

## ОБЗОРЫ

Научный обзор

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-251>



# Генетические полиморфизмы, ассоциированные с раком шейки матки: систематический обзор

Винокуров М.А.<sup>✉</sup>, Миронов К.О., Корчагин В.И., Попова А.А.

Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

### Аннотация

**Введение.** Рак шейки матки (РШМ) является одним из самых распространённых онкологических заболеваний у женщин. Этиологический агент РШМ — вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска. При этом не у всех женщин, инфицированных этим вирусом, развивается рак, что позволяет предположить наличие генетической предрасположенности к РШМ.

**Цель** работы заключалась в анализе информации об однонуклеотидных полиморфизмах, ассоциированных с риском развития РШМ.

**Материалы и методы.** Выполнен поиск исследований по полногеномному скринингу ассоциаций (GWAS) и метаанализов за последние 10 лет, посвящённых генетическому риску РШМ в европеоидной популяции.

**Результаты.** Наиболее значимые ассоциации с РШМ были найдены у следующих однонуклеотидных полиморфизмов. По данным GWAS — с аллелями риска *rs138446575-T* (ОШ = 2,39) *TTC34*; *rs73728618-T* (ОШ = 1,48) *HLA-DQA1*; *rs3130196-C* (ОШ = 1,4) *HLA-DPB1*; *rs2516448-T* (ОШ = 1,39 и 1,44) *MICA* и протективными аллелями *rs9271898-A* (ОШ = 0,64) и *9272143-C* (ОШ = 0,65) между *HLA-DRB1* и *HLA-DQA1*, *rs55986091-A HLA-DQB1* (ОШ = 0,66). Для метаанализов — с генотипом *rs4646903-CC* (ОШ = 4,65) *CYP1A1* и протективными аллелями — *rs1801133-T* (ОШ = 0,77) *MTHFR*, *rs2333227-AA* (ОШ = 0,57) *MPO*.

**Заключение.** Использование полученных данных является важным этапом создания лабораторных методик и наборов реагентов, направленных на персонализированный подход к определению групп риска с целью рекомендации таким пациенткам обязательной вакцинации и скрининга предраковых заболеваний шейки матки.

**Ключевые слова:** метаанализ, вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска, однонуклеотидный полиморфизм, полногеномный скрининг ассоциаций, рак шейки матки

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Винокуров М.А., Миронов К.О., Корчагин В.И., Попова А.А. Генетические полиморфизмы, ассоциированные с раком шейки матки: систематический обзор. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022;99(3):353–361.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-251>

Review article

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-251>

# Genetic polymorphism associated with cervical cancer: a systematic review

Mikhail A. Vinokurov<sup>✉</sup>, Konstantin O. Mironov, Vitaly I. Korchagin, Anna A. Popova

Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia

### Abstract

**Introduction.** Cervical cancer (CC) is one of the most common cancers in women. The CC etiological agent is the high-risk oncogenic human papillomavirus. In the meantime, not all women infected with this virus can develop cancer, thus suggesting that there is genetic predisposition to CC.

The aim of the study was to analyze information about single nucleotide polymorphisms associated with the CC risk.

**Materials and methods.** The performed search was focused on genome-wide association studies (GWAS) and meta-analyses conducted over the last 10 years and addressing the genetic risk of CC in the Caucasian population.

**Results.** The most significant associations with CC were found in the following single nucleotide polymorphisms. Based on the GWAS data, they involve risk alleles *rs138446575-T* (OR = 2.39) *TTC34*; *rs73728618-T* (OR = 1.48) *HLA-DQA1*; *rs3130196-C* (OR = 1.4) *HLA-DPB1*; *rs2516448-T* (OR = 1.39 and 1.44) *MICA* and protective alleles *rs9271898-A* (OR = 0.64) and *9272143-C* (OR = 0.65) between *HLA-DRB1* and *HLA-DQA1*, *rs55986091-A* *HLA-DQB1* (OR = 0.66). Based on the meta-analysis data, they involve genotype *rs4646903-CC* (OR = 4.65) *CYP1A1* and protective alleles *rs1801133-T* (OR = 0.77) *MTHFR*, *rs2333227-AA* (OR = 0.57) *MPO*.

**Conclusion.** The obtained data are critically important for development of laboratory techniques and reagent kits allowing for a personalized approach to identification of risk groups, which could benefit from compulsory vaccination and screening for pre-cancers of the cervix.

**Keywords:** meta-analysis, high-risk oncogenic human papillomavirus, single nucleotide polymorphism, genome-wide association study, cervical cancer

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For citation:** Vinokurov M.A., Mironov K.O., Korchagin V.I., Popova A.A. Genetic polymorphism associated with cervical cancer: a systematic review. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2022;99(3):353–361.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-251>

## Введение

Рак шейки матки (РШМ) является четвертым по встречаемости и смертности раком в мире среди женщин: в 2020 г. зарегистрировано более 340 тыс. смертельных исходов от данной нозологии, что составляет 7,7% всех смертей, связанных с опухолями<sup>1</sup>. Число случаев РШМ в России неуклонно растёт: за 10 лет (с 2009 до 2019 г.) увеличилось практически на 22% (с 14 до 17 тыс.), что демонстрирует социальную значимость данного заболевания. Особого внимания заслуживает факт, что на возрастную группу женщин 30–44 года, т.е. социально активного и репродуктивного возраста, приходится 32,4% случаев РШМ [1]. Согласно статистике по оказанию онкологической помощи населению России в 2019 г., общепринятые механизмы профилактики предраковых заболеваний шейки матки работают недостаточно эффективно (нет всеобщей вакцинации, женщины не информированы о необходимости и возможности цитологического исследования, нет мотивации к регулярному обследованию). В связи с этим смертность от РШМ практически не снижается [1].

Доказанным канцерогенным фактором РШМ является инфицирование вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР). Показано, что связь с ВПЧ и РШМ выше, чем связь между курением и раком лёгкого [2]. При этом, по существующим в литературе данным, среди женщин с уровнем инфицирования ВПЧ 15–40% частота РШМ составляет всего 0,015%, что позволяет предполагать наличие генетической предрасположенности [3].

Определение однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), ассоциированных с заболеваниями, позволяет охарактеризовать возможную наследственную предрасположенность к развитию патологических состояний в досимптоматический период для своевременного назначения диагностических или профилактических мероприятий [4]. Учитывая длительный бессимптомный период, половой путь передачи и поражение женщин репродуктивного возраста, определение генетического риска развития РШМ является важной клинической задачей, особенно актуальной для женщин из групп риска, к которым в том числе относятся ВИЧ-инфицированные [5].

Цель данной работы заключалась в обобщении информации о SNP, связанных с риском развития РШМ в европеоидной популяции.

## Материалы и методы

Протокол исследования составлен полностью в соответствии с рекомендациями руководства PRISMA [6], которое предполагает дополнительную регистрацию с помощью PROSPERO — международной базы данных регистрации обзоров в области здравоохранения, в которых есть регламентированные с позиции доказательной медицины результаты лечения [7]. При этом наше исследование не соответствует некоторым критериям регистрации в PROSPERO: например, оно не связано напрямую с лечением на основании результатов обзора. Определение генетических рисков является дополнительным инструментом, направленным на повышение информированности врача с целью применения индивидуализированных подходов, в первую очередь к профилактике заболеваний на досимптоматическом этапе [4].

<sup>1</sup> WHO. Global Cancer Observatory. Cancer Today: Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020. URL: <https://gco.iarc.fr/today>

Поиск источников проводился с использованием интернет-ресурсов PubMed, Web of Science, Scopus, GWAS Catalog<sup>2</sup> на английском языке по ключевым словам: cervical cancer, gene variants, polymorphism, single nucleotide polymorphism, meta-analysis, GWAS, с 17 ноября по 12 декабря 2021 г.

#### Критерии включения и исключения

##### Критерии включения:

- в обзоре выполнена оценка ассоциации SNP с РШМ;
- дата публикации не ранее 2011 г.;
- дизайн исследования соответствует исследованию по полногеномному скринингу ассоциаций (GWAS) или метаанализу.

##### Критерии исключения:

- в обзоре не затронута европеоидная (caucasian) популяция, к которой в данной работе отнесли население Европы и белое население США;
- не указаны отношение шансов (ОШ) или 95% доверительный интервал (95% ДИ);
- ОШ и 95% ДИ не показывали статистически значимой ассоциации с РШМ для европеоидной популяции;
- метаанализ включал менее 2 исследований, в которых анализировалась европеоидная популяция.

#### Статистический анализ

Пересчёт показателей для европеоидных популяций, описанных в метаанализах, проводили при помощи программного обеспечения «RevMan 5.0» («Cochrane Collaboration»).

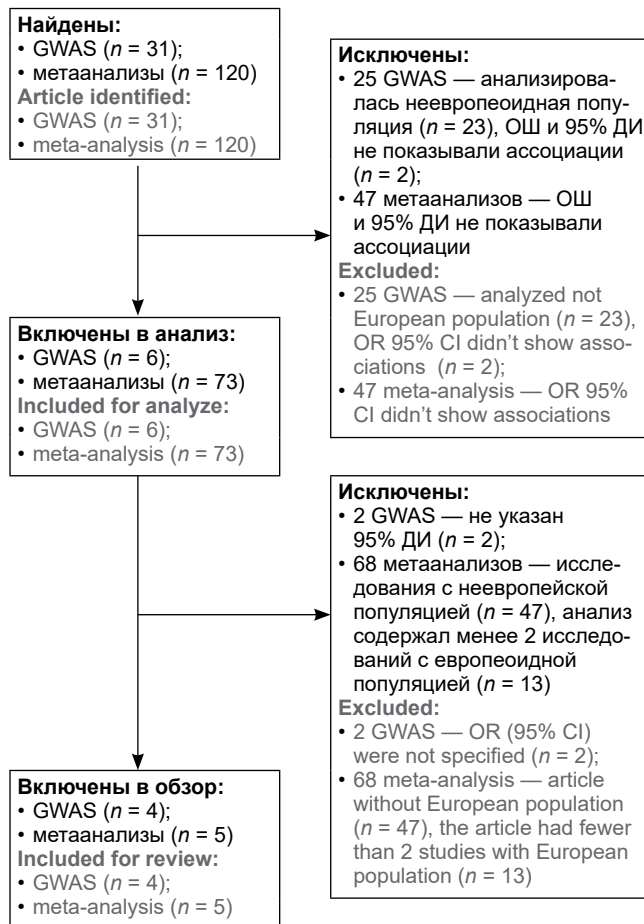
Статистическую гетерогенность выборок оценивали с помощью индекса гетерогенности ( $I^2$ ) и Q-критерия Кохрена (Cochran's Q test).  $I^2$  отражает процент вариаций между исследованиями, который обусловлен гетерогенностью, а не случайностью (при  $I^2 > 50\%$  выборки считаются гетерогенными). Q-критерий Кохрена отражает идентичность эффектов в разных исследованиях; при  $p > 0,1$  эффект считался идентичным, поскольку метаанализ включал небольшое количество исследований с небольшим размером выборки [8, 9].

Данные предоставлены для модели как фиксированных, так и случайных эффектов [12].

#### Результаты

В результате поиска найдены 4 GWAS и 5 метаанализов, в которых проведён анализ 40 SNP (рисунк).

Всего GWAS объединяли результаты анализа 34 SNP, редкие аллели которых у 17 SNP ассоциированы с заболеванием и у 15 SNP являются протективными. Аллели, ассоциированные с РШМ, и показатели ОШ, определённые в GWAS, приведены в табл. 1.



Блок-схема исследования.  
Flow chart of study selection.

По данным 5 метаанализов, удовлетворяющих заявленным критериям, найдено 6 SNP в 4 генах. Из них 4 SNP были ассоциированы с риском РШМ и 2 обладали протективным эффектом. В табл. 2 указаны подробная информация и результаты расчёта ОШ для европеоидных популяций из этих метаанализов.

Данные из табл. 2 могут быть дополнены следующими расчётами.

После отбора и суммирования данных о частотах аллелей и генотипов из исследований для европеоидных популяций ассоциация генотипа *rs1801133-CC* перестала быть значимой (ОШ = 0,79; 95% ДИ = 0,53–1,12;  $p > 0,05$ ), но была показана статистически значимая ассоциация аллеля *rs1801133-T* (ОШ = 0,77; 95% ДИ = 0,66–0,89;  $p < 0,01$ ) в модели как фиксированных, так и случайных эффектов.

Для *rs5742909* ассоциация, указанная во втором столбце табл. 2, перестаёт быть значимой как для аллельной, так и для рецессивной модели (CC в сравнении с CT + TT): ОШ = 1,19; 95% ДИ = 0,98–1,45;  $p > 0,05$  и ОШ = 1,19; 95% ДИ = 0,96–1,47;  $p > 0,05$  соответственно. При этом параметры, отражающие однородность исследований, превысили

<sup>2</sup> GWAS Catalog (2020). URL: <https://www.ebi.ac.uk/gwas/home>

**Таблица 1.** SNP, ассоциированные с РШМ по результатам GWAS**Table 1.** SNP associated with cervical cancer for GWAS

Объём выборок: случай/контроль [источник] Sample size — case/control [source]	Ген Gene	SNP	Аллель (частота, %)* Allele (frequency, %)*	ОШ (95% ДИ)** OR (95% CI)**
4769/145545 [10]	<i>PAX8</i>	<b>rs10175462</b>	A (39)	<b>0,87 (0,84–0,91)</b>
	<i>CLPTM1L</i>	<b>rs27069</b>	T (43)	<b>0,88 (0,84–0,92)</b>
	<i>HLA-B</i>	<b>rs9272245</b>	C (31)	<b>1,26 (1,21–1,31)</b>
	<i>MICA</i>	<b>rs6938453</b>	A (25)	<b>0,79 (0,75–0,83)</b>
	<i>HLA-DQA1</i>	<b>rs9272050</b>	G (37)	<b>1,27 (1,21–1,32)</b>
	<i>HLA-DQB1</i>	<b>rs55986091</b>	A (15)	<b>0,66 (0,60–0,72)</b>
	<i>TTC34</i>	<b>rs138446575</b>	T (3)	<b>2,39 (1,75–3,27)</b>
	<i>ACACB</i>	<b>rs117960705</b>	G (1)	<b>1,22 (1,04–1,44)</b>
1140/1058 [11]	<i>MICA</i>	<b>rs2516448</b>	T (39)	<b>1,44 (1,30–1,58)</b>
	<i>HLA-DRB1, HLA-DQA1</i>	<b>rs9272143</b>	C (46)	<b>0,65 (0,59–0,72)</b>
	<i>HLA-DPB2</i>	<i>rs3117027</i>	A (34)	1,73 (1,38–2,19)
48961/408786 [12]	<i>LINC00339</i>	<i>rs2473290</i>	T (21)	1,08 (1,05–1,12)
	<i>PARP1</i>	<i>rs2793381</i>	C (84)	1,08 (1,05–1,11)
	<i>PAX8</i>	<b>rs10175462</b>	G (61)	<b>1,15 (1,10–1,19)</b>
	<i>HCG27</i>	<b>rs3869114</b>	G (87)	<b>1,20 (1,12–1,29)</b>
	<i>HLA-B</i>	<b>rs3016018</b>	C (51)	<b>1,13 (1,10–1,17)</b>
	<i>AIF1</i>	<b>rs34451818</b>	C (4)	<b>0,79 (0,73–0,85)</b>
	<i>AGER</i>	<b>rs2070600</b>	C (95)	<b>0,78 (0,73–0,84)</b>
	<i>HLA-DQA1</i>	<b>rs73728618</b>	T (90)	<b>1,48 (1,39–1,58)</b>
	<i>HLA-DQB1</i>	<b>rs9273501</b>	T (61)	<b>0,9 (0,88–0,92)</b>
	<i>HLA-DMA, HLA-DMB</i>	<b>rs2395296</b>	A (31)	<b>1,09 (1,06–1,12)</b>
	<i>COL11A2P1</i>	<b>rs3117245</b>	C (88)	<b>1,17 (1,11–1,24)</b>
	<i>HLA-DPB2</i>	<b>rs3129270</b>	C (89)	<b>0,87 (0,83–0,92)</b>
	<i>AHR</i>	<i>rs9639279</i>	A (37)	0,93 (0,9–0,95)
	<i>CASC8</i>	<i>rs78449170</i>	T (95)	1,18 (1,11–1,25)
	<i>MLLT10</i>	<i>rs55990219</i>	T (99)	0,83 (0,78–0,89)
	<i>FGFR2</i>	<i>rs3096763</i>	A (39)	0,95 (0,94–0,97)
	<i>MYEOV</i>	<i>rs35637432</i>	G (98)	0,81 (0,75–0,88)
	<i>KANSL1</i>	<i>rs2532389</i>	G (77)	1,07 (1,05–1,1)
	<i>NSF</i>	<i>rs199533</i>	G (78)	1,06 (1,04–1,08)
	<i>CCNE1</i>	<i>rs997669</i>	T (64)	0,96 (0,94–0,97)
<i>ZBTB46</i>	<i>rs4809367</i>	C (87)	0,92 (0,89–0,95)	
1034/3948 [13]	<i>HLA-DRB1, HLA-DQA1</i>	<b>rs9271898</b>	A (49)	<b>0,64 (0,59–0,70)</b>
	<i>MICA</i>	<b>rs2516448</b>	T (61)	<b>1,39 (1,28–1,52)</b>
	<i>HLA-DPB1, HLA-DPA1</i>	<b>rs3130196</b>	C (12)	<b>1,40 (1,26–1,57)</b>
	<i>HLA-DRB1, HLA-DQA1</i>	<b>rs115625939</b>	G (11)	<b>0,58 (0,51–0,67)</b>

**Примечание.** \*Указана частота аллелей SNP для европейской популяции в базе данных Ensembl<sup>3</sup> [14, 15].

\*\*Для выделенных SNP  $p < 10^{-6}$ .

**Note.** \*Allele frequency for European population in Ensemble<sup>3</sup> database [14, 15]. \*\* $p < 10^{-6}$  for choices marked.

**Таблица 2.** SNP, ассоциированные с РШМ по результатам метаанализов  
**Table 2.** SNP associated with cervical cancer for meta-analysis

SNP, генотип или аллель риска (частота редкого аллеля, %)* SNP, risk genotype or risk allele (rare allele frequency, %)*	Метаанализ, объём выборки — случай/контроль [источник] Meta-analysis, sample size — case/control [source]	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)	Объём выборок: случай/контроль, страна Sample size case/control, country, source	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)	Рассчитанные ОШ (95% ДИ); <i>p</i> -значение Calculated OR (95% CI), <i>p</i> -value	Индекс гетерогенности, <i>Q</i> -критерий Кохрена An heterogeneity index, Cochran's <i>Q</i> test
<i>MTHFR</i> , <i>rs1801133</i> , T (36)	1898/2678 [16]	0,64 (0,45–0,89)	21/91, Греция / Greece [17]	0,79 (0,38–1,66)	0,77 (0,66–0,89); <i>p</i> < 0,01	<i>I</i> <sup>2</sup> = 0%; <i>p</i> = 0,83
			636/592, Нидерланды / Netherlands [18]	0,75 (0,63–0,89)		
			124/168, Польша / Poland [19]	0,84 (0,59–1,20)		
<i>CTLA4</i> , <i>rs5742909</i> , T (8)	1665/1502 [20]	1,72 (1,07–2,77)	140/216, Польша / Poland [21]	1,07 (0,86–1,33)	1,19 (0,98–1,45); <i>p</i> > 0,05	<i>I</i> <sup>2</sup> = 82%; <i>p</i> = 0,02
			1281/808, Швеция / Sweden [22]	1,99 (1,25–3,17)		
<i>CYP1A1</i> , <i>rs4646903</i> , CC (11)	2148/2252 [23]	2,16 (1,45–3,21)	43/121, Израиль / Israel [24]	0,87 (0,03–21,98)	4,65 (1,51–14,43); <i>p</i> < 0,05	<i>I</i> <sup>2</sup> = 0%; <i>p</i> = 0,49
			405/337, Швеция / Sweden [25]	8,69 (1,11–68,35)		
			104/124, Португалия / Portugal [26]	3,87 (0,73–20,54)		
<i>CYP1A1</i> , <i>rs1048943</i> , CT + CC (3)	1466/1690 [23]	2,22 (1,48–3,33)	85/202, Турция / Turkey [27]	5,66 (3,27–9,80)	2,52 (1,83–3,47); <i>p</i> < 0,05	<i>I</i> <sup>2</sup> = 84%; <i>p</i> = 0,02
			43/121, Израиль / Israel [24]	1,73 (0,84–3,56)		
			456/495, Польша / Poland [28]	1,59 (0,97–2,60)		
<i>TNF-α</i> , <i>rs1800629</i> , AA + GA (13)	4146/4731 [29]	1,47 (1,08–2,00)	127/107, США / USA [30]	0,85 (0,48–1,49)	1,18 (1,01–1,37); <i>p</i> > 0,05	<i>I</i> <sup>2</sup> = 81%; <i>p</i> = 0,0002
			143/194, США / USA [31]	0,92 (0,57–1,48)		
			195/244, Португалия / Portugal [32]	3,20 (2,0–5,12)		
			154/228, США / USA [33]	0,89 (0,59–1,34)		
			1263/804, Швеция / Sweden [22]	1,14 (0,94–1,39)		
<i>MPO</i> , <i>rs2333227</i> , AA (24)	1125/1150 [34]	0,60 (0,36–0,99)	149/126, Германия / Germany [35]	0,28 (0,01–6,93)	0,57 (0,34–0,95); <i>p</i> < 0,05	<i>I</i> <sup>2</sup> = 0%; <i>p</i> = 0,91
			100/122, Португалия / Portugal [36]	0,59 (0,19–1,78)		
			476/493, Польша / Poland [37]	0,58 (0,32–1,03)		

**Примечание.** \*Указана частота аллелей SNP для европейской популяции (EUR) в базе данных Ensembl [15].  
**Note.** \*Allele frequency for European population (EUR) in Ensemble database [15].

нормированные значения, что указывает на неоднородность исследований ( $I^2 > 50\%$ ;  $p < 0,1$ ).

Для *rs4646903* ОШ достигло статистически значимых значений при гомозиготной модели (*CC* в сравнении с *TT*): ОШ = 4,14; 95% ДИ = 1,24–13,81;  $p < 0,05$  для модели случайных эффектов и ОШ = 4,65; 95% ДИ = 1,51–14,43;  $p < 0,05$  для модели фиксированных эффектов. В то же время при анализе ассоциаций в рецессивной модели (*TT* в сравнении с *CT + CC*) расчёт показал неоднородность исследований ( $I^2 > 50\%$ ;  $p < 0,1$ ). При исключении из анализа исследования [29], данные которого влияли на коэффициенты неоднородности, ассоциация перестала быть значимой: ОШ = 1,14; 95% ДИ = 0,81–1,62;  $p > 0,05$  в модели случайных эффектов и ОШ = 1,15; 95% ДИ = 0,83–1,59;  $p > 0,05$  в модели фиксированных эффектов.

Для *rs1048943* ОШ продемонстрировало статистически значимые значения при рецессивной модели (*TT* в сравнении *CC + CT*): ОШ = 2,52; 95% ДИ = 1,08–5,86;  $p < 0,05$  в модели случайных эффектов и ОШ = 2,52; 95% ДИ = 1,83–3,47;  $p < 0,05$  в модели фиксированных эффектов. Однако расчёт показал неоднородность исследований ( $I^2 > 50\%$ ,  $p < 0,1$ ). При исключении из расчётов вносящих неоднородность данных исследования [26] значения ОШ снизились для модели как случайных эффектов, так и фиксированных, но остались статистически значимыми: ОШ = 1,63; 95% ДИ = 1,08–2,45;  $p < 0,05$ , в то же время в аллельной модели (*C* в сравнении с *T*) ассоциация перестала быть значимой: ОШ = 1,31; 95% ДИ = 0,89–1,93;  $p > 0,05$ .

Коэффициенты для *rs1800629* как в аллельной модели (*A* в сравнении с *G*), так и в рецессивной (*GG* в сравнении с *AA + AG*), показали неоднородность исследований ( $I^2 > 50\%$ ;  $p < 0,1$ ). При исключении вносящих неоднородность данных исследования [33] ассоциация стала незначимой как для аллельной, так и для рецессивной модели: ОШ = 1,04; 95% ДИ = 0,91–1,20;  $p > 0,05$  и ОШ = 1,05; 95% ДИ = 0,89–1,23;  $p > 0,05$  соответственно.

Для *rs2333227* значения ОШ достигли статистической значимости в рецессивной модели (*AA* в сравнении с *GG + AG*) как для фиксированных, так и для случайных эффектов: ОШ = 0,57; 95% ДИ = 0,34–0,95;  $p < 0,05$  и ОШ = 0,57; 95% ДИ = 0,34–0,95;  $p < 0,05$  соответственно. Для гомозиготной модели (*AA* в сравнении с *GG*) ассоциация была значимой только для модели фиксированных эффектов: ОШ = 0,60; 95% ДИ = 0,36–0,99;  $p = 0,05$ ; для случайных эффектов ассоциация не достигала статистической значимости: ОШ = 0,60; 95% ДИ = 0,36–1,0;  $p = 0,05$ ,

## Обсуждение

В GWAS наибольшие значения ОШ были выявлены для *rs138446575* (ОШ = 2,39) около гена *TTC34* *rs73728618* (ОШ = 1,48) в *HLA-DQA1* и *rs3130196* в

межгенном пространстве между *HLA-DPB1* и *HLA-DPA1* (ОШ = 1,4). В 2 GWAS для *rs2516448* около гена *MICA* реплицированы относительно высокие значения ОШ, равные 1,44 [12] и 1,39 [14]. В 2 других GWAS для *rs10175462* (*G > A*) в гене *PAX* были определены ассоциация с РШМ для частого аллеля *G* (ОШ = 1,15) [13] и протективный эффект для редкого аллеля *A* (ОШ = 0,87) [11].

Максимальным протективным эффектом обладали аллели *rs9271898-A* (ОШ = 0,64) и *rs9272143-C* (ОШ = 0,65) между *HLA-DRB1* и *HLA-DQA1*, и *rs55986091* около *HLA-DQB1* (ОШ = 0,66).

В метаанализах определено существенно более высокое значение ОШ — 4,65 для *rs4646903* в *CYP11A1*. Высокие значения показателя ОШ, по сравнению с данными табл. 1, могут быть связаны с ограничением GWAS, в которых проводится оценка ОШ только для аллельной модели. Показатели ОШ, определённые для *rs5742909*, *rs1048943* и *rs1800629* (табл. 2), не могут отражать ассоциацию с риском, поскольку значения индексов гетерогенности и Q-критерия вышли за границу интервала, который отражает неоднородность исследований. Использование для этих данных более глубокого анализа, такого как метарегрессионный [38], невозможно из-за малого количества публикаций внутри нашего метаанализа. В то же время в метаанализах выявлены статистически значимые показатели ОШ для протективного аллеля *rs1801133-T* (ОШ = 0,77) и генотипа *rs2333227-AA* (ОШ = 0,57).

В опубликованных ранее метаанализах [16, 20, 23, 29, 34], результаты которых взяты за основу в данной работе, европеоидные популяции отдельно не анализировались. Недавно опубликованный обзор GWAS D. Ramachandran и соавт. включал анализ не всех локусов, найденных при литературном поиске для данной публикации [39]. Научная новизна настоящей работы заключается в объединении данных о генетических факторах, определённых в GWAS и метаанализах, ассоциированных с РШМ в европеоидной популяции.

Диагностика мультифакторных заболеваний на догоспитальном этапе снижает затраты примерно на 20% за счёт сокращения числа лабораторных и инструментальных исследований, посещений врача и более точного подбора терапии с учётом особенностей индивидуального фармакологического ответа (фармакогенетического тестирования) [4, 40]. Систематизация и анализ опубликованных в разных исследованиях данных являются важным элементом создания лабораторных методик и наборов реагентов, направленных на определение групп риска мультифакторных заболеваний с целью персонализированного подхода к назначению лечебных или диагностических мероприятий [4, 41].

Информация о наиболее значимых SNP, к которым на основании полученных данных можно отне-

сти *rs138446575*, *rs73728618*, *rs3130196*, *rs2516448*, *rs10175462*, *rs9271898*, *rs9272143*, *rs55986091*, *rs4646903*, *rs1801133* и *rs2333227*, необходима для разработки лабораторных методик, направленных на определение индивидуальных рисков РШМ. Выявление как индивидуальных, так и популяционных рисков развития РШМ позволит в перспективе сделать наблюдение за лицами, инфицированными ВПЧ ВКР, более эффективным за счёт мотивации женщин к вакцинации и обследованию, что поможет снизить частоту развития летальности от РШМ.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. *Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году*. М.; 2020.
- Okunade K.S. Human papillomavirus and cervical cancer. *J. Obstet. Gynaecol.* 2020 40(5): 602-608. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1634030>
- Duenas-Gonzalez A., Serrano-Olvera A., Cetina L., Coronel J. New molecular targets against cervical cancer. *Int. J. Womens Health.* 2014; 6: 1023–31. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S49471>
- Баранов В.С., Иващенко Т.Э., Баранова Е.В., Асеев М.В., Глозов А.С., Глозов О.С. и др. *Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины*. СПб.: Н-И; 2009.
- Попова А.А., Домонова Э.А., Виноградова Н.А., Шипулина О.Ю. Аногенитальная папилломавирусная инфекция у ВИЧ-инфицированных женщин (по результатам пилотного исследования в Московском регионе). *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2021; 11(3): 40–5. <https://doi.org/10.18565/epidem.2021.11.3.40-5>
- Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Int. J. Surg.* 2021; 88: 105906. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2021.105906>
- Page M.J., Shamseer L., Tricco A.C. Registration of systematic reviews in PROSPERO: 30,000 records and counting. *Syst. Rev.* 2020; 7(1): 32. <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0699-4>
- Higgins J.P.T., Thompson S.G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat. Med.* 2002; 21(11): 1539–58. <https://doi.org/10.1002/sim.1186>
- Higgins J.P.T., Julian P.T. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. John Wiley & Sons; 2019.
- Borenstein M., Hedges L.V., Higgins J.P., Rothstein H.R. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Res. Synth. Methods.* 2010; 1(2): 97–111. <https://doi.org/10.1002/jrsm.12>
- Bowden S.J., Bodinier B., Kalliala I., Zuber V., Vuckovic D., Doulgeraki T., et al. Genetic variation in cervical preinvasive and invasive disease: a genome-wide association study. *Lancet Oncol.* 2021; 22(4): 548–57. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00028-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00028-0)
- Chen D., Juko-Pecirep I., Hammer J., Ivansson E., Enroth S., Gustavsson I., et al. Genome-wide association study of susceptibility loci for cervical cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2013; 105(9): 624–33. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt051>
- Rashkin S.R., Graff R.E., Kachuri L., Thai K.K., Alexeeff S.E., Blatchins M.A., et al. Pan-cancer study detects genetic risk variants and shared genetic basis in two large cohorts. *Nat. Commun.* 2020; 11(1): 4423. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18246-6>
- Chen D., Enroth S., Liu H., Sun Y., Wang H., Yu M., et al. Pooled analysis of genome-wide association studies of cervical intraepithelial neoplasia 3 (CIN3) identifies a new susceptibility locus. *Oncotarget.* 2016; 7(27): 42216–24. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9916>
- Flicek P., Aken B.L., Ballester B., Beal K., Bragin E., Brent S., et al. Ensembl's 10<sup>th</sup> year. *Nucleic Acids Res.* 2010; 38(Database issue): D557–62. <https://doi.org/10.1093/nar/gkp972>
- Mei Q., Zhou D., Gao J., Shen S., Wu J., Guo L., Liang Z. The association between MTHFR 677C>T polymorphism and cervical cancer: evidence from a meta-analysis. *BMC Cancer.* 2012; 12: 467. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-467>
- Lambropoulos A.F., Agorastos T., Foka Z.J., Chrisafi S., Constantinidis T.C., Bontis J., et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism C677T is not associated to the risk of cervical dysplasia. *Cancer Lett.* 2003; 191(2): 187–91. [https://doi.org/10.1016/s0304-3835\(02\)00675-4](https://doi.org/10.1016/s0304-3835(02)00675-4)
- Zoodma M., Nolte I.M., Schipper M., Oosterom E., van der Steege G., de Vries E.G., et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and susceptibility for (pre)neoplastic cervical disease. *Hum. Genet.* 2005; 116(4): 247–54. <https://doi.org/10.1007/s00439-004-1233-4>
- Mostowska A., Myka M., Lianeri M., Roszak A., Jagodziński P.P. Folate and choline metabolism gene variants and development of uterine cervical carcinoma. *Clin. Biochem.* 2011; 44(8-9): 596–600. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2011.02.007>
- Xu H.B., Yang H., Liu T., Chen H. Association of CTLA4 gene polymorphism (rs5742909) with cervical cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014; 35(2): 1605–8. <https://doi.org/10.1007/s13277-013-1221-1>
- Pawlak E., Karabon L., Wlodarska-Polinska I., Jedynek A., Jonkisz A., Tomkiewicz A., et al. Influence of CTLA-4/CD28/ICOS gene polymorphisms on the susceptibility to cervical squamous cell carcinoma and stage of differentiation in the Polish population. *Hum. Immunol.* 2010; 71(2): 195–200. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2009.11.006>
- Ivansson E.L., Juko-Pecirep I., Gyllensten U.B. Interaction of immunological genes on chromosome 2q33 and IFNG in susceptibility to cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 2010; 116(3): 544–8. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.10.084>
- Ding B., Sun W., Han S., Cai Y., Ren M., Shen Y. Cytochrome P450 1A1 gene polymorphisms and cervical cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(13): e0210. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010210>
- Gutman G., Morad T., Peleg B., Peretz C., Bar-Am A., Safra T., et al. CYP1A1 and CYP2D6 gene polymorphisms in Israeli Jewish women with cervical cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2009; 19(8): 1300–2. <https://doi.org/10.1111/IGC.0b013e3181b9fa5d>
- von Keyserling H., Bergmann T., Schuetz M., Schiller U., Stanke J., Hoffmann C., et al. Analysis of 4 single-nucleotide polymorphisms in relation to cervical dysplasia and cancer development using a high-throughput ligation-detection reaction procedure. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2011; 21(9): 1664–71. <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e31822b6299>
- Matos A., Castelhão C., Pereira da Silva A., Alho I., Bicho M., Medeiros R., et al. Epistatic interaction of CYP1A1 and COMT polymorphisms in cervical cancer. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016; 2016: 2769804. <https://doi.org/10.1155/2016/2769804>
- Taskiran C., Aktas D., Yigit-Celik N., Alikasifoglu M., Yuce K., Tunçbilek E., et al. CYP1A1 gene polymorphism as a risk factor for cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 2006; 101(3): 503–6. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.11.018>
- Rozzak A., Lianeri M., Sowińska A., Jagodziński P.P. CYP1A1 Ile462Val polymorphism as a risk factor in cervical cancer development in the Polish population. *Mol. Diagn. Ther.* 2014; 18(4): 445–50. <https://doi.org/10.1007/s40291-014-0095-2>
- Li M., Han Y., Wu T.T., Feng Y., Wang H.B. Tumor necrosis factor alpha rs1800629 polymorphism and risk of cervical lesions: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013; 8(8): e69201. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069201>
- Calhoun E.S., McGovern R.M., Janney C.A., Cerhan J.R., Iturria S.J., Smith D.I., et al. Host genetic polymorphism analysis in cervical cancer. *Clin. Chem.* 2002; 48(8): 1218–24. <https://doi.org/10.1093/clinchem/48.8.1218>

31. Deshpande A., Nolan J.P., White P.S., Valdez Y.E., Hunt W.C., Peyton C.L., et al. TNF-alpha promoter polymorphisms and susceptibility to human papillomavirus 16-associated cervical cancer. *J. Infect. Dis.* 2005; 191(6): 969–76. <https://doi.org/10.1086/427826>
  32. Duarte I., Santos A., Sousa H., Catarino R., Pinto D., et al. G-308A TNF-alpha polymorphism is associated with an increased risk of invasive cervical cancer. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005; 334(2): 588–92. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.06.137>
  33. Gostout B.S., Poland G.A., Calhoun E.S., Sohni Y.R., Giuntoli R.L., Matos A., et al. TAP1, TAP2, and HLA-DR2 alleles are predictors of cervical cancer risk. *Gynecol. Oncol.* 2003; 88(3): 326–32. [https://doi.org/10.1016/s0090-8258\(02\)00074-4](https://doi.org/10.1016/s0090-8258(02)00074-4)
  34. Shi X., Li B., Yuan Y., Chen L., Zhang Y., Yang M., et al. The possible association between the presence of an MPO -463 G > A (rs2333227) polymorphism and cervical cancer risk. *Pathol. Res. Pract.* 2018; 214(8): 1142–8. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2018.05.018>
  35. Mustea A., Heinze G., Sehoul J., Koensgen D., Wolf A., Gutu L., et al. The -463G/A polymorphism in myeloperoxidase gene and cervical cancer. *Anticancer Res.* 2007; 27(3B): 1531–5. <https://doi.org/10.1007/s11010-015-2359-5>
  36. Castelão C., da Silva A.P., Matos A., Inácio Â., Bicho M., Medeiros R., et al. Association of myeloperoxidase polymorphism (G463A) with cervix cancer. *Mol. Cell Biochem.* 2015; 404(1-2): 1–4. <https://doi.org/10.1007/s11010-015-2359-5>
  37. Roszak A., Lutkowska A., Lianeri M., Sowińska A., Jagodziński P.P. Involvement of myeloperoxidase gene polymorphism 463G>A in development of cervical squamous cell carcinoma. *Int. J. Biol. Markers.* 2016; 31(4): e440–5. <https://doi.org/10.5301/jbm.5000212>
  38. Morton S.C., Adams J.L., Suttrop M.J., Shekelle P.G. *Meta-Regression Approaches: What, Why, When, and How?* Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2004.
  39. Ramachandran D., Dörk T. Genomic risk factors for cervical cancer. *Cancers (Basel).* 2021; 13(20): 5137. <https://doi.org/10.3390/cancers13205137>
  40. Назаров В.С., Сисигина Н.Н. Экономика генетического здравоохранения. *Экономическая политика.* 2018; 13(6): 188–213. <https://doi.org/10.18288/1994-5124-2018-6-188-213>
  41. Korchagin V., Mironov K., Platonov A., Dribnokhodova O., Akselrod E., Dunaeva E., et al. Application of the genetic risk model for the analysis of predisposition to nonlacunar ischemic stroke. *Per. Med.* 2019; 16(5): 369–78. <https://doi.org/10.2217/pme-2018-0104>
- REFERENCES
1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. *The State of Oncological Care to the Population of Russia in 2019 [Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2019 godu]*. Moscow; 2020. (in Russian)
  2. Okunade K.S. Human papillomavirus and cervical cancer. *J. Obstet. Gynaecol.* 2020 40(5): 602–608. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1634030>
  3. Duenas-Gonzalez A., Serrano-Olvera A., Cetina L., Coronel J. New molecular targets against cervical cancer. *Int. J. Womens Health.* 2014; 6: 1023–31. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S49471>
  4. Baranov V.S., Ivashchenko T.E., Baranova E.V., Aseev M.V., Glotov A.S., Glotov O.S., et al. *Genetic Passport – the Basis of Individual and Predictive Medicine [Geneticheskiy pasport – osnova individual'noy i prediktivnoy meditsiny]*. St. Petersburg: N-L; 2009. (in Russian)
  5. Popova A.A., Domonova E.A., Vinogradova N.A., Shipulina O.Yu. Anogenital human papillomavirus infection in HIV-infected women (according to the results of a pilot study in the Moscow region). *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni. Aktu al'nye voprosy.* 2021; 11(3): 40–5. <https://doi.org/10.18565/epidem.2021.11.3.40-5> (in Russian)
  6. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Int. J. Surg.* 2021; 88: 105906. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2021.105906>
  7. Page M.J., Shamseer L., Tricco A.C. Registration of systematic reviews in PROSPERO: 30,000 records and counting. *Syst. Rev.* 2020; 7(1): 32. <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0699-4>
  8. Higgins J.P.T., Thompson S.G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat. Med.* 2002; 21(11): 1539–58. <https://doi.org/10.1002/sim.1186>
  9. Higgins J.P.T., Julian P.T. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* John Wiley & Sons; 2019.
  10. Borenstein M., Hedges L.V., Higgins J.P., Rothstein H.R. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Res. Synth. Methods.* 2010; 1(2): 97–111. <https://doi.org/10.1002/jrsm.12>
  11. Bowden S.J., Bodinier B., Kalliala I., Zuber V., Vuckovic D., Doulgeraki T., et al. Genetic variation in cervical preinvasive and invasive disease: a genome-wide association study. *Lancet Oncol.* 2021; 22(4): 548–57. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00028-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00028-0)
  12. Chen D., Juko-Pecirep I., Hammer J., Ivansson E., Enroth S., Gustavsson I., et al. Genome-wide association study of susceptibility loci for cervical cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2013; 105(9): 624–33. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt051>
  13. Rashkin S.R., Graff R.E., Kachuri L., Thai K.K., Alexeeff S.E., Blatchins M.A., et al. Pan-cancer study detects genetic risk variants and shared genetic basis in two large cohorts. *Nat. Commun.* 2020; 11(1): 4423. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18246-6>
  14. Chen D., Enroth S., Liu H., Sun Y., Wang H., Yu M., et al. Pooled analysis of genome-wide association studies of cervical intraepithelial neoplasia 3 (CIN3) identifies a new susceptibility locus. *Oncotarget.* 2016; 7(27): 42216–24. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9916>
  15. Flicek P., Aken B.L., Ballester B., Beal K., Bragin E., Brent S., et al. Ensembl's 10<sup>th</sup> year. *Nucleic Acids Res.* 2010; 38(Database issue): D557–62. <https://doi.org/10.1093/nar/gkp972>
  16. Mei Q., Zhou D., Gao J., Shen S., Wu J. Guo L., Liang Z. The association between MTHFR 677C>T polymorphism and cervical cancer: evidence from a meta-analysis. *BMC Cancer.* 2012; 12: 467. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-467>
  17. Lambropoulos A.F., Agorastos T., Foka Z.J., Chrisafi S., Constantinidis T.C., Bontis J., et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism C677T is not associated to the risk of cervical dysplasia. *Cancer Lett.* 2003; 191(2): 187–91. [https://doi.org/10.1016/s0304-3835\(02\)00675-4](https://doi.org/10.1016/s0304-3835(02)00675-4)
  18. Zoodsma M., Nolte I.M., Schipper M., Oosterom E., van der Steege G., de Vries E.G., et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and susceptibility for (pre)neoplastic cervical disease. *Hum. Genet.* 2005; 116(4): 247–54. <https://doi.org/10.1007/s00439-004-1233-4>
  19. Mostowska A., Myka M., Lianeri M., Roszak A., Jagodziński P.P. Folate and choline metabolism gene variants and development of uterine cervical carcinoma. *Clin. Biochem.* 2011; 44(8-9): 596–600. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2011.02.007>
  20. Xu H.B., Yang H., Liu T., Chen H. Association of CTLA4 gene polymorphism (rs5742909) with cervical cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014; 35(2): 1605–8. <https://doi.org/10.1007/s13277-013-1221-1>
  21. Pawlak E., Karabon L., Wlodarska-Polinska I., Jedynak A., Jonkisz A., Tomkiewicz A., et al. Influence of CTLA-4/CD28/ICOS gene polymorphisms on the susceptibility to cervical squamous cell carcinoma and stage of differentiation in the Polish population. *Hum. Immunol.* 2010; 71(2): 195–200. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2009.11.006>



22. Ivansson E.L., Juko-Pecirep I., Gyllensten U.B. Interaction of immunological genes on chromosome 2q33 and IFNG in susceptibility to cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 2010; 116(3): 544–8. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.10.084>
23. Ding B., Sun W., Han S., Cai Y., Ren M., Shen Y. Cytochrome P450 1A1 gene polymorphisms and cervical cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(13): e0210. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010210>
24. Gutman G., Morad T., Peleg B., Peretz C., Bar-Am A., Safra T., et al. CYP1A1 and CYP2D6 gene polymorphisms in Israeli Jewish women with cervical cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2009; 19(8): 1300–2. <https://doi.org/10.1111/IGC.0b013e3181b9fa5d>
25. von Keyserling H., Bergmann T., Schuetz M., Schiller U., Stanke J., Hoffmann C., et al. Analysis of 4 single-nucleotide polymorphisms in relation to cervical dysplasia and cancer development using a high-throughput ligation-detection reaction procedure. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2011; 21(9): 1664–71. <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e31822b6299>
26. Matos A., Castelhão C., Pereira da Silva A., Alho I., Bicho M., Medeiros R., et al. Epistatic interaction of CYP1A1 and COMT polymorphisms in cervical cancer. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016; 2016: 2769804. <https://doi.org/10.1155/2016/2769804>
27. Taskiran C., Aktas D., Yigit-Celik N., Alikasifoglu M., Yuce K., Tunçbilek E., et al. CYP1A1 gene polymorphism as a risk factor for cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 2006; 101(3): 503–6. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.11.018>
28. Roszak A., Lianeri M., Sowińska A., Jagodziński P.P. CYP1A1 Ile462Val polymorphism as a risk factor in cervical cancer development in the Polish population. *Mol. Diagn. Ther.* 2014; 18(4): 445–50. <https://doi.org/10.1007/s40291-014-0095-2>
29. Li M., Han Y., Wu T.T., Feng Y., Wang H.B. Tumor necrosis factor alpha rs1800629 polymorphism and risk of cervical lesions: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8(8): e69201. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069201>
30. Calhoun E.S., McGovern R.M., Janney C.A., Cerhan J.R., Iturria S.J., Smith D.I., et al. Host genetic polymorphism analysis in cervical cancer. *Clin. Chem.* 2002; 48(8): 1218–24. <https://doi.org/10.1093/clinchem/48.8.1218>
31. Deshpande A., Nolan J.P., White P.S., Valdez Y.E., Hunt W.C., Peyton C.L., et al. TNF-alpha promoter polymorphisms and susceptibility to human papillomavirus 16-associated cervical cancer. *J. Infect. Dis.* 2005; 191(6): 969–76. <https://doi.org/10.1086/427826>
32. Duarte I., Santos A., Sousa H., Catarino R., Pinto D., et al. G-308A TNF-alpha polymorphism is associated with an increased risk of invasive cervical cancer. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005; 334(2): 588–92. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.06.137>
33. Gostout B.S., Poland G.A., Calhoun E.S., Sohni Y.R., Giuntoli R.L., Matos A., et al. TAP1, TAP2, and HLA-DR2 alleles are predictors of cervical cancer risk. *Gynecol. Oncol.* 2003; 88(3): 326–32. [https://doi.org/10.1016/s0090-8258\(02\)00074-4](https://doi.org/10.1016/s0090-8258(02)00074-4)
34. Shi X., Li B., Yuan Y., Chen L., Zhang Y., Yang M., et al. The possible association between the presence of an MPO -463 G > A (rs2333227) polymorphism and cervical cancer risk. *Pathol. Res. Pract.* 2018; 214(8): 1142–8. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2018.05.018>
35. Mustea A., Heinze G., Sehoul J., Koensgen D., Wolf A., Gutu L., et al. The -463G/A polymorphism in myeloperoxidase gene and cervical cancer. *Anticancer Res.* 2007; 27(3B): 1531–5. <https://doi.org/10.1007/s11010-015-2359-5>
36. Castelhão C., da Silva A.P., Matos A., Inácio Â., Bicho M., Medeiros R., et al. Association of myeloperoxidase polymorphism (G463A) with cervix cancer. *Mol. Cell Biochem.* 2015; 404(1–2): 1–4. <https://doi.org/10.1007/s11010-015-2359-5>
37. Roszak A., Lutkowska A., Lianeri M., Sowińska A., Jagodziński P.P. Involvement of myeloperoxidase gene polymorphism 463G>A in development of cervical squamous cell carcinoma. *Int. J. Biol. Markers.* 2016; 31(4): e440–5. <https://doi.org/10.5301/jbm.5000212>
38. Morton S.C., Adams J.L., Suttorp M.J., Shekelle P.G. *Meta-Regression Approaches: What, Why, When, and How?* Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US) 2004.
39. Ramachandran D., Dörk T. Genomic risk factors for cervical cancer. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(20): 5137. <https://doi.org/10.3390/cancers13205137>
40. Nazarov V.S., Sisigina N.N. Genetic health economy. *Ekonomicheskaya politika*. 2018; 13(6): 188–213. <https://doi.org/10.18288/1994-5124-2018-6-188-213> (in Russian)
41. Korchagin V., Mironov K., Platonov A., Dribnokhodova O., Akselrod E., Dunaeva E., et al. Application of the genetic risk model for the analysis of predisposition to nonlacunar ischemic stroke. *Per. Med.* 2019; 16(5): 369–78. <https://doi.org/10.2217/pme-2018-0104>

#### Информация об авторах

**Винокуров Михаил Андреевич**<sup>✉</sup> — лаборант-исследователь лаборатории молекулярных методов изучения генетических полиморфизмов ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия, [vinokurov@cmd.su](mailto:vinokurov@cmd.su), <https://orcid.org/0000-0002-4101-0702>

**Миронов Константин Олегович** — д.м.н., руководитель лаборатории молекулярных методов изучения генетических полиморфизмов ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8207-9215>

**Корчагин Виталий Иванович** — к.б.н., н.с. лаборатории молекулярных методов изучения генетических полиморфизмов ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2264-6294>

**Попова Анна Анатольевна** — к.м.н., с.н.с. специализированного научно-исследовательского отдела по профилактике и борьбе со СПИДом ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9484-5917>

**Участие авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 09.03.2022;  
принята к публикации 27.04.2022;  
опубликована 30.06.2022

#### Information about the authors

**Michail A. Vinokurov** — lab. assistant, Laboratory of molecular methods for studying of genetic polymorphisms, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia, [vinokurov@cmd.su](mailto:vinokurov@cmd.su), <https://orcid.org/0000-0002-4101-0702>

**Konstantin O. Mironov** — D. Sci. (Med.), Head, Laboratory of molecular methods for studying of genetic polymorphism, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8207-9215>

**Vitaly I. Korchagin** — Cand. Sci. (Biol.), researcher, Laboratory of molecular methods for studying of genetic polymorphism, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2264-6294>

**Anna A. Popova** — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Specialized Research Department for the Prevention and Control of AIDS, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9484-5917>

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

The article was submitted 09.03.2022;  
accepted for publication 27.04.2022;  
published 30.06.2022