedības faktoriem. Tika veikta ginekoloģiskā izmeklēšana ar maksts spoguļi. Tika noteikts maksts pH un no priekšējās maksts velves paņemti paraugi natīvā preparāta mikroskopijai. Dzemdes kakla paraugi tika ievākti un uzglabāti -80°C temperatūrā turpmākai AR-CPV DNS un mesendžera ribonukleīnskābes (mRNS) noteikšanai, seksuāli transmisīvo un citu maksts infekciju diagnostikai, kā arī HLA II klases gēnu analīzei.

Kolposkopija tika veikta visām dalībniecēm. Pētījuma grupā biopsijas tika ņemtas vismaz no divām dzemdes kakla vietām, savukārt kontroles grupā – gadījumos, kad kolposkopijas atrade bija aizdomīga par patoloģiju.

Sociāldemogrāfiskie un uzvedības faktori

Tika apkopoti šādi mainīgie: vecums, izglītības līmenis, smēķēšanas statuss, ģimenes stāvoklis un kontracepcijas lietošana. Vecums tika iedalīts trijās grupās (≤ 30 gadi, 31–49 gadi, ≥ 50 gadi). Izglītība tika klasificēta kā zema (pamatizglītība vai vidējā izglītība) vai augsta

(bakalaura grāds vai augstāks). Kontracepcijas metodes tika iedalītas efektīvajās metodēs (hormonālā kontracepcija, intrauterīnās ierīces vai sterilizācija), prezervatīvu lietošanā, pārtrauktā dzimumaktā vai kontracepcijas nelietošanā.

Maksts ekosistēmas novērtējums

Maksts pH tika mērīts ar *Machery-Nagel* pH strēmelēm; vērtības virs 4,4 tika uzskatītas par paaugstinātām. No maksts paraugiem tika veikta natīvā preparāta fāžu kontrasta mikroskopija. Novērtējums ietvēra laktobacilāras pakāpes (LBP), leukocītu skaitu, toksisko leukocītu īpatsvaru, “atslēgas” šūnu klātbūtni, eritrocītus, spermatozoīdus, parabazālās šūnas un fona mikrofloras raksturojumu.

LBP klasifikācija tika veikta saskaņā ar Dondersa modificēto Šrēdera skalu (Donders, 1999; Donders u. c., 2002):

- LBP I – dominē laktobaktēriju morfortipi, nav citu baktēriju;
- LBP IIa – laktobaktēriju dominance kopā ar citām baktēriju sugām;
- LBP IIb – citi mikroorganismi pārsniedz laktobaktēriju skaitu;
- LBP III – laktobaktērijas nav, klātesoši citi mikroorganismi.

Normāla maksts mikroflora atbilst LBP I un IIa, savukārt patoloģiska mikroflora – LBP IIb un III. Patoloģiska mikroflora tika papildus klasificēta kā bakteriālā vaginoze (BV), aerobais vaginīts (AV) vai jaukta BV–AV aina. AV smagums tika novērtēts, izmantojot salikto indeksu, kas ietvēra LBP, leukocītu skaitu, toksiskos leukocītus, fona mikrofloru un parabazālās šūnas. Vidēji smags līdz smags AV (msAV) tika definēts kā AV rādītājs pieci vai augstāks (Donders u. c., 1996; Donders, 1999; Donders u. c., 2002).

Kolposkopija un histoloģiskais novērtējums

Kolposkopiskos izmeklējumus veica sertificēti speciālisti saskaņā ar Eiropas kvalitātes nodrošināšanas vadlīnijām. Dzemdes kakla biopsiju paraugi tika fiksēti formalīnā, ieguldīti parafīnā, krāsoti ar hematoksilīnu un eozīnu, un tos izvērtēja sertificēts patologs. Histoloģiskās diagnozes tika klasificētas kā “nav CIN”, CIN1, CIN2, CIN3 vai karcinoma. Turpmākajai analīzei visas CIN pakāpes tika apvienotas kategorijā “visi CIN”, bet CIN2, CIN3 un karcinoma – kategorijā CIN2+.

CPV DNS un mRNS noteikšana

Dzemdes kakla paraugos tika analizēta visbiežāk sastopamo augsta riska CPV tipu (16/18, 31, 33, 45 un 58) DNS, kas kopumā izraisa aptuveni 90 % dzemdes kakla vēža gadījumu, izmantojot polimerāzes ķēdes reakciju (PĶR) pēc nukleīnskābju ekstrakcijas. E6/E7 mRNS no 14 augsta riska CPV tipiem tika noteikta, izmantojot multipleksu reālā laika PĶR un

automatizētas amplifikācijas sistēmas. Laboratoriskās analīzes tika veiktas sertificētās mikrobioloģijas un diagnostikas laboratorijās.

Seksuāli transmisīvo un citu maksts infekciju noteikšana

Septiņi maksts mikroorganismi (*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *M. hominis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, *U. parvum*) tika noteikti ar molekulārdiagnostikas metodēm, izmantojot DNS ekstrakciju un multipleksu reālā laika PĶR. Statistiskajai analīzei atlasītie patogēni tika apvienoti grupās “visas seksuāli transmisīvās infekcijas (STI)” vai “ne-STI mikoplazmas”.

HLA II klases genotipēšana

Dzemes kakla paraugi tika ievākti cilvēka DNS ekstrakcijai un zemas izšķirtspējas HLA II klases genotipēšanai. DRB1, DQA1 un DQB1 lokusu alēles tika analizētas, izmantojot reālā laika PĶR. Budžeta ierobežojumu dēļ HLA genotipēšana tika veikta tikai 84 sievietēm pētījuma grupā un 57 sievietēm kontroles grupā.

Statistiskā analīze

Statistiskā analīze tika veikta, izmantojot *Microsoft Excel 2020* un *IBM SPSS 20.0*. Saistība starp mainīgajiem tika izvērtēta, izmantojot Pīrsona hī kvadrāta testu vai Fišera precīzo testu. Par statistiski nozīmīgu tika uzskatīta p vērtība $< 0,05$. Tika veikta gan vienfaktora, gan daudzfaktoru loģistiskās regresijas analīze, lai izvērtētu saistību starp CIN2+ un dažādiem riska faktoriem. Daudzfaktoru analīzē tika iekļauti tikai tie mainīgie, kuri vienfaktora analīzē uzrādīja statistiski nozīmīgu saistību ($p < 0,05$). Izredžu attiecības tika aprēķinātas, lai novērtētu CIN2+ attīstības risku atkarībā no dažādiem riska faktoriem.

Ētiskie apsvērumi

Pētījums tika veikts saskaņā ar Helsinku deklarāciju. Pirms iekļaušanas pētījumā visas sievietes iepazinās ar dokumentu “Informācija par pētījumu” un parakstīja informētās piekrišanas formu. Pētījumu apstiprināja Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komiteja, Centrālā medicīnas ētikas komiteja un Rīgas Austumu klīniskās universitātes slimnīcas Zinātnes daļa.

2. Rezultāti

Pētījuma grupā bija 31 (28,2 %) sieviete ar CIN1, 57 (51,8 %) ar CIN2, 21 (19,1 %) ar CIN3 un 1 (0,9 %) sieviete ar dzemdes kakla vēzi.

2.1. Sociāldemogrāfiskie un uzvedības faktori

Dalībnieču vecums svārstījās no 19 līdz 59 gadiem. Vidējais vecums sievietēm pētījuma grupā bija 35,0 gadi ($\pm 9,3$), savukārt kontroles grupā – 37,1 gads ($\pm 8,0$) ($p = 0,059$). Vecumgrupā ≤ 30 gadi CIN1 un “visi CIN” tika konstatēti biežāk nekā “nav CIN” (attiecīgi $p = 0,032$ un $p = 0,039$). Citas statistiski nozīmīgas atšķirības starp vecumgrupām un CIN smaguma pakāpi netika konstatētas. Kontroles grupas sievietēm biežāk bija augstākā izglītība un viņas nesmēķēja. Savukārt sievietes ar jebkādas pakāpes CIN biežāk bija smēķētājas. Starp grupām netika konstatētas statistiski nozīmīgas atšķirības attiecībā uz ģimenes stāvokli un kontracepcijas metodēm. Tomēr 43,6 % pētījuma grupas dalībnieču nelietoja nekādu kontracepciju, salīdzinot ar 34,2 % kontroles grupā. Turklāt 24,5 % pētījuma grupas lietoja barjermetodi, konkrēti, vīriešu prezervatīvu, salīdzinot ar 34,2 % kontroles grupā.

2.2. Maksts ekosistēma

Paaugstināts maksts pH $>4,4$ tika novērots biežāk visās CIN smaguma pakāpēs. Patoloģiska maksts mikroflora tika statistiski nozīmīgi biežāk diagnosticēta pētījuma grupā nekā kontroles grupā (50 % pret 35 %, $p = 0,023$) un CIN2+ grupā nekā veselām sievietēm – attiecīgi 51,9 % pret 35 % ($p = 0,019$). Analizējot dažādas laktobaktēriju pakāpes, LBP I un IIa bija visbiežāk sastopamas sievietēm bez CIN. LBP IIb visbiežāk tika konstatēta CIN2+ pacientēm. LBP III BV un LBP III AV gadījumu skaits bija gandrīz vienāds sievietēm ar un bez CIN. LBP III jaukts BV–AV raksturīgs galvenokārt pacientēm ar CIN. Tomēr atšķirības starp LBP grupām nebija statistiski nozīmīgas. Jebkāda BV tika konstatēta biežāk CIN1 pacientēm nekā kontroles grupas sievietēm (25,8 % pret 7,7 %, $p = 0,01$) vai CIN2+ gadījumos (25,8 % pret 10,1 %, $p = 0,036$). Atšķirība jebkāda AV klātbūtnē tika novērota starp CIN2+ grupu un sievietēm ar “nav CIN” (36,7 % pret 20,5 %, $p = 0,012$). Tāda pati tendence tika novērota starp “visi CIN” un kontroles grupu, taču tā nerasniedza statistisko nozīmību (31,8 % pret 20,5 %, $p = 0,052$). Tomēr msAV īpatsvars bija ievērojami augstāks CIN2+ gadījumos, salīdzinot ar sievietēm bez CIN (16,5 % pret 5,1 %, $p = 0,009$), un arī “visi CIN” grupā, salīdzinot ar kontroles grupu (13,6 % pret 5,1 %, $p = 0,038$) (2.1. tabula).

Maksts pH un mikroflora

Faktors	nav CIN n = 117 n (%)	CIN1 n = 31 n (%)	CIN2+ n = 79 n (%)	visi CIN n = 110 n (%)	p vērtība nav CIN vs. visi CIN	p vērtība nav CIN vs CIN1	p vērtība nav CIN vs CIN2+	p vērtība CIN 1 vs CIN2+
pH								
≤ 4,4	95 (81,2)	18 (58,1)	39 (49,4)	57 (51,8)	< 0,0001	0,007	< 0,0001	0,411
> 4,4	22 (18,8)	13 (41,9)	40 (50,6)	53 (48,2)				
Laktobacilāra pakāpe (LBP)								
LBG I	40 (34,2)	8 (25,8)	18 (22,8)	26 (23,6)	0,121	0,090	0,184	0,488
LBG IIa	36 (30,8)	9 (29,0)	20 (25,3)	29 (26,4)				
LBG IIb	21 (17,9)	4 (12,9)	22 (27,8)	26 (23,6)				
LBG III BV	5 (4,3)	2 (6,5)	3 (3,8)	5 (4,6)				
LBG III AV	12 (10,2)	3 (9,7)	10 (12,7)	13 (11,8)				
LBG III BV-AV	3 (2,6)	5 (16,1)	6 (7,6)	11 (10,0)				
Mikroflora								
Normāla	76 (65,0)	17 (54,8)	38 (48,1)	55 (50,0)	0,023	0,300	0,019	0,525
Patoloģiska	41 (35,0)	14 (45,2)	41 (51,9)	55 (50,0)				
Bakteriālā vaginoze (BV)								
Nav BV	108 (92,3)	23 (74,2)	71 (89,9)	94 (85,5)	0,099	0,010	0,553	0,036
Jebkura BV	9 (7,7)	8 (25,8)	8 (10,1)	16 (14,5)				
Aerobs vaginīts (AV)								
Nav AV	93 (79,5)	25 (80,6)	50 (63,3)	75 (68,2)	0,052	0,887	0,012	0,079
Jebkurš AV	24 (20,5)	6 (19,4)	29 (36,7)	35 (31,8)				
msAV	6 (5,1)	2 (6,5)	13 (16,5)	15 (13,6)	0,038	0,674	0,009	0,225

2.3. AR-CPV DNS un E6/E7 mRNS

AR-CPV DNS pozitīvas bija 60,9 % sieviešu “visi CIN” grupā, 51,6 % CIN1 grupā un 64,6 % CIN2+ grupā, salīdzinot ar 7,7 % veselu sieviešu. Sievietēm ar jebkādas pakāpes CIN bija lielāka iespējamība noteikt AR-CPV E6/E7 mRNS ekspresiju nekā sievietēm bez CIN (2.2. tabula).

AR-CPV DNS un E6/E7 mRNS analīze

Faktors	nav CIN n = 117 n (%)	CIN1 n = 31 n (%)	CIN2+ n = 79 n (%)	visi CIN n = 110 n (%)	p vērtība nav CIN vs. visi CIN	p vērtība nav CIN vs CIN1	p vērtība nav CIN vs CIN2+	p vērtība CIN 1 vs CIN2+
Sešu biežāko tipu AR-CPV DNS								
Negatīva	108 (92,3)	15 (48,4)	28 (35,4)	43 (39,1)	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,211
Pozitīva	9 (7,7)	16 (51,6)	51 (64,6)	67 (60,9)				
AR-CPV E6/E7 mRNA								
Negatīva	103 (88)	13 (41,9)	8 (10,1)	21 (19,1)	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Pozitīva	14 (12)	18 (58,1)	71 (89,9)	89 (80,9)				

2.4. Maksts infekcijas

Pētījumā tika identificēti seši *C. trachomatis* pozitīvi gadījumi pētījuma grupā un četri kontroles grupā ($p = 0,160$). Nevienā grupā netika konstatēti *N. gonorrhoeae* gadījumi. *T. vaginalis* tika diagnosticēta divos gadījumos un *M. genitalium* – vienā gadījumā CIN2+ pacientēm. *M. hominis* biežāk tika konstatēta “visi CIN” un CIN2+ grupās nekā sievietēm bez CIN (8,2 % pret 1,7 %, $p = 0,016$; un 8,9 % pret 1,7 %, $p = 0,032$). *U. parvum* un *U. urealyticum* izplatībā starp grupām statistiski nozīmīgas atšķirības netika konstatētas. Visu STI un ne-STI mikoplazmu kombinētā analīze neuzrādīja statistiski nozīmīgas atšķirības starp grupām.

2.5. Vienfaktora un daudzfaktoru loģistiskā regresija

Vienfaktora analīzē visstiprākā saistība ar CIN2+ tika konstatēta pozitīvai AR-CPV E6/E7 mRNS (izredžu attiecība (*odds ratio*(OR)) 65,3; 95 % ticamības intervāls (TI) 26,0–163,8; $p < 0,0001$) un AR-CPV DNS (OR 21,9; 95 % TI 9,6–49,7; $p < 0,0001$). Savukārt sievietēm ar augstāku izglītības līmeni bija samazināts CIN2+ risks (OR 0,3; 95 % TI 0,17–0,58; $p < 0,0001$) (2.3. tabula).

Vienfaktora loģistiskā regresija: CIN2+ salīdzinājumā ar “nav CIN”

	Izredžu attiecība (<i>Odds ratio</i>)	95 % ticamības intervāls	p vērtība
Augstākā izglītība	0,3	0,17–0,58	< 0,0001
Smēķēšana	4,7	2,2–10,3	< 0,0001
Pozitīva sešu biežāko tipu AR-CPV DNS	21,9	9,6 – 49,7	< 0,0001

	Izredžu attiecība (Odds ratio)	95 % ticamības intervāls	p vērtība
Pozitīva AR-CPV E6/E7 mRNS ekspresija	65,3	26,0–163,8	< 0,0001
pH	4,4	2,3–8,4	< 0,0001
<i>M. hominis</i>	5,6	1,1–27,7	0,035
Patoloģiska mikroflora	2,0	1,1–3,6	0,020
Jebkurš AV	2,2	1,2–4,3	0,013
msAV	3,6	1,3–10,0	0,012

Daudzfaktoru loģistiskā regresija identificēja galvenos ar CIN2+ saistītos faktorus: pozitīvu AR-CPV E6/E7 mRNS (OR 59,4; 95 % TI 14,84–237,51; $p < 0,0001$) un pozitīvu AR-CPV DNS (OR 3,9; 95 % TI 1,16–13,23; $p = 0,028$). Augstāks izglītības līmenis bija saistīts ar samazinātu CIN2+ risku (OR 0,2; 95 % TI 0,07–0,71; $p = 0,012$) (2.4. tabula).

2.4. tabula

Daudzfaktoru loģistiskā regresija: CIN2+ salīdzinājumā ar “nav CIN”

	Izredžu attiecība (Odds ratio)	95 % ticamības intervāls	p vērtība
Augstākā izglītība	0,2	0,07–0,71	0,012
Smēķēšana	1,7	0,46–6,49	0,414
Pozitīva sešu biežāko tipi AR-CPV DNS	3,9	1,16–13,23	0,028
Pozitīva AR-CPV E6/E7 mRNS ekspresija	59,4	14,84–237,51	< 0,0001
pH	2,2	0,66–7,35	0,199
<i>M. hominis</i>	1,66	0,08–32,09	0,776
Patoloģiska mikroflora	1,3	0,31–5,41	0,723
Jebkurš AV	0,73	0,15–3,57	0,696
msAV	3,4	0,37–31,31	0,283

2.6. HLA II klases genotipēšana

Pētījuma populācijā tika iekļautas 57 pacientes bez CIN, 23 pacientes ar histoloģiski apstiprinātu CIN1 un 61 paciente ar CIN2+. Kopumā tika analizētas 114 alēles sievietēm bez CIN, 46 alēles sievietēm ar CIN1 un 122 alēles sievietēm ar CIN2+.

Visbiežāk sastopamās alēles grupās “nav CIN” un CIN1 bija *DQB1*06:02-8* (attiecīgi 30/114; 26,3 % un 18/46; 39,1 %) un *DQB1*03:01* (attiecīgi 30/114; 26,3 % un 13/46; 28,3 %).

CIN2+ grupā biežāk sastopamās alēles bija *DQA1*04:01* (50/122; 41,0 %) un *DQA1*05:01* (33/122; 27,0 %).

CIN2+ statistiski nozīmīgi biežāk bija saistīts ar šādām alēlēm: *DQA1*04:01* (OR 6,68; 95 % TI 1,47–30,29; $p = 0,014$), *DRB1*15:01* (OR 2,99; 95 % TI 1,22–7,39; $p = 0,017$),

*DQB1*04:01* (OR 2,91; 95 % TI 1,11–7,68; $p = 0,03$), *DQA1*01:03* (OR 2,72; 95 % TI 1,02–7,21; $p = 0,045$), *DRB1*11:01* (OR 2,42; 95 % TI 1,10–5,33; $p = 0,029$), *DQB1*03:01* (OR 1,94; 95 % TI 1,12–3,38; $p = 0,018$). Savukārt sievietēm bez CIN statistiski nozīmīgi biežāk tika konstatētas šādas alēles, kas uzrādīja iespējamu aizsargājošu efektu: *DQB1*05:01* (OR 0,17; 95 % TI 0,04–0,81; $p = 0,026$), *DRB1*16:01* (OR 0,21; 95 % TI 0,06–0,78; $p = 0,019$), *DQA1*03:01* (OR 0,35; 95 % TI 0,14–0,87; $p = 0,024$), *DRB1*14:01* (OR 0,59; 95 % TI 0,01–0,46; $p = 0,007$) (2.5. tabula).

2.5. tabula

CIN2+ riska novērtējums salīdzinājumā ar “nav CIN”

Alēle	Izredžu attiecība (Odds ratio)	95 % ticamības intervāls	p vērtība
<i>DRB1*11:01</i>	2,42	1,10–5,33	0,029
<i>DRB1*14:01</i>	0,59	0,01–0,46	0,007
<i>DRB1*15:01</i>	2,99	1,22–7,39	0,017
<i>DRB1*16:01</i>	0,21	0,06–0,78	0,019
<i>DQA1*01:03</i>	2,72	1,02–7,21	0,045
<i>DQA1*03:01</i>	0,35	0,14–0,87	0,024
<i>DQA1*04:01</i>	6,68	1,47–30,29	0,014
<i>DQB1*03:01</i>	1,94	1,12–3,38	0,018
<i>DQB1*04:01</i>	2,91	1,11–7,68	0,03
<i>DQB1*05:01</i>	0,17	0,04–0,81	0,026

Diskusija

Šī pētījuma rezultāti apstiprina augsta riska CPV infekcijas centrālo lomu CIN2+ attīstībā, īpaši AR-CPV DNS un E6/E7 mRNS ekspresijas nozīmi. Būtiski, ka aerobais vaginīts izrādījās spēcīgs neatkarīgs faktors, kas saistīts ar augstas pakāpes dzemdes kakla bojājumiem. Turklāt noteiktas HLA II klases alēles bija saistītas vai nu ar paaugstinātu uzņēmību, vai aizsargājošu efektu pret CIN2+. Šī pētījuma stiprā puse ir visu CIN diagnožu histoloģiska apstiprināšana un integrēta vīrusu, mikrobiālo, ģenētisko un sociālo faktoru analīze dzemdes kakla neoplāzijas kontekstā.

Sociāldemogrāfiskie un uzvedības faktori

Zems izglītības līmenis izrādījās viens no nozīmīgākajiem faktoriem, kas saistīts ar CIN2+, un kontroles grupas sievietēm biežāk bija augstākā izglītība. Šis novērojums saskan ar iepriekšējiem pētījumiem, kuros zemāka izglītība identificēta kā būtisks dzemdes kakla neoplāzijas riska faktors un sievietēm ar ierobežotu formālo izglītību konstatēta augstāka CIN izplatība visās pakāpēs (Caiyan et al., 2012; Parikh et al., 2003; Tao et al., 2014). Zemāks izglītības līmenis bieži ir saistīts ar zemāku veselībratību, kas var samazināt informētību par dzemdes kakla vēža riska faktoriem, simptomiem un regulāra skrīninga nozīmi (Low et al., 2012). Turklāt sievietēm ar zemāku izglītību biežāk var būt augsta riska seksuālā uzvedība, piemēram, agrāks dzimumdzīves uzsākšanas vecums, vairāki dzimumpartneri un nekonsekventa kontracepcijas lietošana (Rada, 2014), kas būtiski palielina AR-CPV infekcijas risku (Hariri et al., 2011; Trottier and Franco, 2006). Latvijas nacionālie dati šo saistību papildus atbalsta. No sievietēm, kuras saņēma uzaicinājumu uz dzemdes kakla vēža skrīningu, 74 % atsaucās, tomēr izmeklēto sieviešu īpatsvars bija zemāks to vidū, kurām bija tikai pamatzglītība (Ķīvīte-Urtāne, 2023). Vēl viens veselībratības rādītājs Latvijā ir zināšanas par seksuāli transmisīvām infekcijām, īpaši HIV. Nacionālie dati rāda, ka tikai trešdaļai respondentu ir minimāli apmierinoša izpratne par HIV un zemākais zināšanu līmenis novērots personām ar zemāku izglītību un ienākumiem, kā arī jauniešiem. Satraucoši, kopš 2003. gada jauniešu īpatsvars ar vidēju zināšanu līmeni par HIV ir samazinājies (Ķīvīte-Urtāne, 2023), iespējams, veselības mācības kā atsevišķa mācību priekšmeta atcelšanas dēļ.

Lai gan šajā pētījumā veselībratība un seksuālā uzvedība netika tieši izvērtēta, novērotās kontracepcijas lietošanas tendences sniedz netiešus pierādījumus. Sievietes ar CIN retāk lietoja prezervatīvus un biežāk norādīja, ka nelieto kontracepciju, kas arī saskan ar nacionālajām tendencēm.

Smēķēšana ir nozīmīgs dzemdes kakla priekšvēža un vēža riska faktors. Tas ir pierādīts daudzos pētījumos, tostarp metaanalīzēs (Nagelhout et al., 2021; Plummer

et al., 2003; Roura et al., 2014). Arī mūsu pētījumā smēķēšana bija biežāk sastopama sievietēm ar dzemdes kakla priekšvēža slimību. Kā atzīts dzemdes kakla vēža riska faktors smēķēšana ietekmē gan humorālo, gan šūnu imunitāti makstī un dzemdes kaklā. Traucēta šūnu imūnā atbilde var pasliktināt CPV elimināciju, veicinot persistējošu infekciju un progresiju uz smagākiem stāvokļiem (Eldridge et al., 2017; Haverkos et al., 2003; Plummer et al., 2003; Soporī, 2002). Turklāt smēķēšana var kalpot kā netiešs izglītības līmeņa marķieris.

Maksts ekosistēma

Pieaugošs pierādījumu apjoms norāda, ka maksts mikrobioma izmaiņas veicina CPV persistenci un dzemdes kakla neoplāziju. Veselai maksts mikroflorai parasti raksturīga *Lactobacillus* sugu dominance, savukārt dzemdes kakla bojājumi ir saistīti ar samazinātu laktobaktēriju daudzumu un palielinātu baktēriju daudzveidību (Mitra et al., 2015; Norenhag et al., 2020; Chen et al., 2020). Augsta riska bojājumi īpaši ir saistīti ar palielinātu anaerobo un aerobo baktēriju daudzumu, piemēram, *Sneathia*, *Anaerococcus* un *Peptostreptococcus* (Mitra et al., 2015; Wen et al., 2025). Tomēr joprojām nav skaidrs, vai mikrobioma izmaiņas izraisa CPV infekcijas progresiju uz priekšvēzi un vēzi vai arī cēloņsakarība ir pretēja. Mitra et al. konstatēja, ka sievietēm, kurām tika veikta ekscīzijas ārstēšana augstas pakāpes plakanšūnu intraepiteliāla bojājuma (HSIL) dēļ, maksts mikrobiotas profils saglabājās nemainīgs gan pirms, gan pēc ārstēšanas, tādējādi atbalstot pieņēmumu, ka izmainīts maksts mikrobioms ir nozīmīgs CIN riska faktors (Mitra et al., 2021).

Šis pētījums parādīja, ka paaugstināts maksts pH un patoloģiska maksts mikroflora bija saistīti ar CIN2+. Šie rezultāti saskan ar iepriekšējiem ziņojumiem, kuros paaugstināts maksts pH tika saistīts ar CPV noteikšanu un augstas pakāpes dzemdes kakla bojājumiem (Clarke et al., 2012; Teng & Hao, 2020). Lai gan paaugstināts pH atspoguļo izmaiņas maksts vidē, nevis darbojas kā tiešs kancerogēns faktors, jaunākie eksperimentālie dati liecina, ka augstāks pH var veicināt CPV piesaisti epitēlija šūnām (Liu & Li, 2024).

Saskaņā ar mūsu rezultātiem patoloģiska maksts mikroflora pati par sevi ir CIN2+ riska faktors. Tomēr dažādi tās veidi var būt atšķirīgi saistīti ar dažādām CIN pakāpēm. Bakteriālās vaginozes nozīme kā dzemdes kakla plakanšūnu bojājumu riska faktoram jau daudzus gadus ir diskusiju objekts. Neskatoties uz daudziem pētījumiem, rezultāti ir pretrunīgi. Daži pētījumi ir ziņojuši par būtiski paaugstinātu CIN sastopamību sievietēm ar bakteriālo vaginozi, lai gan ne visi pētījumi analizē saistību ar CIN smaguma pakāpi (Gillet et al., 2012; Liang et al., 2019; Nam et al., 2009). Savukārt vienā pētījumā tika konstatēts, ka BV ne tikai nav saistīta ar dzemdes kakla priekšvēzi, bet varētu pat nodrošināt aizsargājošu efektu (Long et al., 2023). Metaanalīzē BV tika identificēta kā nozīmīgs CPV infekcijas riska faktors (OR 2,62; 95 %

TI 1,84–3,73; $p < 0,05$), bet tikai kā mērenas ietekmes riska faktors CIN attīstībai (OR 1,56; 95 % TI 1,21–2,00; $p < 0,05$) (Liang et al., 2019). Šajā pētījumā tika novērota korelācija starp BV un CIN1, bet ne ar CIN2+. Zemas pakāpes CIN var attīstīties gan augsta riska, gan zema riska CPV tipu rezultātā (Moscicki et al., 2001; Steben & Duarte-Franco, 2007). Turklāt seksuāla uzvedība, īpaši ar jaunu partneri, ir galvenais CPV infekcijas riska faktors (Moscicki et al., 2001). Šie rezultāti liecina, ka BV varētu darboties kā netiešs CPV seksuālās transmisijas indikators, nevis tieši veicināt CPV infekcijas progresēšanu. Tomēr, tā kā šajā pētījumā netika izvērtēta dalībnieču seksuālā aktivitāte un uzvedība, šo pieņēmumu apstiprināt nav iespējams.

Aerobais vaginīts ir salīdzinoši mazāk pētīta patoloģiskas maksts mikrofloras forma, un tā saistība ar dzemdes kakla slimībām joprojām nav pietiekami izpētīta. Šajā pētījumā tika konstatēta saistība starp ar AV saistītām baktēriju izmaiņām un histoloģiski apstiprinātu CIN. Jāuzsver, ka AV smaguma pakāpe korelēja ar dzemdes kakla bojājuma pakāpi – vidēji smags un smags AV bija cieši saistīts ar CIN2+, savukārt BV šāda saistība netika novērota. Arī vairāki citi pētījumi ir konstatējuši saistību starp AV un patoloģisku dzemdes kakla citoloģiju (Jahic et al., 2013; Vieira-Baptista et al., 2016). *Vieira-Baptista et al.* aprakstīja būtisku saikni starp AV izraisītu iekaisumu un dzemdes kakla neoplāziju (Vieira-Baptista et al., 2016). Iekaisuma pazīmes, kas raksturīgas gan msAV, gan CPV izraisītiem displastiskiem bojājumiem, ir nozīmīgas progresijā uz invazīvu vēzi. Iekaisums ir viens no galvenajiem CPV izraisītās kancerogēnēzes mehānismiem (Boccardo et al., 2010), ko apliecina paaugstināts iekaisuma interleikīnu līmenis pacientēm ar CIN (Iwata et al., 2015; Kemp et al., 2010). Turklāt dzemdes kakla iekaisums veicina genotoksiskus bojājumus oksidatīvā stresa un audu mikrovides izmaiņu dēļ (Castle & Giuliano, 2003; Matos et al., 2018). Līdzīgi arī AV raksturo dažādas iekaisuma pakāpes, tostarp palielināts maksts leukocītu skaits, imūnaktīvi “toksiskie leukocīti” un būtiski paaugstināts IL-1 β un IL-6 līmenis (Donders et al., 2002). Šajā pētījumā papildus saistībai ar msAV tika novērota arī pozitīva, bet statistiski nenozīmīga saistība starp leukocitozes pakāpi un CIN2+. Visefektīvākā aerobā vaginīta diagnostikas metode ir natīvā preparāta mikroskopija, kas tika izvērtēta, izmantojot modificēto Dondersa–Šrēdera skalu ar salikto AV indeksu (Donders et al., 2002; Wilson et al., 2018). Lai gan klasiskā Grama krāsojuma mikroskopija ir ļoti efektīva BV un vulvovaginālās kandidozes diagnostikā, tai trūkst specifisku diagnostisko kritēriju AV noteikšanai (Wilson et al., 2018). Tādēļ paļaušanās tikai uz Grama krāsojumu maksts ekosistēmas izvērtēšanā var novest pie nepietiekamas AV diagnostikas. Turklāt citos pētījumos ir uzsvērtā nepieciešamība pievērst lielāku uzmanību AV un tā iespējamai saistībai ar dzemdes kakla neoplāziju (Bi et al., 2023).

Augsta riska CPV DNS un E6/E7 mRNS

Augsta riska CPV infekcija ir priekšnoteikums dzemdes kakla vēža attīstībai (Bosch et al., 1995). Tādēļ dažādi AR-CPV tipi bieži tiek konstatēti augstas pakāpes dzemdes kakla bojājumos (Muñoz et al., 1994). Šajā pētījumā tika konstatēts gandrīz četras reizes lielāks CIN2+ risks sievietēm ar pozitīvu AR-CPV DNS. Aptuveni trešdaļa CIN2+ gadījumu bija AR-CPV DNS negatīvi, visticamāk, tāpēc, ka analīze tika veikta tikai sešiem visbiežāk sastopamajiem AR-CPV tiptiem. Šie genotipi (16, 18, 31, 33, 45, 58) ir atbildīgi par vairāk nekā 90 % invazīva dzemdes kakla vēža gadījumu (Wei et al., 2024). Vēl viens iespējamais skaidrojums ir tas, ka zema riska CPV tipi var izraisīt CIN1-2 bojājumus (Peto et al., 2004). Grupā “nav CIN” gandrīz 8 % sieviešu bija AR-CPV DNS pozitīvas, kas varētu atspoguļot vai nu nesenu infekciju, vai situāciju, kad šūnu transformācija vēl nav notikusi. Citi pētījumi liecina, ka 5,1–29,3 % citoloģiski normālu uztriepju var būt AR-CPV pozitīvas atkarībā no populācijas un ģeogrāfiskā reģiona (Peto et al., 2004).

E6/E7 mRNS noteikšana izrādījās spēcīgākais ar CIN2+ saistītais marķieris, atspoguļojot transkripcionāli aktīvu CPV infekciju. E6 un E7 onkogēnu ekspresija izjauc p53 un pRB audzēju supresoru ceļus, veicinot šūnu transformāciju (Hoppe-Seyler et al., 2018; Gupta et al., 2022). Daudzi pētījumi apstiprina E6/E7 mRNS testēšanas klīnisko nozīmi transformējošas infekcijas noteikšanā un CPV pozitīvu sieviešu triāžā (Campbell et al., 2013; Ren et al., 2018). Lai gan šajā pētījumā tika konstatēta spēcīga saistība, plašie ticamības intervāli liecina par ierobežotu statistisko precizitāti salīdzinoši nelielā izlases apjoma dēļ.

Maksts infekcijas

Chlamydia trachomatis bija biežāk konstatētā seksuāli transmisīvā infekcija, taču statistiski nozīmīgas atšķirības starp grupām netika konstatētas. Tomēr iepriekšējos pētījumos ir ziņots par saistību starp *C. trachomatis* infekciju un dzemdes kakla pirmsvēža bojājumiem (Escarcega-Tame et al., 2020; Lehtinen et al., 2011; Madaan et al., 2019). Šī pētījuma rezultāti šos secinājumus neapstiprināja. Tomēr augstāka izplatība, kas tika novērota CIN1 grupā, varētu būt skaidrojama ar CPV infekcijas pārejošo raksturu šajā stadijā, kā arī ar ciešo saistību starp seksuālo uzvedību un augsta riska CPV iegūšanu (Moscicki et al., 2001). Jensen et al. pētījumā ziņots par līdzīgiem rezultātiem, un tajā netika konstatēta saistība starp *C. trachomatis* DNS noteikšanu un HSIL risku CPV pozitīvām sievietēm; atkārtota hlamidioze bija saistīta ar augstāku CIN3+ risku (Jensen et al., 2014). Sistemātiskā pārskatā secināts, ka *C. trachomatis* koinfekcija var palielināt dzemdes kakla vēža risku, tādēļ būtu ieteicams CPV pozitīvām sievietēm veikt *Chlamydia* infekcijas testēšanu (Karim et al., 2018).

T. vaginalis un *M. genitalium* gadījumi šajā pētījumā tika konstatēti tikai CIN2+ grupā, taču to nelielais skaits neļauj veikt nozīmīgas korelācijas. Literatūrā *T. vaginalis* ir identificēts

kā dzemdes kakla vēža riska faktors (Hamar et al., 2023; Yang et al., 2018). Dati par *M. genitalium* joprojām ir pretrunīgi. 2018. gada metaanalīzē tika konstatēta saistība starp *M. genitalium* un augsta riska CPV infekciju, tomēr netika atrasta saistība ar dzemdes kakla citopatoloģiju (Ye et al., 2018).

No *Mycoplasma* sugām *M. hominis* uzrādīja statistiski nozīmīgu saistību ar CIN2+ vienfaktora analīzē, taču daudzfaktoru analīzē šī saistība neapstiprinājās. Iepriekšējie pētījumi liecina, ka *Mycoplasma* sugas var veicināt CPV persistenci, tomēr to neatkarīgā loma dzemdes kakla kancerogēnēzē joprojām nav skaidra (Lopez-Arias et al., 2019; Ye et al., 2018). Kopīgi seksuālās uzvedības riska faktori, visticamāk, veicina CPV un maksts infekciju līdzāspastāvēšanu, taču bioloģisku mijiedarbību nevar izslēgt. Tādēļ šo infekciju skrīnings CPV pozitīvā populācijā varētu būt ieteicams, lai identificētu augsta riska sievietes. Jautājums, vai STI ārstēšana var samazināt slimības progresēšanu un veicināt CPV elimināciju, prasa turpmākus pētījumus.

HLA II klases gēni

Šis pētījums ir pirmais, kurā analizēta saistība starp HLA II klases genotipiem un dažādām dzemdes kakla intraepiteliālās neoplāzijas pakāpēm Latvijas sievietēm, padarot to par vienu no pirmajām šāda veida analīzēm Baltijas reģionā. Rezultāti liecina par spēcīgu saistību starp *HLA-DRB1*11:01*, *DRB1*15:01*, *DQA1*01:03*, *DQA1*04:01*, *DQB1*03:01* un *DQB1*04:01* un CIN2+. Savukārt *HLA-DRB1*14:01*, *DRB1*16:01* un *DQA1*03:01* biežāk tika konstatēti grupā “nav CIN”, kas norāda uz iespējamu aizsargājošu lomu.

Saskaņā ar iepriekšējiem pētījumiem *HLA-DRB1*15:01* ir saistīta ar dzemdes kakla vēzi dažādās populācijās (Bao et al., 2018; Chen et al., 2013; Hu et al., 2014; Krul et al., 1999; Leo et al., 2017; Rathika et al., 2016). Šī alēle šajā pētījumā bija ievērojami biežāk sastopama pacientēm ar CIN1 un CIN2+. Īpaši jāatzīmē, ka *DQA1*04:01* alēle CIN2+ grupā tika konstatēta sešas reizes biežāk nekā grupā “nav CIN”, lai gan plašais 95 % ticamības intervāls liecina, ka šo rezultātu var ietekmēt nelielais izlases apjoms. Šī alēle iepriekš nav saistīta ar dzemdes kakla patoloģiju. Līdzīgi *DQB1*04:01* tika identificēta kā statistiski nozīmīgi saistīta ar CIN2+, un tikai vienā iepriekšējā pētījumā tā tika konstatēta 2 no 47 veselām personām (Rathika et al., 2016). Turklāt *DRB1*11:01* bija saistīta ar vairāk nekā divkārt paaugstinātu CIN2+ risku, un līdzīgs rezultāts konstatēts arī Lielbritānijas populācijā (Odunsi et al., 1996). *DQB1*03:01* alēle, kas iepriekš saistīta ar augstas pakāpes bojājumiem un dzemdes kakla vēzi Lielbritānijas, Spānijas un Norvēģijas populācijās, arī mūsu CIN2+ kohortā tika novērota biežāk nekā veselām dalībniecēm (Cuzick et al., 2000; Lie et al., 1999; Montoya et al., 1998; Odunsi et al., 1996). Atšķirībā no iepriekšējiem genoma mēroga asociāciju pētījumiem, kuros

*DQB1*06:02* tika identificēta kā riska alēle, mūsu pētījumā tā bija gandrīz vienlīdzīgi sastopama “nav CIN” un CIN2+ grupām, ar augstāku izplatību CIN1 pacientēm (Chen et al., 2013; Leo et al., 2017).

Lai gan citos Eiropas pētījumos ziņots par saistību starp *DRB1*04:01*, *DRB1*04:03*, *DQB1*03:02*, *DQB1*04:02* un *DQB1*06:03* un paaugstinātu CIN un dzemdes kakla vēža risku, šajā pētījuma populācijā līdzīgas tendences netika novērotas (Cuzick et al., 2000; Montoya et al., 1998; Odunsi et al., 1996). Tomēr mēs konstatējām, ka *DRB1*14:01*, *DRB1*16:01* un *DQA1*03:01* bija ievērojami biežāk sastopami grupā “nav CIN”, kas liecina par iespējamu aizsargājošu lomu, par kuru iepriekš nav ziņots. Turklāt *DQB1*05:01* uzrādīja aizsargājošu efektu pret CIN2 vai smagākiem bojājumiem, kas atbilst pētījumiem Lielbritānijas populācijā (Cuzick et al., 2000; Odunsi et al., 1996). Savukārt *DRB1*13:01* un *DQB1*06:03*, kuras iepriekš plaši aprakstītas kā aizsargājošas alēles, mūsu pētījumā līdzīgu efektu neuzrādīja (Chen et al., 2013; Chen & Gyllensten, 2015; de Araujo Souza et al., 2009; de Freitas et al., 2012; Leo et al., 2017; Zoodma et al., 2005). Negaidīti *DQA1*01:03*, kas iepriekš aprakstīta kā aizsargājoša alēle, šajā pētījumā CIN2+ grupā tika konstatēta 2,5 reizes biežāk nekā grupā “nav CIN” (Chen et al., 2013; Leo et al., 2017).

HLA polimorfismi ir izteikti populācijas specifiski un atspoguļo iedzimtu imunoģenētisko uzņēmību, nevis modificējamu risku (Trowsdale, 2011). Šīs atšķirības uzsver nepietiekami pārstāvētu populāciju izpētes nozīmi un liecina, ka populācijai specifiski ģenētiskā riska profili var būt nozīmīgi ilgtermiņa riska stratifikācijā.

Personalizēts skrīnings un mākslīgais intelekts

Dzemdes kakla vēža attīstības iespējamība pēc CPV infekcijas ir relatīvi zema (Woodman et al., 2007). Tādēļ ir būtiski identificēt sievietes ar visaugstāko risku. Pierādījumi arvien vairāk apstiprina daudzfaktoru dzemdes kakla kanceroģenēzes modeli, kas ietver vīrusu, mikrobiālos, saimniekorganisma ģenētiskos un uzvedības faktorus (Kyrgiou et al., 2017). Tādēļ paļaušanās tikai uz CPV statusu nav pietiekama. Dažādu noteicošo faktoru – piemēram, vīrusa genotipa, smēķēšanas, imūnās atbildes un koinfekciju – integrēšana ir būtiska, lai izstrādātu visaptverošus riska prognozēšanas modeļus. Mākslīgais intelekts (MI) pēdējā laikā ir kļuvis par daudzsološu instrumentu šajā kontekstā. Uz mākslīgo intelektu balstīti modeļi, kas integrē šos mainīgos, uzrāda potenciālu individualizētai riska novērtēšanai un precīzai skrīninga pieejai (Aballéa et al., 2020; Mehmood et al., 2021).

Uz risku balstītas skrīninga stratēģijas jau tiek ieviestas dažās valstīs, piemēram, Amerikas Savienotajās Valstīs, kur pacientu vadība balstās uz aprēķināto CIN3+ risku, nevis tikai uz testa rezultātiem (Perkins et al., 2020). CPV vakcinācija papildus nosaka

nepieciešamību pielāgot skrīninga algoritmus, jo vakcinētajās populācijās mainās genotipu izplatība (Gray et al., 2025). Valstīs ar pastāvīgi augstu dzemdes kakla vēža incidenci, piemēram, Latvijā, personalizēts, uz risku pielāgots skrīnings varētu uzlabot profilakses efektivitāti un resursu sadali (Stankunas et al., 2022).

Pētījuma ierobežojumi

Galvenais šī pētījuma ierobežojums ir relatīvi nelielais izlases apjoms, galvenokārt finansiālu ierobežojumu dēļ, kas var ietekmēt rezultātu ticamību un statistisko jaudu, taču izlases lieluma aprēķini norāda, ka dalībnieku skaits ir pietiekams, lai sasniegtu statistiski nozīmīgus rezultātus. Visām pacientēm kolposkopiju veica sertificēti speciālisti, un visiem gadījumiem ar aizdomām par dzemdes kakla neoplāziju tika veikta histoloģiska izmeklēšana, tādējādi palielinot diagnostisko precizitāti. Šķērsgriezuma dizains arī ierobežo iespēju novērtēt bojājumu progresēšanu laika gaitā. Analīze tika ierobežota ar sešiem AR-CPV genotipiem, tomēr šie tipi ir nozīmīgākie CIN patoģenēzē. Turklāt datu trūkums par seksuālo uzvedību un infekciju riska faktoriem apgrūtina pilnīgu izpratni par saistību starp maksts infekcijām un CPV. Lai gan tas būtiski neietekmē saistību starp aerobo vaginītu un CIN, kas ir viens no nozīmīgākajiem šī pētījuma secinājumiem.

Natīvo preparāta mikroskopiju kā salīdzinoši subjektīvu metodi raksturo intra- un internovērotāju variabilitāte, kas var ierobežot tās uzticamību. Metodi var ietekmēt izmantotā tehnika, ierīce, vērtēšanas sistēma un izmeklētāja prasmes (Vieira-Baptista et al., 2021). Tomēr šajā pētījumā maksts mikrofloras raksturošanai tika izmantota Dondersa modificētā Šrēdera skala. Tā nodrošina strukturētu pieeju maksts sastāva izvērtēšanai un ļauj atšķirt laktobaktēriju dominējošu floru no patoloģiskas mikrofloras, tostarp bakteriālās vaginozes, aerobā vaginīta un jauktas infekcijas (Donders, 1999; Donders et al., 2002). Standartizētu kritēriju izmantošana uzlabo diagnostisko precizitāti (Donders et al., 2015). Turklāt nejauši izvēlētus preparātus atkārtoti pārbaudīja pieredzējušāka mikroskopijas speciāliste asociētā profesore Jana Žodžika, kas uzlabo diagnostikas kvalitāti.

Secinājumi

1. Sievietēm ar dzemdes kakla priekšvēža izmaiņām biežāk atrod paaugstinātu maksts pH un maksts mikrofloras izmaiņas, salīdzinot ar veselām sievietēm. Bakteriālo vaginozi galvenokārt atrod sievietēm ar vieglas pakāpes priekšvēža izmaiņām, savukārt aerobo vaginītu – īpaši vidēji smagas un smagas pakāpes – pacientēm ar CIN2+ bojājumiem.
2. Augsta riska CPV DNS un onkogēnu E6/E7 mRNS klātbūtne ir visnozīmīgākie smagu dzemdes kakla bojājumu attīstības faktori. Kaut arī seksuāli transmisīvo un citu maksts infekciju saistība ar dzemdes kakla priekšvēža izmaiņām netika atrasta, *M. hominis* bija nozīmīgi saistīta ar CIN2+ izmaiņām.
3. Vairākas HLA alēles – *HLA-DRB1*11:01*, *DRB1*15:01*, *DQA1*01:03*, *DQA1*04:01*, *DQB1*03:01* un *DQB1*04:01* – bija saistītas ar augstāku CIN2+ varbūtību. Savukārt alēles *HLA-DRB1*14:01*, *DRB1*16:01*, *DQA1*03:01* un *DQB1*05:01* bija biežāk sastopamas veselām sievietēm, kas norāda uz iespējamo aizsargājošo efektu.
4. Smēķēšana ir nozīmīgākais neatkarīgais sociālais faktors, kas ir saistīts ar dzemdes kakla priekšvēža bojājumu visās smaguma pakāpēs. Pretstatā tam augstākā izglītība ir saistīta ar mazāku iespēju attīstīties dzemdes kakla priekšvēža izmaiņām.

Priekšlikumi

1. Izstrādāt un ieviest personalizētu, uz riskiem balstītu dzemdes kakla vēža skrīninga modeli, kas apvieno virusālos, mikrobiālos, ģenētiskos un uzvedības faktorus, lai uzlabotu augsta dzemdes kakla vēža riska populācijas identifikāciju un nodrošinātu efektīvāku resursu izmantošanu.
2. Stiprināt sabiedrības veselības izglītību, veicinot smēķēšanas atmešanu, uzlabojot izpratni par seksuālo veselību un palielinot iedzīvotāju līdzdalību dzemdes kakla vēža skrīninga programmā.
3. Turpināt pētīt maksts pH un mikrofloras izmaiņu, tostarp aerobā vaginīta, un augsta riska CPV nozīmi sievietēm ar paaugstinātu dzemdes kakla priekšvēža saslimšanas risku. Papildus nepieciešamas izpētīt iespējas samazināt risku, atjaunojot maksts mikrofloru.
4. Izvērtēt HLA II klases genotipēšanu dzemdes kakla vēža riska noteikšanā, lai identificētu sievietes ar ģenētisku predispozīciju un veidotu populāciju specifiskus ģenētiskus profilus.
5. Jāveic longitudināli pētījumi, lai noskaidrotu aerobā vaginīta, *Mycoplasma hominis* un HLA gēnu polimorfisma lomu dzemdes kakla kanceroģenēzē un izstrādātu zinātniski pamatotas, personalizētas profilakses stratēģijas nākotnē.

Publikāciju, ziņojumu un patentu saraksts par promocijas darba tēmu

Publikācijas:

1. Plisko, O., Zodzika, J., Jermakova, I., Pcolkina, K., Prusakevica, A., Liepniece-Karele, I., Zariņa M., Storozenko, J., Rezeberga, D. (2024). Prediction of high-grade cervical precancerous abnormalities: the role of personal factors, vaginal microflora, sexually transmitted infections, and high-risk human papillomavirus. *PLoS ONE* 19(11): e0313004. doi:10.1371/journal.pone.0313004.
2. Plisko, O., Zodzika, J., Jermakova, I., Liepniece-Karele, I., Eglite, J., Rezeberga, D. (2024). Human Leucocyte Antigen Class II Risk and Protective Alleles in Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Acta Medica Lituanica* 31(1):16-22. doi:10.15388/Amed.2024.31.1.1.
3. Plisko, O., Zodzika, J., Jermakova, I., Pcolkina, K., Prusakevica, A., Liepniece-Karele, I., Donders, G.G.G., Rezeberga, D. (2021). Aerobic vaginitis – underestimated risk factor for cervical intraepithelial neoplasia. *Diagnostics* 11(1), 97. doi:10.3390/diagnostics11010097.

Ziņojumi un tēzes starptautiskajos kongresos un konferencēs:

1. Plisko, O., Zodzika, J., Jermakova, I., Pcolkina, K., Araja, D., Kunicina, D., Rezeberga, D. 2023. Association between high-risk HPV E6/E7 mRNA expression and the severity of cervical precancerous lesions. Rīga Stradiņš University International Research Conference on Medical and Health Sciences: Knowledge for Use in Practice. 29.–31.03.2023. *Medicina (Kaunas)* 2023;59(Supplement 2):52.
2. Plisko, O., Zodzika, J., Jermakova, I., Osite, J., Priedite, M., Storozenko, J., Rezeberga, D. 2022. Association between high-risk HPV E6/E7 expression, sexually transmitted infections, and urogenital mycoplasmas in women with cervical intraepithelial neoplasia. IX European Federation for Colposcopy Congress: 08.–11.06.2022.
3. Plisko, O., Zodzika, J., Rezeberga, D., Jermakova, I., Liepniece-Karele, I., Kunicina, D., Araja, D., Eglite, J. 2021. Human Leucocyte Antigen class II risk and protective alleles in women with cervical intraepithelial neoplasia. 7th European Federation for Colposcopy Satellite Meeting: 08.05.2021.
4. Plisko, O., Zodzika, J., Rezeberga, D., Jermakova, I., Liepniece-Karele, I., Araja, D., Kunicina, D., Prusakevica, A., 2021. Association between vaginal microflora, high-risk HPV infection and HPV E6/E7 expression in high grade cervical intraepithelial neoplasia. 27th EBCOG European Congress of Obstetrics and Gynaecology: 02.–04.09.2021. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, Volume 270, e31.
5. Plisko, O., Zodzika, J., Rezeberga, D., Jermakova, I., Pcolkina, K., Prusakevica, A., Liepniece-Karele, I. 2021. Relation between aerobic vaginitis and histologically proven cervical intraepithelial neoplasia. Rīga Stradiņš University International Research Conference on Medical and Health Sciences: Knowledge for Use in Practice: *Abstracts*, 24.–26.03.2021., 27.
6. Plisko, O., Zodzika, J., Rezeberga, D., Jermakova, I., Liepniece-Karele, I., Kunicina, D., Sivina, D., Kasjko, D., Eglite, J. 2019. Human leukocyte antigen class II alleles and risk of cervical precancerous lesions. 03rd ISIDOG Congress: 31.10.–02.11.2019.
7. Plisko, O., Zodzika, J., Jermakova, I., Rezeberga, D., I., Sivina, D., Kunicina, D., Uspele, L. 2019. Association between sexually transmitted infections and cervical precancerous lesions in selected Latvian population. 03rd ISIDOG Congress: 31.10.–02.11.2019.
8. Plisko, O., Zodzika, J., Rezeberga, D., Jermakova, I., Eglite, J., Kasjko, D., I., Liepniece-Karele, I., Kunicina, D., Sivina, D. 2019. Association between Human Leukocyte Antigen Genes and Cervical Precancerous Lesions. Rīga Stradiņš University International Research Conference on Medical and Health Sciences: Knowledge for Use in Practice: *Abstracts*, 01.–03.04.2019., 69.
9. Plisko, O., Zodzika, J., Rezeberga, D., Jermakova, I., Kroiza, J., Eglzde, L., Liepniece-Karele, I., Sivina, D., Kunicina, D., Senfelde, I. 2019. Association of different vaginal flora types with high risk human papillomavirus infection. Rīga Stradiņš University International Research Conference on Medical and Health Sciences: Knowledge for Use in Practice: *Abstracts*, 01.–03.04.2019., 246.

10. Plisko, O., Zodzika, J., Rezeberga, D., Jermakova, I., Kroica, J., Eglite, L., Sivina, D., Kunicina, D. 2018. Associations between sexually transmitted infections and cervical precancerous lesions in Latvian women. 26th EBCOG European Congress of Obstetrics and Gynaecology: 08.–10.03.2018. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, Volume 234, e153.
11. Plisko, O., Jermakova, I., Rezeberga, D., Zodzika, J., Kroica, J., Eglite, L., Sivina, D., Kunicina, D. 2017. Association of abnormal cervical cytology with different types of vaginal microflora and HPV. 02nd ISIDOG Congress: 26.–29.10.2017.
12. Plisko, O., Zodzika, J., Rezeberga, D., Jermakova, I., Kroica, J., Eglite, L., Sivina, D., Kunicina, D. 2017. Associations between sexually transmitted infections and abnormal cervical cytology results in patients with cervical precancerous lesions. 25th EBCOG European Congress of Obstetrics and Gynaecology.

Ziņojumi un tēzes vietējas nozīmes kongresos un konferencēs:

1. Plisko, O., Žodžika, J., Rezeberga, D., Jermakova, I., Kroiča, J., Eglīte, L., Sīviņa, D., Kunicina, D., Utorova, M., Pavlovska, I. 2018. Saistība starp *Mycoplasma genitalium* infekciju un dzemdes kakla priekšvēža saslimšanām Rīgas Kolposkopijas references centra pacientēm. Rīgas Stradiņa universitātes 2018. gada zinātniskā konference: Tēzes grāmata, 22.–23.03.2018., 13.
2. Plisko, O., Žodžika, J., Rezeberga, D., Jermakova, I., Kroiča, J., Sīviņa, D., Kunicina, D., Eglīte, L., Utorova, M., Pavlovska, I., Šenfelde., I. 2018. Saistība starp multiplu cilvēka papillomas vīrusa infekciju un dzemdes kakla priekšvēža saslimšanām. 8. Latvijas dzemdību speciālistu un ginekologu kongress: 20.–21.04.2018.
3. Plisko, O., Žodžika, J., Rezeberga, D., Jermakova, I., Kroiča, J., Sīviņa, D., Kunicina, D., Eglīte, L., Utorova, M., Pavlovska, I., Šenfelde., I. 2018. Maksts vides īpatnības pacientēm ar dzemdes kakla priekšvēža saslimšanām. 8. Latvijas dzemdību speciālistu un ginekologu kongress: 20.–21.04.2018.
4. Plisko, O., Jermakova, I., Rezeberga, D., Žodžika, J., Eglīte, L., Utorova, M., Pavlovska, I. 2017. Maksts ekosistēmas īpatnības pacientēm ar izmainītu dzemdes kakla citoloģiju Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Kolposkopijas references centrā. RSU zinātniskā konference: 06.–07.04.2017.

Literatūras un avotu saraksts

1. Aballéa, S., Beck, E., Cheng, X., Demarteau, N., Li, X., Ma, F., Neine, M., Zhao, F.-H. (2020). Risk factors for cervical cancer in women in China: A meta-model. *Women's Health*, 16, 1745506520940875. doi: 10.1177/1745506520940875
2. Arbyn, M., Roelens, J., Simoons, C., Buntinx, F., Paraskevaidis, E., Martin-Hirsch, P. P., Prendiville, W. J. (2013). Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(3), CD008054. doi:10.1002/14651858.CD008054.pub2
3. Bao, X., Hanson, A. L., Madeleine, M. M., Wang, S. S., Schwartz, S. M., Newell, F., Pettersson-Kymmer, U., Hemminki, K., Tiews, S., Steinberg, W., Rader, J. S., Castro, F., Safacian, M., Franco, E. L., Coutlée, F., Ohlsson, C., Cortes, A., Marshall, M., Mukhopadhyay, P., Leo, P. J. (2018). HLA and KIR Associations of Cervical Neoplasia. *The Journal of Infectious Diseases*, 218(12), 2006–2015. doi:10.1093/infdis/jiy483
4. Baumann, M., Doeberitz, M. von K. (2024). Obituary: Nobel Laureate Harald zur Hausen (1936–2023) – Who dedicated his life to unraveling the role of infectious agents in the pathogenesis of human cancers. *European Journal of Cancer*, 202. doi:10.1016/j.ejca.2024.113586
5. Bi, H., Zhang, D., Xiao, B. (2023). Association between human papillomavirus infection and common sexually transmitted infections, and the clinical significance of different Mycoplasma subtypes. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13, 1145215. doi: 10.3389/fcimb.2023.1145215
6. Boccardo, E., Lepique, A. P., Villa, L. L. (2010). The role of inflammation in HPV carcinogenesis. In *Carcinogenesis*, 31(11), 1905–1912. doi:10.1093/carcin/bgq176
7. Bosch, F. X., Manos, M. M., Muñoz, N., Sherman, M. E., Jansen, A. M., Peto, J., Schiffman, M., Moreno, V., Kurman, R. J., Shah, K. V. (1995). Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *Journal of the National Cancer Institute*, 87(11), 796–802. doi: 10.1093/jnci/87.11.796
8. Caiyan, X., Weiyan, Z., Minghui, W., Songwen, Z. (2012). Prevalence and risk factors of lower genital tract infections among women in Beijing, China. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 38(1), 310–315. doi:10.1111/j.1447-0756.2011.01624.x
9. Campbell, L. M., Pitta, D. R., De Assis, A. M., Derchain, S. F. M., Campos, E. A., Sarian, L. O. Z. (2013). Retrieval of HPV oncogenes E6 and E7 mRNA from cervical specimens using a manual open technology protocol. *SpringerPlus*, 2(1), 473. doi:10.1186/2193-1801-2-473
10. Castle, P. E., Giuliano, A. R. (2003). Chapter 4: Genital tract infections, cervical inflammation, and antioxidant nutrients – assessing their roles as human papillomavirus cofactors. In *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*. doi:10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003478
11. Chen, D., Gyllenstein, U. (2015). Lessons and implications from association studies and post-GWAS analyses of cervical cancer. *Trends in Genetics*, 31(1), 41–54. doi:10.1016/j.tig.2014.10.005
12. Chen, D., Juko-Pecirep, I., Hammer, J., Ivansson, E., Enroth, S., Gustavsson, I., Feuk, L., Magnusson, P. K. E., McKay, J. D., Wilander, E. (2013). Genome-wide association study of susceptibility loci for cervical cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(9), 624–633. doi: 10.1093/jnci/djt051
13. Chen, Y., Qiu, X., Wang, W., Li, D., Wu, A., Hong, Z., Di, W., Qiu, L. (2020). Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia progression are associated with increased vaginal microbiome diversity in a Chinese cohort. *BMC Infectious Diseases*, 20(1), 629. doi:10.1186/s12879-020-05324-9
14. Clarke, M. A., Rodriguez, A. C., Gage, J. C., Herrero, R., Hildesheim, A., Wacholder, S., Burk, R., Schiffman, M. (2012). A large, population-based study of age-related associations between vaginal pH and human papillomavirus infection. *BMC Infectious Diseases*, 12(1), 33. doi: 10.1186/1471-2334-12-33

15. Cuzick, J., Terry, G., Ho, L., Monaghan, J., Lopes, A., Clarkson, P., Duncan, I. (2000). Association between high-risk HPV types, HLA DRB1* and DQB1* alleles and cervical cancer in British women. *British Journal of Cancer*, 82(7), 1348–1352. doi:10.1054/bjoc.1999.1103
16. de Araujo Souza, P. S., Sichero, L., Maciag, P. C. (2009). HPV variants and HLA polymorphisms: the role of variability on the risk of cervical cancer. *Future Oncology*, 5(3), 359–370. doi:10.2217/fon.09.8
17. de Freitas, A. C., Gurgel, A. P. A. D., Chagas, B. S., Coimbra, E. C., do Amaral, C. M. M. (2012). Susceptibility to cervical cancer: An overview. *Gynecologic Oncology*, 126(2), 304–311. doi:10.1016/j.ygyno.2012.03.047
18. Donders, G. G. (1999). Microscopy of the bacterial flora on fresh vaginal smears. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 7(4), 177–179. doi:10.1155/S1064744999000290
19. Donders, G. G. G., Marconi, C., Bellen, G., Donders, F., Michiels, T. (2015). Effect of Short Training on Vaginal Fluid Microscopy (Wet Mount) Learning. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 19(2):165–169. doi: 10.1097/LGT.0000000000000052
20. Donders, G. G. G., Vereecken, A., Bosmans, E. (2002). Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 109(1), 34–43. doi:10.1111/j.1471-0528.2002.00432.x
21. Donders, G. G., Vereecken, A., Salembier, G., Van Bulck, B., Spitz, B. (1996). Assessment of vaginal lactobacillary flora in wet mount and fresh or delayed gram's stain. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 4(1), 2–6. doi:10.1155/S1064744996000026
22. Eldridge, R. C., Schiffman, M., Wentzensen, N., Pawlita, M., Waterboer, T., Wilson, L., Castle, P. E., Gravitt, P. E. (2017). Smoking and subsequent human papillomavirus infection: a mediation analysis. *Annals of Epidemiology*, 27(11), 724–730.e1. doi:10.1016/j.annepidem.2017.10.004
23. Escarcega-Tame, M. A., López-Hurtado, M., Escobedo-Guerra, M. R., Reyes-Maldonado, E., Castro-Escarpulli, G., Guerra-Infante, F. M. (2020). Co-infection between genotypes of the human papillomavirus and Chlamydia trachomatis in Mexican women. *International Journal of STD & AIDS*, 31(13), 1255–1262. doi:10.1177/0956462420947587
24. Gillet, E., Meys, J. F. A., Verstraelen, H., Verhelst, R., de Sutter, P., Temmerman, M., Broeck, D. Vanden. (2012). Association between Bacterial Vaginosis and Cervical Intraepithelial Neoplasia: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 7(10), e45201. doi:10.1371/journal.pone.0045201
25. Gray, P., Wang, J., Kleppe, S. N., Elfström, K. M., Dillner, J. (2025). Population-based age-period-cohort analysis of declining Human Papillomavirus prevalence. *The Journal of Infectious Diseases*, 15;231(4):e638–e649. doi: 10.1093/infdis/jiaf032.
26. Gupta, S. M., Warke, H., Chaudhari, H., Mavani, P., Katke, R. D., Kerkar, S. C., Mania-Pramanik, J. (2022). Human Papillomavirus E6/E7 oncogene transcripts as biomarkers for the early detection of cervical cancer. *Journal of Medical Virology*, 94(7), 3368–3375. doi: 10.1002/jmv.27700
27. Hamar, B., Teutsch, B., Hoffmann, E., Hegyi, P., Váradi, A., Nyirády, P., Hunka, Z., Ács, N., Lintner, B., Hermánné, R. J., Melczer, Z. (2023). Trichomonas vaginalis infection is associated with increased risk of cervical carcinogenesis: A systematic review and meta-analysis of 470 000 patients. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 163(1), 31–43. doi: 10.1002/ijgo.14763
28. Hariri, S., Unger, E. R., Sternberg, M., Dunne, E. F., Swan, D., Patel, S., Markowitz, L. E. (2011). Prevalence of genital human papillomavirus among females in the United States, the National Health And Nutrition Examination Survey, 2003–2006. *The Journal of Infectious Diseases*, 204(4), 566–573. doi:10.1093/infdis/jir341
29. Haverkos, H. W., Soon, G., Steckley, S. L., Pickworth, W. (2003). Cigarette smoking and cervical cancer: Part I: a meta-analysis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 57(2), 67–77. doi:10.1016/S0753-3322(03)00196-3

30. Hoppe-Seyler, K., Bossler, F., Braun, J. A., Herrmann, A. L., Hoppe-Seyler, F. (2018). The HPV E6/E7 Oncogenes: Key Factors for Viral Carcinogenesis and Therapeutic Targets. *Trends in Microbiology*, 26(2), 158–168. doi:10.1016/j.tim.2017.07.007
31. Hu, J. M., Sun, Q., Li, L., Liu, C. X., Chen, Y. Z., Zou, H., Pang, L. J., Zhao, J., Yang, L., Cao, Y. W., Cui, X. Bin, Qi, Y., Liang, W. H., Zhang, W. J., Li, F. (2014). Human leukocyte antigen-DRB1*1501 and DQB1*0602 alleles are cervical cancer protective factors among Uighur and Han people in Xinjiang, China. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 7(9), 6165–6171.
32. Iwata, T., Fujii, T., Morii, K., Saito, M., Sugiyama, J., Nishio, H., Morisada, T., Tanaka, K., Yaguchi, T., Kawakami, Y., Aoki, D. (2015). Cytokine profile in cervical mucosa of Japanese patients with cervical intraepithelial neoplasia. *International Journal of Clinical Oncology*, 20(1), 126–133. doi:10.1007/s10147-014-0680-8
33. Jahic, M., Mulavdic, M., Hadzimehmedovic, A., Jahic, E., Clinic, G. (2013). Association Between aerobic vaginitis, bacterial vaginosis and squamous intraepithelial lesion of low grade. *Medical Archives*, 67(2), 94–96. doi:10.5455/medarh.2013.67.94-96
34. Jensen, K. E., Thomsen, L. T., Schmiedel, S., Frederiksen, K., Norrild, B., van den Brule, A., Iftner, T., Kjær, S. K. (2014). Chlamydia trachomatis and risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse in women with persistent human papillomavirus infection: a cohort study. *Sexually Transmitted Infections*, 90(7), 550. doi:10.1136/sextans-2013-051431
35. Karim, S., Souho, T., Benlemlih, M., Bennani, B. (2018). Cervical cancer induction enhancement potential of Chlamydia trachomatis: a systematic review. *Current Microbiology*, 75(12), 1667–1674. doi: 10.1007/s00284-018-1439-7
36. Kemp, T. J., Hildesheim, A., García-Piñeres, A., Williams, M. C., Shearer, G. M., Rodriguez, A. C., Schiffman, M., Burk, R., Freer, E., Bonilla, J., Herrero, R., Pinto, L. A. (2010). Elevated systemic levels of inflammatory cytokines in older women with persistent cervical human papillomavirus infection. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 19(8), 1954–1959. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0184
37. Kīvīte-Urtāne, A., Lazdāne, G., Demčenko, K., Gobiņa, I., Isajeva, L., Ivanovs, A., Kezika, S., Kursīte, M., Libora, I., Miķelsone, A. I., Ozoliņa, K., Penka, E., Rakša, V., Štolcere, I. E., Zīverte, M. L. (2023). Pētījums par Latvijas iedzīvotāju seksuālās un reproduktīvās veselības ietekmējošiem faktoriem un paradumiem. Pētījuma ziņojums. *Rīga: LR Veselības ministrija*.
38. Krul, E. J. T., Schipper, R. F., Schreuder, G. M. T., Fleuren, G. J., Kenter, G. G., Melief, C. J. M. (1999). HLA and susceptibility to cervical neoplasia. *Human Immunology*, 60(4), 337–342. doi:10.1016/S0198-8859(98)00127-X
39. Kyrgiou, M., Mitra, A., Moscicki, A.-B. (2017). Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? *Translational Research*, 179, 168–182. doi: 10.1016/j.trsl.2016.07.004
40. Lehtinen, M., Ault, K. A., Lyytikäinen, E., Dillner, J., Garland, S. M., Ferris, D. G., Koutsky, L. A., Sings, H. L., Lu, S., Haupt, R. M., Paavonen, J., for the FUTURE I, Group, I. I. S. (2011). Chlamydia trachomatis infection and risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Sexually Transmitted Infections*, 87(5), 372–376. doi:10.1136/sti.2010.044354
41. Leo, P. J., Madeleine, M. M., Wang, S., Schwartz, S. M., Newell, F., Pettersson-Kymmer, U., Hemminki, K., Hallmans, G., Tiews, S., Steinberg, W. (2017). Defining the genetic susceptibility to cervical neoplasia—A genome-wide association study. *PLoS Genetics*, 13(8), e1006866. doi: 10.1371/journal.pgen.1006866
42. Liang, Y., Chen, M., Qin, L., Wan, B., Wang, H. (2019). A meta-analysis of the relationship between vaginal microecology, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia. *Infectious Agents and Cancer*, 14, 29. doi:10.1186/s13027-019-0243-8

43. Lie, A. K., Skarsvåg, S., Haugen, O. A., Skjeldestad, F. E., Olsen, A. O., Skovlund, E., Rønningen, K. S. (1999). Association between the HLA DQB1*0301 gene and human papillomavirus infection in high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *International Journal of Gynecological Pathology*, 18(3), 206–210. doi:10.1097/00004347-199907000-00003
44. Liu, Y., Li, Z. (2024). Vaginal pH value can affect the susceptibility to human papillomavirus infection. *BMC Infectious Diseases*, 24(1), 176. doi: 10.1186/s12879-024-09074-w
45. Long, T., Zhang, C., He, G., Hu, Y., Lin, Z., Long, L. (2023). Bacterial Vaginosis Decreases the Risk of Cervical Cytological Abnormalities. *Cancer Prevention Research*, 16(2), 109–117. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-22-0288
46. Lopez-Arias, M., Vazquez-Jimenez, S., Martinez-Abundis, E., Gomez-Crisostomo, N. P., Chavez-Blanco, A., Contreras-Paredes, A., De la Cruz-Hernandez, E. (2019). Genital association of human papillomavirus with *Mycoplasma* and *Ureaplasma spp.* in Mexican women with precancerous lesions. *International Journal of STD & AIDS*, 30(10), 969–977. doi:10.1177/0956462419855508
47. Low, E. L., Simon, A. E., Lyons, J., Romney-Alexander, D., Waller, J. (2012). What do British women know about cervical cancer symptoms and risk factors? *European Journal of Cancer*, 48(16), 3001–3008. doi:10.1016/j.ejca.2012.05.004
48. Madaan, N., Pandhi, D., Sharma, V., Bhattacharya, S. N., Guleria, K., Mishra, K., Bharadwaj, M. (2019). Association of abnormal cervical cytology with coinfection of human papillomavirus and Chlamydia trachomatis. *Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS*, 40(1), 57–63. doi:10.4103/ijstd.IJSTD_9_19
49. Matos, A., Silva, A. P. da, Medeiros, R., Bicho, M., Bicho, M. C. (2018). Microenvironment in Vagina as a Key-Player on Cervical Cancer: Interaction of Polymorphic Genetic Variants and Vaginal Microbiome as Co-Factors. *InTech*. doi:10.5772/intechopen.73108
50. Mehmood, M., Rizwan, M., Gregus MI, M., Abbas, S. (2021). Machine Learning Assisted Cervical Cancer Detection. *Frontiers in Public Health*, 9, 788376. doi:10.3389/fpubh.2021.788376
51. Mitra, A., MacIntyre, D. A., Lee, Y. S., Smith, A., Marchesi, J. R., Lehne, B., Bhatia, R., Lyons, D., Paraskevaidis, E., Li, J. V., Holmes, E., Nicholson, J. K., Bennett, P. R., Kyrgiou, M. (2015). Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Scientific Reports* 5, 16865. doi:10.1038/srep16865
52. Mitra, A., MacIntyre, D. A., Paraskevaidi, M., Moscicki, A.-B., Mahajan, V., Smith, A., Lee, Y. S., Lyons, D., Paraskevaidis, E., Marchesi, J. R. (2021). The vaginal microbiota and innate immunity after local excisional treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Genome Medicine*, 13, 1–18. doi: 10.1186/s13073-021-00977-w
53. Montoya, L., Saiz, I., Rey, G., Vela, F., Clerici-Larradet, N. (1998). Cervical carcinoma: human papillomavirus infection and HLA-associated risk factors in the Spanish population. *European Journal of Immunogenetics*, 25(5), 329–337. doi:10.1046/j.1365-2370.1998.00108.x
54. Moscicki, A.-B., Hills, N., Shiboski, S., Powell, K., Jay, N., Hanson, E., Miller, S., Clayton, L., Farhat, S., Broering, J., Darragh, T., Palefsky, J. (2001). Risks for Incident Human Papillomavirus Infection and Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Development in Young Females. *JAMA*, 285(23), 2995–3002. doi:10.1001/jama.285.23.2995
55. Nagelhout, G., Ebisch, R. M., Hel, O. Van Der, Meerkerk, G.-J., Magnée, T., Bruijn, T. De, Straaten, B. Van. (2021). Is smoking an independent risk factor for developing cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer? A systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 21(7), 781–794. doi:10.1080/14737140.2021.1888719
56. Nam, K. H., Kim, Y. T., Kim, S. R., Kim, S. W., Kim, J. W., Lee, M. K., Nam, E. J., Jung, Y. W. (2009). Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia. *J Gynecol Oncol*, 20(1), 39–43. doi: 10.3802/jgo.2009.20.1.39

57. Norenhaag, J., Du, J., Olovsson, M., Verstraelen, H., Engstrand, L., Brusselaers, N. (2020). The vaginal microbiota, human papillomavirus and cervical dysplasia: a systematic review and network meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 127(2), 171–180. doi: 10.1111/1471-0528.15854
58. Odunsi, K., Terry, G., Ho, L., Bell, J., Cuzick, J., Ganesan, T. S. (1996). Susceptibility to human papillomavirus-associated cervical intra-epithelial neoplasia is determined by specific HLA DR-DQ alleles. *International Journal of Cancer*, 67(5), 595–602. doi:10.1002/(SICI)1097-0215(19960904)67:5<595::AID-IJC1>3.0.CO;2-P
59. Parikh, S., Brennan, P., Boffetta, P. (2003). Meta-analysis of social inequality and the risk of cervical cancer. *International Journal of Cancer*. 105(5):687–91. doi:10.1002/ijc.11141
60. Perkins, R. B., Guido, R. S., Castle, P. E., Chelmow, D., Einstein, M. H., Garcia, F., Huh, W. K., Kim, J. J., Moscicki, A.-B., Nayar, R. (2020). 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 24(2), 102–131. doi: 10.1097/LGT.0000000000000628
61. Peto, J., Gilham, C., Deacon, J., Taylor, C., Evans, C., Binns, W., Haywood, M., Elanko, N., Coleman, D., Yule, R., Desai, M. (2004). Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study: the Manchester cohort. *British Journal of Cancer*, 91(5), 942–953. doi:10.1038/sj.bjc.6602049
62. Plummer, M., Herrero, R., Franceschi, S., Meijer, C. J. L. M., Snijders, P., Bosch, F. X., de Sanjosé, S., Muñoz, N. (2003). Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. *Cancer Causes & Control*, 14(9), 805–814. doi:10.1023/B:CACO.000003811.98261.3e
63. Rada, C. (2014). Sexual behaviour and sexual and reproductive health education: a cross-sectional study in Romania. *Reproductive Health*, 11(1), 48. doi:10.1186/1742-4755-11-48
64. Rathika, C., Murali, V., Dhivakar, M., Kamaraj, R., Malini, R. P., Ramgopal, S., Balakrishnan, K. (2016). Susceptible and Protective Associations of HLA Alleles and Haplotypes with Cervical Cancer in South India. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 17(5), 2491–2497.
65. Ren, C., Zhu, Y., Yang, L., Zhang, X., Liu, L., Ren, C. (2018). Diagnostic performance of HPV E6/E7 mRNA assay for detection of cervical high-grade intraepithelial neoplasia and cancer among women with ASCUS Papanicolaou smears. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 297(2), 425–432. doi:10.1007/s00404-017-4588-1
66. Roura, E., Castellsague, X., Pawlita, M., Travier, N., Waterboer, T., Margall, N., Bosch, F. X., De Sanjosé, S., Dillner, J., Gram, I. T. (2014). Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: results from the EPIC cohort. *International Journal of Cancer*, 135(2), 453–466. doi: 10.1002/ijc.28666
67. Sopori, M. (2002). Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nature Reviews Immunology*, 2(5), 372–377. doi:10.1038/nri803
68. Stankūnas, M., Pärna, K., Tisler, A., Kīvīte-Urtāne, A., Kojalo, U., Zodzika, J., Baltzer, N., Nygard, J., Nygard, M., Uuskula, A. (2022). Cervical cancer in the Baltic states: can intelligent and personalized cancer screening change the situation? *Acta Medica Lituanica*, 29(1), 19. doi: 10.15388/Amed.2022.29.1.18
69. Steben, M., Duarte-Franco, E. (2007). Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology. *Gynecologic Oncology*, 107(2), S2–S5. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.07.067
70. Tao, L., Han, L., Li, X., Gao, Q., Pan, L., Wu, L., Luo, Y., Wang, W., Zheng, Z., Guo, X. (2014). Prevalence and risk factors for cervical neoplasia: a cervical cancer screening program in Beijing. *BMC Public Health*, 14(1), 1185. doi:10.1186/1471-2458-14-1185
71. Teng, P., Hao, M. (2020). A population-based study of age-related associations between vaginal pH and the development of cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer Medicine*, 9(5), 1890–1902. doi: 10.1002/cam4.2845

72. Trottier, H., Franco, E. L. (2006). The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine*, 24 Suppl 1, S1-S15. doi:10.1016/j.vaccine.2005.09.054
73. Trowsdale, J. (2011). The MHC, disease and selection. *Immunology Letters*, 137(1), 1–8. doi:10.1016/j.imlet.2011.01.002
74. Vieira-Baptista, P., Lima-Silva, J., Pinto, C., Saldanha, C., Beires, J., Martinez-de-Oliveira, J., Donders, G. (2016). Bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, vaginal inflammation and major Pap smear abnormalities. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 35(4), 657–64. doi:10.1007/s10096-016-2584-1
75. Wei, F., Georges, D., Man, I., Baussano, I., Clifford, G. M. (2024). Causal attribution of human papillomavirus genotypes to invasive cervical cancer worldwide: a systematic analysis of the global literature. *The Lancet*, 404(10451), 435–444. doi:10.1016/S0140-6736(24)01097-3
76. Wen, Q., Wang, S., Min, Y., Liu, X., Fang, J., Lang, J., Chen, M. (2025). Associations of the gut, cervical, and vaginal microbiota with cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Women's Health*, 25, 65. doi: 10.1186/s12905-025-03599-1
77. Wilson, J., Donders, G., Mendling, W., Jensen, J. S. (2018). European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organization (WHO), Guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS*, 29(13), 1258–1272. doi: 10.1177/0956462418785451
78. Woodman, C. B. J., Collins, S. I., Young, L. S. (2007). The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nature Reviews Cancer*, 7(1), 11–22. doi:10.1038/nrc2050
79. World Health Organization. (2020). Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Geneva. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/978924001410>
80. Yang, S., Zhao, W., Wang, H., Wang, Y., Li, J., Wu, X. (2018). Trichomonas vaginalis infection-associated risk of cervical cancer: A meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 228, 166–173. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.06.031
81. Ye, H., Song, T., Zeng, X., Li, L., Hou, M., Xi, M. (2018). Association between genital mycoplasmas infection and human papillomavirus infection, abnormal cervical cytopathology, and cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 297, 1377–1387. doi: 10.1007/s00404-018-4733-5
82. Zoodsma, M., Nolte, M. I., Te Meerman, J. G., de Vries, G. E. E., van der Zee, G. J. A. (2005). HLA genes and other candidate genes involved in susceptibility for (pre)neoplastic cervical disease. *International journal of oncology*, 26(3), 769–784. doi:10.3892/ijo.26.3.769