

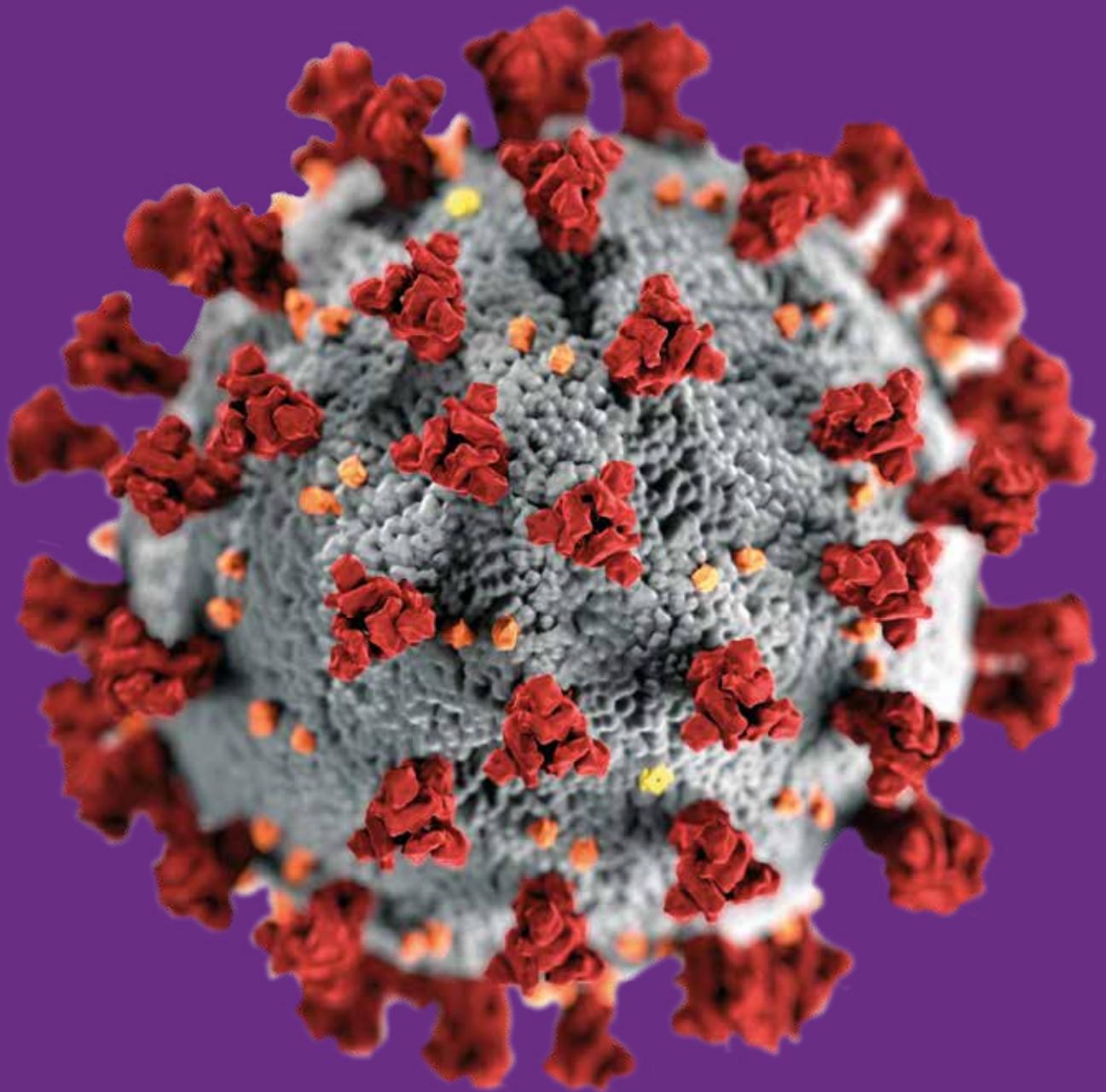
ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2020 • ТОМ 14 • № 2



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2020 Vol. 14 No 2

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

<https://doi.org/10.17749/2313-7347.139>

Генетическая предрасположенность при раке шейки матки

Т.В. Ротару¹, Л.И. Ротару¹, Н.П. Лапочкина²

¹Государственный университет медицины и фармации имени Николае Тестемитану;
Республика Молдова, MD 2004 Кишинев, бул. Стефан чел Маре, д. 165;

²ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации»;
Россия, 153012 Иваново, Шереметьевский пр., д. 8

Для контактов: Нина Павловна Лапочкина, e-mail: lapochkina_n@mail.ru

Резюме

Цель исследования: рассмотреть роль генетических факторов и вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии неоплазии шейки матки на основании современных литературных данных по вирусному канцерогенезу.

Материалы и методы. Выполнен систематический обзор литературы по генетической предрасположенности к раку шейки матки (РШМ) на основе электронных данных: поиск осуществляли в Международных научных базах данных (МНБД) PubMed/MEDLINE, также проводили ручной поиск в списках первоисточников рассматриваемых исследований. Отбирали только полнотекстовые публикации.

Результаты и обсуждение. РШМ представляет собой мультифакториальное заболевание, которое подразумевает, что оно имеет генетическую предрасположенность хозяина и вызвано персистирующей ВПЧ-инфекцией высокого онкогенного риска. Имунная система играет главную роль в инфекции ВПЧ. Изменения в механизмах клеточного иммунного ответа ответственны за неспособность устранить ВПЧ. С другой стороны, иммунная толерантность способствует вирусной персистенции и прогрессированию рака. Основными генами, участвующими в развитии РШМ, являются онкогены, гены-супрессоры опухолей (Rb и TP53), цитокины (IL, IFNG), хемокины (CXCL), гены, участвующие в процессинге антигенов, а также вклад каждого полиморфизма или даже гаплотипы играют роль в канцерогенезе шейки матки.

Заключение. Результаты исследований позволили показать роль генетических полиморфизмов цитокинов, хемокинов, рецепторов, генов, участвующих в регуляции процессинга антигенов, и генов-супрессоров опухолей в хронизации ВПЧ-инфекции.

Ключевые слова: рак шейки матки, РШМ, вирус папилломы человека, ВПЧ, генетическая предрасположенность, цитокины, гены-супрессоры опухолей, интерлейкины, хемокины

Для цитирования: Ротару Т.В., Ротару Л.И., Лапочкина Н.П. Генетическая предрасположенность при раке шейки матки. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(2):218–228. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.139>.

Genetic predisposition in cervical cancer

Tudor V. Rotaru¹, Lyudmila I. Rotaru¹, Nina P. Lapochkina²

¹Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy;
165 Blvd. Stefan cel Mare, Kishinev MD 2004, Republic of Moldova;

²Ivanovo State Medical Academy, Health Ministry of Russian Federation;
8 Sheremetyevskiy Ave., Ivanovo 153012, Russia

Corresponding author: Nina P. Lapochkina, e-mail: lapochkina_n@mail.ru

Abstract

Aim: to assess a role of genetic factors and human papillomavirus (HPV) in developing cervical neoplasia based on analyzing current publications on virus-induced carcinogenesis.

Materials and methods. A systematic overview on publications dedicated to examining genetic predisposition to developing cervical cancer (CC) available in electronic databases was performed by searching in the International Scientific Databases (ISDB) PubMed/MEDLINE as well as manually by accessing enlisted input documents related to the above noted studies. Full-text publications were solely selected for analysis.

Results. CC is a multifactorial disease implicating host genetic predisposition being caused by persistent high oncogenic risk HPV-infection. Immune system plays a major role in HPV-infection. Altered cell-mediated immune response is responsible for

impaired potential to HPV eradication. On the other hand, immune evasion contributes to viral persistence and cancer progression. Oncogenes, cancer suppressor genes (Rb and TP53), cytokine (ILs, IFNG) and chemokine (CXCL) genes, the genes involved in antigen processing, as well as an impact for each gene polymorphism or even haplotypes playing a role in cervical carcinogenesis are mainly involved in CC developing.

Conclusion. The data obtained allowed to demonstrate a role for genetic polymorphisms in the genes encoding cytokines, chemokines, diverse receptors as well as those involved in antigen processing, and cancer suppressor genes in perpetuation of HPV-infection.

Key words: cervical cancer, human papillomavirus, HPV, genetic predisposition, cytokines, tumor suppressor genes, interleukins, chemokines

For citation: Rotaru T.V., Rotaru L.I., Lapochkina N.P. Genetic predisposition in cervical cancer. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(2):218–228. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.139>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Этиологическим фактором цервикальной интраэпителиальной неоплазии является вирус папилломы человека (ВПЧ), длительная персистенция которого создает условия для неогенеза.
- ▶ Аллельный полиморфизм генов толл-подобных рецепторов, цитокинов, хемокинов, генов, участвующих в регуляции процессинга антигенов, и генов-супрессоров опухолей может быть важным фактором в патогенезе формирования вариантов иммунорезистентности при ВПЧ.
- ▶ Индивидуальность противоинфекционного иммунитета во многом зависит от аллельного полиморфизма генов, кодирующих наиболее важные рецепторы клеток иммунной системы, и вырабатываемых ими цитокинов.

Что нового дает статья?

- ▶ Некоторые сочетания аллелей генов толл-подобных рецепторов и цитокинов связаны с недостаточным иммунитетом, что необходимо учитывать в прогностической диагностике ВПЧ-инфекции.
- ▶ Ранний анализ молекулярно-биологических и генетических факторов позволяет улучшить клинико-диагностический алгоритм обследования ВПЧ-позитивных женщин.
- ▶ Инфицирование эпителиальных клеток ВПЧ – необходимое, но недостаточное событие в инициации опухолевого процесса, а наличие дисбаланса в иммунной системе является основной причиной клинических проявлений ВПЧ-инфекции, её рецидивирующего и персистирующего течения.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Необходимость выявления генов предрасположенности и тяжести инфекционного процесса с целью своевременной профилактики заболеваний шейки матки.
- ▶ Поиск путей сохранения здоровья женщин, предупреждение развития предопухолевых заболеваний шейки матки вследствие персистенции ВПЧ.
- ▶ Результаты исследования могут быть применены в практической деятельности врачей клинической лабораторной диагностики и гинекологов.

Введение / Introduction

Рак шейки матки (РШМ) остается основной причиной женской смертности во всем мире, особенно в развивающихся странах, где программы скрининга ограничены. Будучи по распространенности четвертым в общей популяции и первым у женщин, РШМ диагностируется на уровне 6,6 %, что составляет 569 847 новых случаев в 2018 г., диагностированных во всем мире [1].

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ Human papillomavirus (HPV) is an etiological agent of cervical intraepithelial neoplasia, which long-term persistence creates the conditions for neogenesis.
- ▶ Allelic polymorphism in the genes for Toll-like receptors, cytokines, chemokines, and those involved in antigenic processing, as well as tumor suppressors genes may be an important cue in pathogenesis of emerging variants of immune resistance in HPV-infection.
- ▶ Individualized anti-infection immunity largely depends on gene allelic polymorphism in the most crucial receptors expressed by immune cells as well as cytokines they produce.

What are the new findings?

- ▶ Some gene combinations of Toll-like receptor and cytokine alleles are associated with impaired immunity that should be taken into account in prognostic diagnostics of HPV-infection.
- ▶ Early analysis of molecular, biological and genetic factors allows us to improve clinical and diagnostic algorithm for examining HPV-positive women.
- ▶ Infection of epithelial cells by HPV is necessary but insufficient event in initiation of tumor process, whereas imbalance in immune system is the main cause for clinical manifestations of HPV-infection, its recurrent and persistent course.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ It is necessary to identify the genes underlying predisposition and severity of infectious process to timely prevent cervical diseases.
- ▶ A search for ways to preserve women's health, preventing development of precancerous cervical lesions due to HPV persistence.
- ▶ The study results may be applied practically in clinical laboratory diagnostics as well as by gynecologists.

РШМ является многофакториальной болезнью. Данный термин подразумевает, что РШМ вызывается персистирующей инфекцией вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска (ВПЧ-ВР), а также наличие у хозяина генетической предрасположенности, модулирующей его восприимчивость к ВПЧ-ВР, которая неодинакова в различных популяциях.

Типы ВПЧ-ВР являются причиной РМШ. Следовательно, необходимо исследовать эффективные биомаркеры (p16 и Ki-67), где коэкспрессия этих двух молекул предполагает дерегуляцию клеточного цикла, опосредованного ВПЧ-инфекцией, и предсказывает наличие эпителиальных поражений шейки матки [2].

В то время как большинство ВПЧ-инфекцией являются транзиторными, персистирующие ВПЧ-инфекции являются серьезной проблемой для здоровья. Факторами, которые могут привести к более высокой вероятности заразиться ВПЧ, являются молодой возраст, большое количество половых партнеров, сниженный иммунитет. Только у небольшой доли (~ 1 %) женщин с ВПЧ-инфекцией продолжает развиваться неоплазия шейки матки [3].

Известно, что в большинстве случаев ВПЧ элиминируется, а в других сохраняется, следовательно увеличивается риск плоскоклеточного интраэпителиального повреждения (англ. Squamous Intraepithelial Lesion, SIL), и эти механизмы еще изучаются.

Иммунная система играет важную роль в естественном течении ВПЧ-инфекции. Объяснение элиминации ВПЧ основано на специфических иммунологических реакциях, при которых требуются как клеточные, так и компетентные гуморальные реакции [4]. Изменения в механизмах клеточного иммунного ответа ответственные за неспособность устранить ВПЧ.

С другой стороны, было показано, что иммунная толерантность способствует персистенции вируса и прогрессированию рака [5]. В то же время не исключено влияние двух основных классов генов, участвующих в развитии РШМ, – онкогенов и генов-супрессоров опухолей. Онкогены представляют собой мутантные (активированные) варианты нормальных генов, называемые протоонкогенами. Они оказывают доминантное действие, одного мутантного аллеля достаточно для модификации клеточного фенотипа [6].

Гены-супрессоры опухолей представляют собой гены, которые ингибируют развитие неоплазии путем регулирования роста и пролиферации клеток. Рецессивные мутации этих генов (инактивация обоих аллелей) вызывают потерю функции и приводят к неконтролируемой пролиферации клеток и ингибированию апоптоза [6].

Было показано, что основная причина в развитии и прогрессировании РШМ зависит от ряда генетических и эпигенетических клеточных событий. Мутации, генетический полиморфизм, метилирование генов-супрессоров и гены контроля клеточного цикла обуславливают предрасположенность к РШМ [7].

Изучение генетических вариаций молекул ДНК имеет решающее значение, поскольку популяции генетически разнообразны, а некоторые варианты или их комбинированные эффекты важны и находятся в процессе изучения. Кроме того, роль биомаркеров генетической восприимчивости может быть использована для разработки новых методов для улучшения эффективности скрининга, диагностики и прогнозирования во всем мире [8].

Благодаря множеству профилактических методов – от вакцинации против ВПЧ до скрининга предраковых заболеваний или рака «in situ», которые позволяют предупредить или своевременно выявить патологические изменения, количество случаев РШМ во всем мире значительно сократилось. Тем не менее заболеваемость и смертность от РШМ остаются высокими [9].

Продолжительность от начальных цитологических отклонений до развития РШМ в среднем составляет от 8 до 12 лет, что дает широкое диагностическое окно при условии, что женщина выполняет в этот период простую гинекологическую проверку и цитологическое исследование или Пап-тест (мазок по Папаниколу) [10].

Основной проблемой в позднем установлении диагноза и несвоевременном начале лечения является отсутствие примерно у 15 % женщин, которые являются носителями ВПЧ и источником инфекции, каких-либо клинических признаков. Другой проблемой является то, что частота рецидивов остается высокой, и ни один из существующего множества методов лечения ВПЧ-инфекции не доказал свою эффективность в отношении предупреждения развития ее рецидивов [11]. В связи с этим изучение роли генетических факторов в развитии и течении ВПЧ-инфекции весьма актуально.

Цель исследования: рассмотреть роль генетических факторов и ВПЧ в развитии неоплазии шейки матки на основании современных литературных данных по вирусному канцерогенезу.

Материалы и методы / Materials and methods

Выполнен систематический обзор литературы по генетической предрасположенности к РМШ на основе электронных данных: поиск осуществляли в Международных научных базах данных (МНБД) PubMed/MEDLINE, также проводили ручной поиск в списках первоисточников рассматриваемых исследований. Отбирали только полнотекстовые публикации.

Критериями отбора литературы были статьи, рассматривающие генетические изменения на уровне клеток шейки матки в сочетании с ВПЧ. Для обзора отбирали статьи с 2012 по 2020 гг.; использовали ключевые слова и их сочетания по-русски и по-английски: «рак шейки матки», «генетическая предрасположенность», «цитокины», «гены-супрессоры опухолей», «интерлейкины», «хемокины», «вирус папилломы человека и рак шейки матки», «белки-супрессоры опухолей pRb и p53», «клеточный цикл, вирусные онкопротеины E6 и E7», «cervical cancer», «genetic predisposition», «cytokines», «tumor suppressor genes», «interleukins», «chemokines», «human papillomavirus and cervical cancer», «tumor suppressor proteins pRb and p53», «cell cycle, viral oncoproteins E6 and E7». Проведен анализ 71 научной работы, каждая отвечала перечисленным критериям.

Поиск проводили независимо 2 исследователя, разногласий относительно отбора материала в обзор не было.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Главным фактором окружающей среды, вызывающим РШМ, является ВПЧ, который относится к роду папилломавирусов (Papillomavirus). ВПЧ проявляет тропность к плоскоклеточным эпителиальным клеткам и, следовательно, вызывает инфекции кожи или слизистых оболочек. Большинство ВПЧ-инфекций протекают бессимптомно на протяжении всей жизни, но однако в ряде случаев ВПЧ-инфекция приводит к развитию злокачественных новообразований. Более 200 генотипов ВПЧ были идентифицированы и классифицированы по таксономическим категориям на основе сравнительного анализа нуклеотидных последовательностей, организации генома, биологии и патогенеза [12].

Онкобелки ВПЧ-ВР Е5, Е6 и Е7 являются основными факторами, ответственными за инициацию и прогрессирование РШМ. Белки Е6 и Е7 нарушают функции белков опухолевых супрессоров – p53 и соответственно Rb, что является критическим событием для трансформации клеток; но были идентифицированы и другие важные клеточные мишени, такие как расстройства механизмов контроля клеточного цикла, модификации клеток и нестабильность генома, что в конечном итоге приводит к прогрессированию злокачественных процессов [6].

Хорошо известно, что патогенез рака является сложным многоэтапным процессом, который включает взаимодействие генов с генами и генов с факторами окружающей среды. Генетические полиморфизмы, осуществляющие контроль защитных реакций организма, могут обуславливать характер протекания специфических иммунологических реакций при внедрении патогенов, выступают в качестве компонента многих заболеваний. В канцерогенезе шейки матки важную роль играет генетический полиморфизм генов иммунной системы, включая гены, кодирующие экспрессию фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерлейкинов (IL) и гены репарации ДНК [13].

Передача сигнала внутри клетки в большинстве случаев представляет собой цепь последовательных биохимических реакций с участием сигнальных молекул. Пути передачи сигнала часто бывают организованы как сигнальные каскады. Нарушения в системе передачи сигналов могут привести к развитию рака. Основными сигнальными молекулами являются провоспалительные и противовоспалительные цитокины.

Интерлейкины представляют собой группу цитокинов, которые участвуют в иммунных и воспалительных реакциях и играют решающую роль в развитии опухоли [14].

Генетические вариации генов, кодирующие провоспалительные белки, противовоспалительные цитокины и хемокины, могут приводить к изменениям в функции

или количестве ассоциированных цитокинов и поэтому считаются определяющими факторами против ВПЧ и противоопухолевого иммунитета [15]. Также известно о полиморфизме генов IL-6, которые ассоциируются с риском развития РШМ [16].

Провоспалительные цитокины / Pro-inflammatory cytokines

Ген IL-6 кодирует интерлейкин-6, плейотропный цитокин, который действует как защитный механизм в процессе острого воспаления, но при хроническом воспалении он действует как провоспалительный цитокин, участвующий в регуляции иммунитета, гематопоеза и онкогенеза. Этот белок синтезируется во многих типах иммунных клеток, фибробластов, а также в некоторых раковых клетках [17].

IL-6 также является основным регулятором клеточной пролиферации и играет важную роль в развитии и прогрессировании различных видов рака [18]. Промотор с однонуклеотидным полиморфизмом ОНП-597 (A/G) в гене IL-6, расположенный на хромосоме 7p21 [19], является фактором восприимчивости во многих заболеваниях, таких как недостаточность коронарного кровоснабжения, опухоль железистой ткани молочной железы, РШМ и т.д. [20]. IL-6 может регулировать выживаемость, пролиферацию и метастазирование раковых клеток путем активации сигнального пути JAK-STAT3 и через сигнальный путь Ras-MAPK [21]. Было показано, что активация STAT3 поддерживает активность транскрипционного фактора NF- κ B (англ. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) и увеличивает экспрессию генов, связанных с ангиогенезом, таких как фактор роста эндотелия сосудов (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF) [22].

Следовательно, сигнальные пути в развитии ангиогенеза на фоне воспаления могут быть ведущим механизмом развития РШМ, индуцированным белком IL-6. Кроме того, IL-6 может стимулировать дифференцировку и пролиферацию бета-клеток, а затем индуцировать секрецию антител в бета-клетках. А также IL-6 может прямо или косвенно усиливать цитотоксичность NK-клеток и противоопухолевую активность Т-клеток. Избыточная экспрессивность IL-6 в раковых клеточных линиях является одним из основных провоспалительных цитокинов [14].

Белок Е7 значительно увеличивает экспрессию IL-6, тогда как белки Е5 не оказывают существенного влияния. IL-6 ингибирует апоптоз в клетках во время воспаления путем активации сигнальных путей JAK-STAT после связывания с рецептором IL-6 (IL-6R), так как эти пути сдерживают рост опухоли [19].

Иммуногистохимическим методом доказано, что в базальных кератиоцитах имеет место сильная экспрессия гена IL-6. Этот цитокин способствует развитию высокопролиферативного провоспалительного процесса, приводящего к опухолевой трансформации в шейке матки. Терапевтические стратегии, нацеленные на IL-6, изучаются при раке и воспалительных заболеваниях [19].

Ген IL-1 α кодирует цитокин с плейотропным эффектом, синтез которого начинается в ответ на внедрение микроорганизмов либо повреждение тканей, и необходим для развития и осуществления всего комплекса защитных реакций, именуемых острофазным воспалительным ответом. Он секретируется различными типами клеток, такими как моноциты, макрофаги, нейтрофилы, клетки гладких мышц, фибробласты и эпителий шейки матки [23].

Исследования все чаще показывают, что IL-1 при раке может вызывать экспрессию факторов роста, таких как IL-6, IL-8, TNF- α , VEGF, метастатических генов, таких как матриксные металлопротеиназы, фактор роста- β (англ. transforming growth factor- β , TGF- β) и стимуляцию продукции ангиогенного белка [24].

Продемонстрировано, что более высокая экспрессия IL-1 α и IL-6 в тканях РШМ положительно коррелировала с метастазированием опухоли и прогрессированием рака, что позволяет предположить, что IL-1 α и IL-6 играют важную роль в развитии опухоли РШМ. Между тем выживаемость пациентов с РШМ, где экспрессия IL-1 α или IL-6 является низкой, была значительно выше, чем у пациентов с повышенной экспрессией генов. Следовательно, роль цитокинов IL-1 α и IL-6 важна для сети цитокинов в развитии РШМ посредством нескольких сложных механизмов, которые включают пролиферацию клеток, апоптоз, ангиогенез, поддержание воспалительной микросреды, а также многочисленные сложные сигнальные пути. Для выяснения патогенеза РШМ необходимы масштабные и методологически выверенные исследования [19, 25].

Интерлейкин-1 β (IL-1 β) является провоспалительным цитокином, вырабатываемым в основном моноцитами крови и тканевыми макрофагами как при остром, так и при хроническом воспалении. IL-1 β выступает в качестве ключевого медиатора канцерогенеза, который участвует во взаимодействии хозяина и окружающей среды [26].

Эпидемиологические исследования доказали, что полиморфизм гена IL-1 β +3954C/T определяет предрасположенность к РШМ, тогда как полиморфизм IL-1 β -511C/T не был связан с риском развития РШМ. Повышенные уровни IL-1 β снижают апоптоз путем изменения соотношения белков BCL-2/BAX и p53, что приводит к повреждению ДНК в эпителиальных клетках шейки матки. Следовательно, более высокая продукция IL-1 β может привести к увеличению мутантного белка p53, а повышенные уровни IL-1 β могут играть определяющую роль в канцерогенезе цервикального ВПЧ [27].

TNF- α является другим потенциальным провоспалительным цитокином, который играет главную роль в воспалении и росте злокачественных новообразований. TNF- α является ключевым проапоптотическим цитокином, участвующим в пролиферации и дифференцировке клеток. Несколько полиморфизмов в гене TNF- α , который кодирует фактор некроза опухоли, были описаны в случаях ВПЧ-инфекции и неоплазии шейки матки.

Нуклеотидная вариация в области промотора (с-308G>A) была ассоциирована с развитием эпителиальных повреждений CIN, чувствительных к инфекции ВПЧ-16 и карциномы шейки матки в различных популяциях. Ген TNF- α , расположенный на хромосоме 6 между областями HLA класса I и II (в пределах основного комплекса гистосовместимости, MHC), активирует в качестве положительного регулятора клеточного цикла транскрипции NF- κ B, что приводит к пролиферации клеток, инвазии и, в конечном итоге, метастазированию [28, 29].

Ассоциация генетических полиморфизмов в генах IL-6, IL-1 β и TNF- α была изучена при РШМ. Контроль и случаи РШМ (гистопатологически подтвержденные) были успешно генотипированы для полиморфизмов IL-6 -597A/G, IL-1 β -511C/T и TNF- α -308G/A. Ген IFN- γ (интерферон-гамма) расположен на хромосоме 12q24 длиной примерно 5,4 kb и состоит из четырех экзонов. IFN- γ является мощным провоспалительным цитокином, который играет важную роль в противовирусной, антипролиферативной, противоопухолевой и иммуномодулирующей активности.

IFN- γ секретируется Т-клетками типа 1 (Th1), цитотоксическими Т-клетками и клетками-киллерами в ответ на антигенную стимуляцию, участвует в активации макрофагов и эндотелиальных клеток [30]. С одной стороны, IFN- γ может оказывать прямое антипролиферативное и антиметаболическое действие на широкий спектр опухолевых клеток, с другой стороны, IFN- γ может ингибировать ангиогенез в опухоли [28].

Генетические полиморфизмы в генах цитокинов были тщательно изучены, что может повлиять на предрасположенность и прогноз рака, изменяя уровни экспрессии. Оценены корреляции между генетическими полиморфизмами в гене IFN- γ и их восприимчивостью к РШМ [29].

Низкие уровни IFN- γ при высокой частоте ВПЧ-16 были продемонстрированы при биопсии опухоли шейки матки [31]. Генетическая изменчивость локуса с.874T>A, расположенного в первом интроне гена IFN- γ , который совпадает с сайтом связывания NF- κ B, играет фундаментальную роль в индукции высокой конституциональной продукции IFN- γ [32]. Генетические полиморфизмы IFN- γ могут быть потенциальными факторами риска развития РШМ. Это позволяет предположить, что эти полиморфизмы могут иметь большое значение в ранней диагностике РШМ.

Противовоспалительные цитокины / Anti-inflammatory cytokines

Ген IL-1RN кодирует антагонист рецептора интерлейкина-1 (IL-1RA), который взаимодействует с рецепторами IL-1, но не способен передавать в клетку сигнал. В результате IL-1RA выступает в роли специфического антагониста провоспалительных цитокинов – IL-1 α и IL-1 β [33]. Переменное число tandemных нуклеотидных повторов (VNTR) в 86 п.н. в интроне 2 гена IL-1RN

определяет генетический полиморфизм аллеля. Описано 5 различных полиморфных вариантов данного гена. Два исследования в индийской популяции показали ассоциацию генетической вариабельности VNTR с риском развития РШМ как при анализе одного генотипа, так и при анализе гаплотипа с геном IL-1 β [34].

Полиморфизм VNTR IL-1RN играет важную роль в иницировании развития РШМ. Гомозиготность аллеля IL-1RN может быть детерминантой при снижении иммунных реакций в популяции, способствуя повышению чувствительности к ВПЧ-инфекции и развитию РШМ. Следовательно, полиморфизм VNTR IL-1RN может быть полезным маркером иммунного ответа хозяина и чувствительности к ВПЧ-ассоциированному раку [35].

IL-10 обладает как иммунодепрессивным, так и антиангиогенным эффектом и поэтому может оказывать как опухолевое, так и противоопухолевое действие [36–38]. Исследования однонуклеотидного полиморфизма (-1082 GA -819, -592 гена IL-10) показали детерминированную ассоциацию с РШМ [39].

В ходе генетического исследования была обнаружена взаимосвязь между полиморфизмом промотора гена противовоспалительных цитокинов IL-10 (с-592C>A) и наличием поражения шейки матки среди представительниц азиатских пациентов [40]. Эта ассоциация также была обнаружена среди представителей разных этнических групп, особенно в мексиканских, голландских и индийских группах [41]. В то же время выявлены различные механизмы участия гена IL-10 в развитии злокачественных новообразований при вирусной инфекции. Но немаловажную роль в образовании и дальнейшем развитии РШМ имеет и ангиогенез [42].

Установлено, что необходимое условие для возникновения предраковых изменений в шейке матки – это наличие ВПЧ, последующая интеграция, которая может привести к развитию рака; но известны и другие факторы, которые влияют на развитие плоскоклеточного внутриэпителиального повреждения (SIL), которое может прогрессировать или не прогрессировать до РШМ. Отмечено, что IL-10 является важным противовоспалительным и иммуносупрессивным фактором. Это позволяет предположить, что он может потенциально тормозить опухолевый процесс [43].

В различных исследованиях были продемонстрированы как повышенные, так и низкие уровни IL-10 при РШМ [44]. Представлялось важным оценить связь полиморфизмов генов цитокинов и их промоторов с уровнями продукции конечного продукта. При исследовании одиночного полиморфизма гена IL-10 -1082A>G установлено, что у гомозиготного генотипа уменьшена продукция цитокина, а у гетерозиготного генотипа продукция цитокина стимулируется до промежуточного уровня [40]. При комплексных исследованиях были обнаружены локусы с однонуклеотидным полиморфизмом, связанные с РШМ. Однако в отношении некоторых из этих однонуклеотидных полиморфизмов сообщалось, что было трудно оценить значимость их связи с РШМ [41].

В микросреде шейки матки на разных стадиях развития ВПЧ-инфекции продукция IL-10 может индуцироваться и поддерживаться разными типами клеток, включая инфицированные кератиноциты, некоторые дендритные клетки, ассоциированные с опухолью макрофаги (англ. tumor associated macrophages, TAM), регуляторные Т-клетки (Treg) и опухолевые клетки. Кроме того, IL-10 может оказывать широкий спектр эффектов на различные клеточные популяции, такие как ингибирование продукции провоспалительных цитокинов, функция презентации антигена и поляризация Т-хелпера 1 (Th1).

IL-10 как сильный иммуносупрессивный цитокин является одним из многих цитокинов, участвующих в развитии рака, хотя его роль остается спорной. Анализ цитокинов IL-10, IL-1 α , TNF- α , IFN- γ при биопсии опухоли шейки матки определил наличие IL-10, IL-1 α , но показал отсутствие IFN- γ и наличие TNF- α в небольшом количестве. При поражениях CIN наблюдали наличие IL-1 α и отсутствие TNF- α . Таким образом, уровни IL-10 имеют тенденцию повышаться параллельно с развитием опухолей шейки матки [31].

Следовательно, это взаимодействие между ВПЧ и IL-10 создает порочный круг, который может стимулировать иммуносупрессивную микросреду в шейке матки, способствуя прогрессированию простой ВПЧ-инфекции при SIL или РШМ [45].

Хемокины / Chemokines

Ген CXCL12, расположенный на хромосоме 10q11.21, кодирует мембранный альфа-хемокин. Кодированный белок функционирует как лиганд для рецептора, связанного с G-белком, хемокинового рецептора 4 (CXCR4) и других клеточных функций, включая эмбриогенез, иммунный надзор, ответную реакцию воспаления, гомеостаз ткани, контроль роста опухоли и метастазирование. Мутации в этом гене также связаны с устойчивостью к инфекции вирусом иммунодефицита человека первого типа. Было обнаружено несколько вариантов транскриптов, которые кодируют различные изоформы этого гена.

До настоящего времени полиморфизмы в одном гене хемокинов – CXCL12 были зарегистрированы в ассоциации с РШМ. Хемокин CXCL12, также известный как фактор 1, полученный из стромальных клеток (SDF-1), является лигандом для CXCR7. При активации CXCR7 с помощью CXCL12 индуцируется трансэндотелиальная миграция клеток [46], также он участвует в активации инвазивной миграции опухолевых клеток и, вероятно, при метастатической диссеминации [47, 48].

Был исследован интронный однонуклеотидный полиморфизм (rs266085G6201A), где ген CXCL12 ассоциирован с низкой частотой РШМ. При анализе ассоциации трех однонуклеотидных полиморфизмов (rs266085 G6201A / rs17885289G>A / rs266093 C14246G) также был обнаружен риск развития РШМ [49].

Альтернативный сплайсинг гена CXCL12 приводит к образованию различных однонуклеотидных полиморфизмов в 5' UTR (rs17885289), во втором интроне (rs266085) и 3' UTR (rs266093), что согласуется с несколькими возможными этиологическими механизмами, которые впоследствии вызывают РШМ [50–52].

Тем не менее отдельное исследование продемонстрировало значительную связь аллеля rs266085 с более высоким риском РШМ и повышенным числом клеток в CXCL12, что приводит к синдрому, редко характеризующемуся иммунодефицитом и обширными поражениями ВПЧ [49].

Рецепторы / Receptors

Рецепторы предназначены для распознавания широкого спектра лигандов патогенов, стрессорных молекул, цитокинов, а также патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (ПАМП, англ. pathogen-associated molecular patterns, PAMP).

При изучении роли генетических детерминированных особенностей иммунорезистентности за счет аллельного полиморфизма генов рецепторов на фоне папилломавирусной инфекции было обнаружено, что с противоопухолевым иммунитетом ассоциируются разные рецепторы. Генетическая вариабельность рецептора FAS оказывает большое влияние на особенности противовирусной защиты организма при РШМ.

Инициация проведения апоптотического сигнала осуществляется при связывании мембранной формы FAS-лиганда (FASL) с FAS, расположенным на мембране другой клетки, функция которого известна как «рецептор клеточной смерти». В клетках человека белок FAS кодируется одноименным геном, были идентифицированы 2 однонуклеотидных полиморфизма – с.-1377G>A и с.-670G>A в области промотора [53]. Установлено, что промоторный полиморфизм гена FAS оказывает влияние на активность промотора, снижая экспрессию гена, поскольку разрушаются сайты связывания фактора транскрипции Sp1 и STAT1, что приводит к дизрегуляции FAS. Было обнаружено, что полиморфизм гена FAS с.-671A>G связан с канцерогенезом шейки матки, так что мутантный аллель вызывает более высокий риск развития РШМ [54].

Также была исследована ассоциация полиморфизма гена FASL с.-844T>C с РШМ. Регуляторная область гена для связывания факторов транскрипции (С/ЕВРβ) и ОСТ1 при полиморфизме с.-844T>C имеет различное сродство к С/ЕВРβ при сформированных двух аллелях. Таким образом, данный однонуклеотидный полиморфизм, локализованный в области промотора гена FASL, приводит к подавлению активности генов, чаще всего путем блокирования транскрипции. Этот механизм в конечном итоге приводит к развитию РШМ [55]. Модуляция экспрессии генов FAS и FASL играет важную роль в контроле апоптоза и канцерогенезе [56].

Определяющую роль вариабельности генетических факторов, которые влияют на восприимчивость женщин к ВПЧ-инфекции и РШМ, имеют рецепторы,

которые распознают ПАМП врожденной иммунной системы, сходные с толл-подобными рецепторами (англ. Toll-like receptors, TLRs), которые играют важную роль во время хронического воспаления различных заболеваний человека, включая канцерогенез и прогрессирование опухоли [57].

TLRs также вовлечены в инициацию, прогрессирование и метастазирование опухоли. Аберрантная экспрессия различных TLRs, включая TLR4 и TLR9, была обнаружена в опухолевой ткани желудка, яичника, кишечника, легких, молочной железы, предстательной железе, а также при РШМ. Ген TLR2 является членом семейства TLRs, который играет фундаментальную роль в распознавании молекул липопотеина, липотейхоевой кислоты и пептидогликана, полученных из грамположительных бактерий, и активации врожденного иммунитета. Этот белок клеточной поверхности может образовывать гетеродимеры с другими членами семейства TLRs для распознавания консервативных молекул, происходящих из микроорганизмов, известных как ПАМП.

Активация TLRs с помощью ПАМП влияет на регуляцию сигнальных путей для модуляции воспалительного ответа хозяина. Активированные сигналы TLRs в раковых клетках могут способствовать прогрессированию, антиапоптотической активности и устойчивости к иммунным реакциям хозяина, поэтому генные мутации участвуют в патогенезе некоторых аутоиммунных заболеваний. TLRs играют решающую роль в ранней защите организма от патогенов. TLR2 способен взаимодействовать со структурами бактерий, грибов и к активации сигнала, ведущего к повышению защитных неспецифических механизмов организма, в частности воспалительной реакции, что ведет в конечном итоге к гибели и элиминации патогена [58].

Обсуждается ведущая роль TLR2 в сенсбилизации вирусных патогенов и формировании ответной реакции [59]. Однако следует подчеркнуть, что показана значимая ассоциация мутации гена TLR2 (с. + 613T>C) с риском развития РШМ [15]. Рецептор TLR4 участвует в инициации адаптивного иммунного ответа. TLR4-распознающие структуры клеточной стенки бактерий, грибов экспрессируются преимущественно на поверхности клетки.

Лигандами для TLR4 являются липополисахариды грамотрицательных бактерий. Известно, что TLR4, как и TLR2, может являться рецептором распознавания вируса. Исследования, проведенные в популяции Северной Индии, подтвердили связь полиморфного варианта TLR4 с. + 936C>T с РШМ. Установлено, что гетерозиготный генотип оказывает влияние на восприимчивость организма к ВПЧ и риск развития РШМ II стадии [57].

В настоящее время проведен целый ряд исследований по изучению роли полиморфизма гена TLR-9 в патогенезе РШМ. Известно, что TLR9, являясь сигнальным рецептором, специфичен к нуклеиновым кислотам бактериального и вирусного происхождения и детерминирует индивидуальный иммунный ответ.

Полиморфизм рецептора TLR9 с. + 2848G>A участвует в противовирусной защите организма от таких типов ВПЧ, как ВПЧ-16. Он распознает неметилированные последовательности ДНК CpG, присутствующие в бактериальных и вирусных геномах, но белки ВПЧ Е6 и Е7 ингибируют экспрессию этого рецептора, тем самым оказывая влияние на иммунный ответ [57].

Следовательно, полиморфизм TLR9 может влиять на персистенцию ВПЧ и канцерогенез шейки матки. Было показано, что однонуклеотидный полиморфизм связан с риском развития РШМ. Точно также однонуклеотидный полиморфизм TLR9 с.1486T>C был ассоциирован с риском РШМ [60].

Гены, участвующие в регуляции процессинга антигенов / Genes involved in regulating antigen processing

Нормальная функция человеческих лейкоцитарных антигенов I класса (HLA-I) и механизмов процессинга антигена является предпосылкой для врожденных и адаптивных иммунных ответов, опосредованных Т-клетками, против вирусной инфекции или клеточного канцерогенеза. Гаплотип HLA-B*0702-DRB1*1501/HLADQB1*0602 связан с повышенным риском развития РШМ, а пониженный риск связан с HLA-B*1501/HLA-DRB1*1301/HLA-DQA1*0103/HLA-DQB1*0603 [61].

Клеточный процессинг антигенов представляет собой сложную систему взаимодействия белков между собой. Он включает протеосомные субъединицы, низкомолекулярные белки LMP2 и LMP7, транспортеры, связанные с процессинговыми антигенами 1 и 2 (TAP1 и TAP2), аминопептидазу 1 (ERAP1) эндоплазматического ретикулума и белки-шапероны эндоплазматического ретикулума – калнексин, кальретикулин и тапасин [62].

Поскольку как вирусная инфекция, так и злокачественная трансформация приводят к выработке aberrантных внутриклеточных белков, комплекс белков процессинга антигенов предположительно является важным механизмом распознавания и лизиса трансформированных вирусных и опухолевых инфицированных клеток. Соответственно, было доказано, что полиморфизмы в разных генах, которые кодируют компоненты процессинга антигенов, связаны с повышенным риском развития РШМ.

Самым вероятным объяснением этого механизма является то, что генетический полиморфизм гидролитических ферментов, участвующих в процессинге антигенов, может в конечном итоге привести к изменениям в иммуногенности пептидных рецепторов, представленными молекулами HLA класса 1.

В частности, однонуклеотидные полиморфизмы в LMP7-145с.145C>A, TAP2 TAP2-651 (с. + 1951C>A; TAP2-379 с.1135G>A) и ERAP1 ERAP1-127 (с. + 380G>C), ERAP1-730 с. + 2188C>G, ERAP1-528 с. + 1583C>T ассоциируются с риском развития РШМ, метастазов в лимфатических узлах как индивидуально, так и в гаплотип-специфических комбинациях [63].

Гены-супрессоры опухолей / Tumor Suppressor Genes

Белки Е6 и Е7, продуцируемые типами ВПЧ-ВР, играют существенную роль в канцерогенезе, выражающемся как в предраковых, так и в поздних стадиях поражения шейки матки. Онкобелки Е6 и Е7 нарушают клеточный цикл, связывая и инактивируя 2 белка-хозяина, которые играют важную роль в регуляции деления нормальных клеток: белок-супрессор опухолей р53 и белок ретинобластомы рRb.

Таким образом, связывание белка Е6 с р53 вызывает быструю деградацию этого белка-супрессора опухоли посредством убиквитин-зависимого процесса p14ARF-MDM2-p53. Белок Е7 использует как мишень другой опухолевый супрессор рRb и инактивирует его, изменяя состояние фосфорилирования циклина DI-CDK4/6-pRb-E2F [64]. Это взаимодействие выводит из-под контроля клеточный цикл, вызывая пролиферацию клеток, нестабильность генома и канцерогенез.

TP53 представляет собой ген-супрессор опухолей, содержащий 11 экзонов и 10 интронов, расположенный на хромосоме 17p13. Ген TP53 кодирует белок р53, который представляет собой фактор транскрипции более 200 генов. Инактивация этого транскрипционного фактора определяется почти во всех опухолях либо мутациями в локусе TP53, либо снижением активности, поскольку это может привести к сверхэкспрессии репрессора р53MDM2 [65]. P53 также участвует в репарации ДНК, апоптозе, старении или во временной остановке клеточного цикла при различных обстоятельствах и механизмах, включая генотоксический стресс, онкогенную передачу сигналов и гипоксию [66].

Однонуклеотидные полиморфизмы являются наиболее распространенными мутациями, связанными с геном TP53. Среди 10 полиморфизмов, описанных в этом гене, переход G в C (Arg/Pro) в кодоне 72 экзона 4 являются частыми полиморфизмами и ассоциируются с повышенным риском различных видов рака, включая РШМ [67].

Ген RB расположен на 13 хромосоме и кодирует ядерный белок Rb, который взаимодействует с факторами транскрипции. Белок Rb является регулятором клеточного цикла, также стабилизирует конститутивный гетерохроматин для поддержания генома в балансе. Активная гипофосфорилированная форма белка связывается с фактором транскрипции E2F1, в результате чего синтез ДНК и деление клеток не происходят. Если Rb фосфорилируется и высвобождается E2F, то индуцируется клеточный цикл. В опухолевых клетках ген RB инактивируется мутациями и более не связывается с E2F, следовательно, после синтеза ДНК клеточный цикл неконтролируемый.

Потеря гетерозиготности (англ. loss of heterozygosity, LOH) гена ретинобластомы (Rb), определяемая по полиморфизму двух интронов (1 и 17), хорошо продемонстрирована при РШМ [68]. Ген p16 также является геном-супрессором опухоли, ингибитором циклин-ки-

назы CDK4. При РШМ ВПЧ Е7 ингибирует белок Rb, который в результате накапливает E2F и увеличивает транскрипцию гена p16. Таким образом, избыточная экспрессия p16INK4a указывает на уже выраженную интерференцию вирусных онкопротеинов с клеточными белками, участвующими в регуляции клеточного цикла [69].

Белок p16 INK4A служит маркером активности онкогенов ВПЧ в компетентных клетках репликации эпителия шейки матки, и его избыточная экспрессия хорошо известна при цервикальной интраэпителиальной неоплазии и инвазивном раке [70].

Эти результаты подтверждают гипотезу о том, что инактивация нормальных функций белков-супрессоров опухолей pRb и p53 является важным этапом в канцерогенезе шейки матки человека либо путем мутации, либо путем образования комплекса с онкопротеинами ВПЧ Е6 и Е7 [71].

Заключение / Conclusion

Существует широкий спектр иммуногенетических ассоциаций с ВПЧ, что приводит к неопластической трансформации шейки матки. Для получения полных данных следует проанализировать больше взаимодействий генов хозяина и генотипа с окружающей средой, которые лежат в основе молекулярных механизмов этиологии ВПЧ и РШМ.

Вклад каждого полиморфизма или гаплотипа генов играет роль в канцерогенезе шейки матки. Для

развития дисплазии шейки матки или РШМ недостаточно только ВПЧ, имеет значение и наличие определенных аллельных полиморфных локусов генов рецепторов врожденного иммунитета и цитокинов. Исследования некоторых однонуклеотидных полиморфизмов в генах клеточного процессинга антигенов как факторов генетической предрасположенности к вирусным заболеваниям демонстрируют, что они могут приводить к образованию менее иммуногенных пептидов, которые присутствуют в локальных иммунных клетках.

Полиморфные изменения в генах HLA могут дополнительно модифицировать механизм иммунного ответа. В зависимости от однонуклеотидного полиморфизма генов цитокинов и рецепторов, которые могут взаимодействовать с различными лигандами, их иммунный ответ ослабляется.

Определена патофизиологическая роль аллельного полиморфизма генов хозяина и факторов окружающей среды в формировании неэффективного иммунного ответа при инфицировании папилломавирусом, приводящего к персистенции ВПЧ и развитию неоплазии. Исследования геномных ассоциаций (англ. Genome-Wide Association Studies, GWAS) с целью идентифицировать полиморфизмы, представляющие интерес, имеют решающее значение для выяснения восприимчивости к ВПЧ-инфекции, а также для прогрессирования неоплазии шейки матки.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 16.04.2020. В доработанном виде: 18.05.2020.	Received: 16.04.2020. Revision received: 18.05.2020.
Принята к печати: 02.06.2020. Опубликовано онлайн: 02.06.2020.	Accepted: 02.06.2020. Published online: 02.06.2020.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.	The authors declare no conflict of interests with respect to this manuscript.
Финансирование	Funding
Отсутствует.	Absent.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература / References:

- International Agency for Research on Cancer. *WHO*, 2019. 2 p. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>. [Accessed: 20.04.2020].
- Yu L., Fei L., Liu X. et al. Application of p16/Ki-67 dual-staining cytology in cervical cancers. *J Cancer*. 2019;10(12):2654–60. DOI:10.7150/jca.32743.
- Leo P.J., Madeleine M.M., Wang S. et al. Defining the genetic susceptibility to cervical neoplasia—A genome-wide association study. *PLoS Genetics*. 2017;13(8):e1006866. DOI: 10.1371/journal.pgen.1006866.
- Song D., Li H., Li H., Dai J. Effect of human papillomavirus infection on the immune system and its role in the course of cervical cancer. *Oncol Lett*. 2015;10(2):600–6. DOI: 10.3892/ol.2015.3295.
- Zhou C., Tuong Z.K., Frazer I.H. Papillomavirus immune evasion strategies target the infected cell and the local immune system. *Front Oncol*. 2019;9:682. DOI: 10.3389/fonc.2019.00682.
- Abreu Velez A.M., Howard M.S. Tumor-suppressor genes, cell cycle regulatory checkpoints, and the skin. *N Am J Med Sci*. 2015;7(5):176–88. DOI: 10.4103/1947-2714.157476.
- Di Domenico M., Giovane G., Kouidhi S. et al. HPV epigenetic mechanisms related to oropharyngeal and cervix cancers. *Cancer Biol Ther*. 2018;19(10):850–7. DOI: 10.1080/15384047.2017.1310349.
- Kuguyo O., Tsikai N., Thomford N.E. et al. Genetic susceptibility for cervical cancer in African populations: what are the host genetic drivers? *OMICS*. 2018;22(7):468–83. DOI: 10.1089/omi.2018.0075.
- Chrysostomou A.C., Stylianou D.C., Constantinidou A., Kostrikis L.G. Cervical cancer screening programs in Europe: the transition towards HPV vaccination and population-based HPV testing. *Viruses*. 2018;10(12). pii: E729. DOI: 10.3390/v10120729.

10. Koliopoulos G., Nyaga V.N., Santesso N. et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8:CD008587. DOI: 10.1002/14651858.CD008587.pub2.
11. Bonello K., Blundell R. The role of the human papillomavirus (HPV) in cervical cancer: A review about HPV-induced carcinogenesis and its epidemiology, diagnosis, management and prevention. *Int J Med Students.* 2016;4(1):26–32. DOI: 10.5195/ijms.2016.146.
12. Guo Y., Zhang X., Xu Q. et al. Human papillomavirus 16 oncoprotein E7 retards mitotic progression by blocking Mps1-MAP4 signaling cascade. *Oncogene.* 2019;38(31):5959–70. DOI: 10.1038/s41388-019-0851-1.
13. Pontillo A., Bricher P., Leal V.N. et al. Role of inflammasome genetics in susceptibility to HPV infection and cervical cancer development. *J Med Virol.* 2016;88(9):1646–51. DOI: 10.1002/jmv.24514.
14. Alves J.J.P., De Medeiros Fernandes T.A.A., De Araújo J.M.J. et al. Th17 response in patients with cervical cancer. *Oncol Lett.* 2018;16(5):6215–27. DOI: 10.3892/ol.2018.9481.
15. Mehta A.M., Mooij M., Branković I. et al. Cervical carcinogenesis and immune response gene polymorphisms: a review. *J Immun Res.* 2017;2017:8913860. DOI: 10.1155/2017/8913860.
16. Guo C., Wen L., Song J.K. et al. Significant association between interleukin-10 gene polymorphisms and cervical cancer risk: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2018;9(15):12365–75. DOI: 10.18632/oncotarget.24193.
17. Yao X., Huang J., Zhong H. et al. Targeting interleukin-6 in inflammatory autoimmune diseases and cancers. *Pharmacol Ther.* 2014;141(2):125–39. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.09.004.
18. Ho L.J., Luo S.F., Lai J.H. Biological effects of interleukin-6: clinical applications in autoimmune diseases and cancers. *Biochem Pharmacol.* 2015;97(1):16–26. DOI: 10.1016/j.bcp.2015.06.009.
19. Song Z., Lin Y., Ye X. et al. Expression of IL-1 α and IL-6 is associated with progression and prognosis of human cervical cancer. *Med Sci Monit.* 2016;22:4475–81. DOI: 10.12659/MSM.898569.
20. Gupta M.K., Singh R., Banerjee M. Cytokine gene polymorphisms and their association with cervical cancer: A North Indian study. *Egypt J Med Hum Genet.* 2016;17(2):155–63. DOI: 10.1016/j.ejmhg.2015.10.005.
21. Xu J., Ye Y., Zhang H. et al. Diagnostic and prognostic value of serum Interleukin-6 in colorectal cancer. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(2):e2502. DOI: 10.1097/MD.0000000000002502.
22. Chen M.F., Lin P.Y., Wu C.F. et al. IL-6 expression regulates tumorigenicity and correlates with prognosis in bladder cancer. *PLoS One.* 2013;8(4):e61901. DOI: 10.1371/journal.pone.0061901.
23. Kelly P.N., Romero D.L., Yang Y. et al. Selective interleukin-1 receptor-associated kinase 4 inhibitors for the treatment of autoimmune disorders and lymphoid malignancy. *J Exp Med.* 2015;212(13):2189–201. DOI: 10.1084/jem.20151074.
24. Inoue A., Obayashi K., Sonoda Y. et al. Regulation of matrix metalloproteinase-1 and alpha-smooth muscle actin expression by interleukin-1 alpha and tumour necrosis factor alpha in hepatic stellate cells. *Cytotechnology.* 2017;69(3):461–8. DOI: 10.1007/s10616-016-9948-3.
25. Kushwah A.S., Gupta M.K., Singh R., Banerjee M. et al. Cytokine gene variants and treatment outcome of cisplatin-based concomitant chemoradiotherapy in cervical cancer. *Br J Biomed Sci.* 2020;77(2):81–6. DOI: 10.1080/09674845.2020.1714164.
26. Wang L., Zhao W., Hong J. et al. Association between IL1B gene and cervical cancer susceptibility in Chinese Uygur population: a case-control study. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7(8):e779. DOI: 10.1002/mgg3.779.
27. Ainouze M., Rochefort P., Parroche P. et al. Human papillomavirus type 16 antagonizes IRF6 regulation of IL-1 β . *PLoS Pathog.* 2018;14(8):e1007158. DOI: 10.1371/journal.ppat.1007158.
28. Heeren A.M., Kenter G.G., Jordanova E.S., de Gruijl T.D. CD14+ macrophage-like cells as the linchpin of cervical cancer perpetrated immune suppression and early metastatic spread: A new therapeutic lead? *Oncoimmunology.* 2015;4(6):e1009296. DOI: 10.1080/2162402X.2015.1009296.
29. Liu N., Song Y., Shi W. IFN- γ +874 T/A polymorphisms contributes to cervical cancer susceptibility: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(3):4008–15.
30. Heeren A.M., Koster B.D., Samuels S. et al. High and interrelated rates of PD-L1+CD14+ antigen-presenting cells and regulatory T cells mark the microenvironment of metastatic lymph nodes from patients with cervical cancer. *Cancer Immunol Res.* 2014;3(1):48–58. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0149.
31. Zhang J., Jin S., Li X. et al. Human papillomavirus type 16 disables the increased natural killer cells in early lesions of the cervix. *J Immunol Res.* 2019;2019:9182979. DOI: 10.1155/2019/9182979.
32. Sun Y., Lu Y., Pen Q. et al. Interferon gamma +874 T/A polymorphism increases the risk of cervical cancer: evidence from a meta-analysis. *Tumour Biol.* 2015;36(6):4555–64. DOI: 10.1007/s13277-015-3100-4.
33. Shiiba M., Saito K., Yamagami H. et al. Interleukin-1 receptor antagonist (IL1RN) is associated with suppression of early carcinogenic events in human oral malignancies. *Int J Oncol.* 2015;46(5):1978–84. DOI: 10.3892/ijo.2015.2917.
34. Rai H., Sinha N., Kumar S. et al. Interleukin-1 gene cluster polymorphisms and their association with coronary artery disease: separate evidences from the largest case-control study amongst North Indians and an updated meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153480. DOI: 10.1371/journal.pone.0153480.
35. Sousa H., Santos A.M., Catarino R. et al. IL-1RN VNTR polymorphism and genetic susceptibility to cervical cancer in Portugal. *Mol Biol Rep.* 2012;39(12):10837–42. DOI: 10.1007/s11033-012-1979-z.
36. Li L., Ma Y., Liu S. et al. Interleukin 10 promotes immune response by increasing the survival of activated CD8+ T cells in human papillomavirus 16-infected cervical cancer. *Tumour Biol.* 2016;37:16093–101. DOI: 10.1007/s13277-016-5466-3.
37. Osiagwu D.D., Azenabor A.E., Osijirin A.A. et al. Evaluation of interleukin 8 and interleukin 10 cytokines in liquid based cervical cytology samples. *Pan Afr Med J.* 2019;32:148. DOI: 10.11604/pamj.2019.32.148.16314.
38. Guo C., Wen L., Song J.K. et al. Significant association between interleukin-10 gene polymorphisms and cervical cancer risk: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2018;9(15):12365–75. DOI: 10.18632/oncotarget.24193.
39. Atoum M.F. ACC interleukin-10 gene promoter haplotype as a breast cancer risk factor predictor among Jordanian females. *Onco Targets Ther.* 2016;9:3353–7. DOI: 10.2147/OTT.S101628.
40. Singhal P., Kumar A., Bharadwaj S. et al. Association of IL-10 GTC haplotype with serum level and HPV infection in the development of cervical carcinoma. *Tumour Biol.* 2015;36(4):2287–98. DOI: 10.1007/s13277-014-2836-6.
41. Wang S., Sun H., Jia Y. et al. Association of 42 SNPs with genetic risk for cervical cancer: an extensive meta-analysis. *BMC Med Genet.* 2015;16:25. DOI: 10.1186/s12881-015-0168-z.
42. Du G.H., Wang J.K., Richards J.R., Wang J.J. Genetic polymorphisms in tumor necrosis factor alpha and interleukin-10 are associated with an increased risk of cervical cancer. *Int Immunopharmacol.* 2019;66:154–61. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.11.015.
43. Berti F.C.B., Pereira A.P.L., Cebinelli G.C.M. et al. The role of interleukin 10 in human papilloma virus infection and progression to cervical carcinoma. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2017;34:1–13. DOI: 10.1016/j.cytogr.2017.03.002.
44. Wang Y., Liu X.H., Li Y.H., Li O. The paradox of IL-10-mediated modulation in cervical cancer. *Biomed Rep.* 2013;1(3):347–51. DOI: 10.3892/br.2013.69.
45. Torres-Poveda K., Bahena-Román M., Madrid-González C. et al. Role of IL-10 and TGF- β 1 in local immuno suppression in HPV-associated cervical neoplasia. *World J Clin Oncol.* 2014;5(4):753–63. DOI: 10.5306/wjco.v5.i4.753.
46. Schrevel M., Karim R., ter Haar N.T. et al. CXCR7 expression is associated with disease-free and disease-specific survival in cervical cancer patients. *Br J Cancer.* 2012;106(9):1520–5. DOI: 10.1038/bjc.2012.110.
47. Wang C., Cheng H., Li Y. Role of SDF-1 and CXCR4 in the proliferation, migration and invasion of cervical cancer. *Pak J Pharm Sci.* 2016;29(6 Spec):2151–4.
48. Song Z., Zhang X., Ye X. et al. High expression of stromal cell-derived factor 1 (SDF-1) and NF- κ B predicts poor prognosis in cervical cancer. *Med Sci Monit.* 2017;23:151–7. DOI: 10.12659/MSM.899319.
49. Yin G., Zhu T., Li J. et al. CXCL12 rs266085 and TNF- α rs1799724 polymorphisms and susceptibility to cervical cancer in a Chinese population. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(5):5768–74.
50. Sangwaiya A., Gill M., Bairwa S. et al. Utility of P16/INK4a and Ki-67 in preneoplastic and neoplastic lesions of cervix. *Iran J Pathol.* 2018;13(3):308–16.

51. Zanotta N., Tornesello M.L., Annunziata C. et al. Candidate soluble immune mediators in young women with high-risk human papillomavirus infection: high expression of chemokines promoting angiogenesis and cell proliferation. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151851. DOI: 10.1371/journal.pone.0151851.
52. Zhang X., Shen D. p16INK4a and Ki-67 measurement predict progression of cervical low-grade squamous intraepithelial lesion. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018;11(8):4109–16.
53. Pavlidou E., Daponte A., Egea R. et al. Genetic polymorphisms of FAS and EVER genes in a Greek population and their susceptibility to cervical cancer. *BMC Cancer*. 2016;16(1):923. DOI: 10.1186/s12885-016-2960-3.
54. Tan S.C., Ismail M.P., Duski D.R. et al. FAS c.-671A>G polymorphism and cervical cancer risk: a case-control study and meta-analysis. *Cancer Genet*. 2017;211:8–25. DOI: 10.1016/j.cancergen.2017.01.004.
55. Kedhari Sundaram M., Raina R., Afroz N. et al. Quercetin modulates signaling pathways and induces apoptosis in cervical cancer cells. *Biosci Rep*. 2019;39(8). pii: BSR20190720. DOI: 10.1042/BSR20190720.
56. Wu S., Wang S., Fu Y. et al. A novel mechanism of rs763110 polymorphism contributing to cervical cancer risk by affecting the binding affinity of C/EBP β and OCT1 complex to chromatin. *Int J Cancer*. 2017;140(4):756–63. DOI:10.1002/ijc.30490.
57. Pandey N.O., Chauhan A.V., Raithatha N.S. et al. Association of TLR4 and TLR9 polymorphisms and haplotypes with cervical cancer susceptibility. *Scientific Reports*. 2019;9(1):9729. DOI: 10.1038/s41598-019-46077-z.
58. Duffy L., O'Reilly S. Toll-like receptors in the pathogenesis of autoimmune diseases: recent and emerging translational developments. *Immunotargets Ther*. 2016;5:69–80. DOI: 10.2147/ITT.S89795.
59. Nischalke H.D., Coenen M., Berger C. et al. The toll-like receptor 2 (TLR2) -196 to -174 del/ins polymorphism affects viral loads and susceptibility to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Int J Cancer*. 2012;130(6):1470–5. DOI: 10.1002/ijc.26143.
60. Yang X., Cheng Y., Li C. The role of TLRs in cervical cancer with HPV infection: a review. *Signal Transduct Target Ther*. 2017;2:17055. DOI: 10.1038/sigtrans.2017.55.
61. Safaeian M., Johnson L.G., Yu K. et al. Human leukocyte antigen class I and II alleles and cervical adenocarcinoma. *Front Oncol*. 2014;4:119. DOI: 10.3389/fonc.2014.00119.
62. Hasim A., Abudula M., Aimiduo R. et al. Post-transcriptional and epigenetic regulation of antigen processing machinery (APM) components and HLA-I in cervical cancers from Uighur women. *PLoS One*. 2012;7(9):e44952. DOI: 10.1371/journal.pone.0044952.
63. Mehta A.M., Spaans V.M., Mahendra N.B. et al. Differences in genetic variation in antigen-processing machinery components and association with cervical carcinoma risk in two Indonesian populations. *Immunogenetics*. 2015;67(5–6):267–75. DOI: 10.1007/s00251-015-0834-5.
64. Alsbeih G., Elsebaie M., Almana H. et al. HPV infection in cervical and other cancers. *J Cancer Biol Res*. 2016;4(2):1079.
65. Sullivan K.D., Galbraith M.D., Andrysik Z., Espinosa J.M. Mechanisms of transcriptional regulation by p53. *Cell Death Differ*. 2018;25(1):133–43. DOI: 10.1038/cdd.2017.174.
66. Roshani D., Abdolahi A., Rahmati S. Association of p53 codon 72 Arg>Pro polymorphism and risk of cancer in Iranian population: a systematic review and meta-analysis. *Med J Islam Repub Iran*. 2017;31(1):896–902. DOI: 10.14196/mjiri.31.136
67. Coelho A., Nogueira A., Soares S. et al. TP53 Arg72 Pro polymorphism is associated with increased overall survival but not response to therapy in Portuguese/Caucasian patients with advanced cervical cancer. *Oncol Lett*. 2018;15(5):8165–71. DOI: 10.3892/ol.2018.8354.
68. Eltahir H.A., Elhassan A.M., Ibrahim M.E. Contribution of retinoblastoma LOH and the p53 Arg/Pro polymorphism to cervical cancer. *Mol Med Rep*. 2012;6(6): 473–6. DOI: 10.3892/mmr.2012.942.
69. Zhou W.Q., Sheng Q.Y., Sheng Y.H. et al. Expressions of survivin, P16(INK4a), COX-2, and Ki-67 in cervical cancer progression reveal the potential clinical application. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2015;36(1):62–8.
70. Kishore V., Patil A.G. Expression of p16INK4A protein in cervical intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma of uterine cervix. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(9):EC17–EC20. DOI: 10.7860/JCDR/2017/29394.10644.
71. White E.A. Manipulation of epithelial differentiation by HPV oncoproteins. *Viruses*. 2019;11(4):369. DOI: 10.3390/v11040369.

Сведения об авторах:

Ротару Тудор Васильевич – д.м.н., доцент кафедры онкологии, Государственный университет медицины и фармации имени Николае Тестемицану, Кишинев, Республика Молдова. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9393-1549>.

Ротару Людмила Ивановна – д.б.н., доцент кафедры молекулярной биологии и генетики человека, Государственный университет медицины и фармации имени Николае Тестемицану, Кишинев, Республика Молдова. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8044-479X>.

Лапочкина Нина Павловна – д.м.н., доцент кафедры онкологии, акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации», Иваново, Россия. E-mail: lapochkina_n@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6722-2810>.

About the authors:

Tudor V. Rotaru – MD, Dr Sci Med, Associate Professor, Department of Oncology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Kishinev, Republic of Moldova. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9393-1549>.

Lyudmila I. Rotaru – MD, Dr Sci Biol, Associate Professor, Department of Molecular Biology and Human Genetics, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Kishinev, Republic of Moldova. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8044-479X>.

Nina P. Lapochkina – MD, Dr Sci Med, Associate Professor, Department of Oncology, Obstetrics and Gynecology, State Medical Academy, Ivanovo, Russia. E-mail: lapochkina_n@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6722-2810>.