



DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-2

УДК 575

Ассоциация полиморфизма генов *STAT3*, *IL10* и *IL12B* с вирусной нагрузкой среди женщин с вирусом папилломы человека

А.Х.Х. АлБосале^{1,2}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южный федеральный университет»,

ул. Большая Садовая, 105/42, г. Ростов-на-Дону, 344006, Российская Федерация

² Северный технический университет,

ул. Альминса, г. Мосул, 41002, Республика Ирак

Автор для переписки: А.Х.Х. АлБосале (abbashammadi4@gmail.com)

Резюме

Актуальность: Инфекция ВПЧ приводит к дисбалансу про- и противовоспалительных цитокинов, что способствует долговременной персистенции вируса в инфицированных клетках. **Цель исследования:** Изучить связь между полиморфизмами генов *STAT3 G>C* (rs2293152), *IL10 -1082G>A* (rs1800896) и *IL12B 1188A>C* (rs3212227) с высокой вирусной нагрузкой вируса папилломы человека и влияние межгенных взаимодействий на длительную инфекцию вируса папилломы человека. **Материалы и методы:** 104 женщины с высокой вирусной нагрузкой ВПЧ и 110 здоровых женщин были вовлечены в исследование случай-контроль. Генотипирование для генов *IL10 -1082G>A*, *IL12B 1188A>C* проводили методом аллель-специфичной амплификации; исследование rs2293152 гена *STAT3* проводили путем анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Анализ межгенных взаимодействий проводили с помощью алгоритма многофакторного снижения размерности (MDR). **Результаты:** Исследование отдельных ОНП генов *STAT3 G>C* (rs2293152), *IL10 -1082G>A* (rs1800896) и *IL12B 1188A>C* (rs3212227) не выявило статистически значимой разницы в частотах генотипов и аллелей среди женщин с высокой нагрузкой ВПЧ и контрольной группы. MDR анализ показал значимость межгенных взаимодействий исследуемых локусов rs2293152 – rs1800896 – rs3212227 для формирования высокой нагрузки ВПЧ (OR=2,62, 95%=1,51-4,57, p=0,0006, p_{bonf}=0,002). **Заключение:** Взаимодействие генов *STAT3* (rs2293152) – *IL10* (rs1800896) – *IL12B* (rs3212227) ассоциировано с риском высокой нагрузки ВПЧ среди женщин.

Ключевые слова: вирус папилломы человека (ВПЧ); цитокины; вирусная нагрузка; полиморфизм генов; *STAT3*; *IL10*; *IL12B*

Для цитирования: АлБосале АХХ. Ассоциация полиморфизма генов *STAT3*, *IL10* и *IL12B* с вирусной нагрузкой среди женщин с вирусом папилломы человека. Научные результаты биомедицинских исследований. 2021;7(2):117-131. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-2

Association of polymorphism of genes *STAT3*, *IL10* and *IL12B* with a viral load in women with human papillomavirus

Abbas H.H. AlBosale^{1,2} 

¹ Southern Federal University,
105/42 Bolshaya Sadovaya St., Rostov-on-Don, 344006, Russia

² Northern Technical University,
AlMinsaa St., Mosul, 41002, Iraq

Corresponding author: Abbas H.H. AlBosale (abbashammadi4@gmail.com)

Abstract

Background: HPV infection leads to an imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines, which contributes to the long-term persistence of the virus in infected cells. **The aim of the study:** To investigate the association of polymorphisms of genes *STAT3 G>C* (rs2293152), *IL10 -1082 G>A* (rs1800896) and *IL12B 1188A>C* (rs3212227) with a high viral load of human Papillomavirus (HPV), and the influence of gene-gene interactions on the human papillomavirus prolonged infection. **Materials and methods:** 104 women with a high HPV load and 110 healthy women were involved in a case-control study. Genotyping of SNPs for *IL10 -1082G>A*, *IL12B 1188A>C* was performed by allele-specific PCR; the rs2293152 *STAT3 G>C* gene was carried out by restriction fragment length polymorphism (RFLP). Gene-gene interactions were analyzed using the multifactor dimensionality reduction (MDR) algorithm. **Results:** The study of single individual SNPs of the *STAT3 G>C* (rs2293152), *IL10 -1082 G>A* (rs1800896) and *IL12B 1188A>C* (rs3212227) genes did not reveal a statistically significant difference in genotypes and alleles frequencies in women with a high HPV load and the control group. The MDR analysis showed a significance of intergenic interactions of the studied loci rs2293152 – rs1800896 – rs3212227 for the formation of a high HPV load (OR=2.62, 95%=1.51-4.57, p=0.0006, p_{bonf} =0.002). **Conclusion:** The interaction of genes *STAT3* (rs2293152) – *IL10* (rs1800896) – *IL12B* (rs3212227) is associated with the risk of a high HPV load in women.

Keywords: human papillomavirus (HPV); cytokines; viral load; polymorphism; *STAT3*; *IL10*; *IL12B*

For citation: AlBosale AHH. Association of polymorphism of genes *STAT3*, *IL10* and *IL12B* with a viral load in women with human papillomavirus. Research Results in Biomedicine. 2021;7(2):117-131. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-2

Введение. Длительная персистенция вируса папилломы человека (ВПЧ) является основной причиной развития рака шейки матки (РШМ). Наиболее распространенными типами ВПЧ высокого риска являются 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 и 58. Из них два типа ВПЧ16 и ВПЧ18 вызывают от

70% до 72% инвазивного рака шейки матки [1]. По оценкам, распространенность инфекции ВПЧ среди молодых женщин в мире достигает 40-80% [2]. Однако не у всех инфицированных женщин развивается рак. Кроме того, средний период времени от инфицирования канцерогенным ВПЧ

до инвазивного рака шейки матки составляет 25–30 лет или более [3]. Ключевым этапом канцерогенеза, связанного с папилломавирусом, является длительная персистенция вируса [4], что может привести к развитию инвазивного рака шейки матки [5]. Механизм контроля и управления инфекцией ВПЧ включает регулирование изменений в продукции цитокинов [6]. Воспалительный процесс, вызванный инфекцией ВПЧ, приводит к изменению уровня про- и противовоспалительных цитокинов [7, 8]. Изменение уровня продукции цитокинов в результате персистирующей инфекции ВПЧ может вызывать гиперплазию местного эпителия сосудов и активацию JAK-STAT сигнального пути [9], а также NF-κB-сигнального пути [10]. Активация *STAT3* в микроокружении опухоли способствует росту неопластического эпителия, активации воспалительных реакций и подавлению противоопухолевого иммунного ответа хозяина [11]. ВПЧ постоянно активирует сигнальный путь *STAT3*, создавая таким образом супрессорную среду для Т-клеток [12]. Кроме того, несколько исследований показывают, что персистенция ВПЧ высокого риска способствует уменьшению активности Th1-клеток (синтезируют ИЛ-12, ИЛ-2, ИФН-гамма и ФНО-альфа) и увеличению Th2, Th17 и регуляторных Т-клеток (Treg-клетки) (синтез ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17, ИЛ-23 и ТРФ-β1), что приводит к дисбалансу клеток Th1 / Th2 и Th17 / Treg и слабому клеточному иммунному ответу на ВПЧ. Таким образом, возникают условия, способствующие развитию поражений эпителия шейки матки и рака шейки матки [13]. Сигнальный белок *STAT3* в основном активируется фосфорилированием консервативного остатка тирозина в положении Tyr705 или серина 727 с помощью JAK-киназ, что приводит к димеризации и транслокации в ядро и связыванию с ДНК. В результате экспрессируются гены, регулирующие пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток [14]. ИЛ-10, противовоспалительный цитокин, в основном известен своим действием на регулирование балан-

са Th1/Th2 с преобладающим действием на субпопуляцию Th1 [15]. ИЛ-12 состоит из двух субъединиц, p35 (ИЛ-12A) и p40 (ИЛ-12B). Субъединица p40 (ИЛ-12B) также входит в состав интерлейкина 23 [16]. ИЛ-12 является важным цитокином типа Th1, модулирующим иммунный ответ, ИЛ-12 обладает противовирусной и противоопухолевой активностью [17]. Было показано, что ИЛ-23 способствует активации хелперных Т-клеток, называемых Th17 [18]. Клетки Th17 характеризуются выработкой ряда специфических цитокинов, не продуцируемых клетками Th1 или Th2, включая ИЛ-17A, ИЛ-21 и ИЛ-22 [19]. Однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) считаются одной из причин дисбаланса продукции цитокинов [20, 21]. Согласно базе данных NCBI ОНП, 107 ОНП были идентифицированы в гене *STAT3* человека, один из которых rs2293152 расположен в 11 интроне гена *STAT3*. Он классифицируется как синонимический полиморфизм [22]. Существует несколько ОНП в промоторной области *IL10*, один из идентифицированных ОНП -1082G>A (rs1800896) играет важную роль в изменении активации транскрипции. Аллель -1082A ассоциирована со снижением транскрипционной активности промотора *IL10* по сравнению с аллелем G [23]. rs3212227 является одним из полиморфизмов в гене *IL12B*. Данный ОНП расположен в 3'-нетранслируемой области, он не изменяет кодирующую последовательность, но связан со снижением стабильности мРНК и может нарушать сайленсеры экзонного сплайсинга [24, 25]. Папилломатоз человека, по-видимому, является полигенным заболеванием, а это означает, что частые генетические варианты с небольшими эффектами могут оказывать влияние на риск развития заболевания [26].

Цель исследования. Настоящее исследование направлено на изучение возможной ассоциации rs2293152 *STAT3* G>C, rs3212227 1188A>C *IL12B* и rs1800870 -1082A>G гена *IL10* с формированием высокой вирусной нагрузки ВПЧ.

Материалы и методы исследования. Материалом для исследования послужили образцы ДНК, выделенные из эпителиальных клеток урогенитального тракта 214 женщин. Женщины были разделены на две группы: женщины с высокой нагрузкой ВПЧ ($n=104$), концентрация ВПЧ – более 10^3 копий ДНК на 10^5 клеток человека) и женщины с отрицательным результатом ВПЧ-тестирования ($n=110$). Все женщины, включенные в исследование, были старше 30 лет. Все собранные образцы соскобов эпителиальных клеток из урогенитального тракта женщин для исследования случай-контроль были предоставлены клинико-диагностической лабораторией Наука (Ростов-на-Дону, Россия) с сентября 2016 года по ноябрь 2019 года. Все женщины подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено Комитетом по биоэтике Академии биологии и биотехнологии Южного федерального университета (протокол № 2 от 29 марта 2016 г). Все тесты для клинических экспериментов проводились в соответствии со стандартами и этическими принципами Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. Тотальную ДНК выделяли из соскобов эпителиальных клеток цервикального канала женщин согласно протоколу набора реагентов ДНК-сорб-АМ (НекстБио, Россия). Для количественной оценки ДНК ВПЧ высокого риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типы) в биологическом материале использовали тест-систему «АмплиСенс ВПЧ ВКР скрин-титр-FL». (Интер-лабсервис, Россия). Выявление аллельных вариантов генов *IL10* -1082G>A (rs1800896), *IL12B* 1188A>C (rs3212227) проводили методом аллель-специфичной амплификации с использованием реагентов SNP-экспресс (Литех, Россия) (рисунок 1). Для определения генотипа по rs2293152 гена *STAT3* использовали анализ полиморфизма длины рестриционных фрагментов (ПДРФ). Реакцию амплификации проводили в 25 мкл реакционной смеси, содержащей 3 мкл ге-

номной ДНК. 2,5 мкл 2,5 mM dNTP, 2,5 мкл 25 mM MgCl₂, 2,5 мкл буфера Б для ПЦР, 15,2 мкл ddH₂O, 0,3 мкл полимераза Taq (5 Е/мкл) и 1,0 мкл ммоль /л каждого праймера (Синтол, Россия). Режим амплификации: 95°C – 5 минут; далее 40 циклов, где денатурация – 95°C по 30 секунд, отжиг – 59°C по 30 секунд и элонгация – 72°C по 30 секунд; финальная элонгация – 72°C в течение 5 минут. Продукты амплификации подвергали воздействию рестриктазы HpaII. Рестрикционная смесь включала 17 мкл H₂O, 2 мкл 10× FastDigest Green Buffer, 1 мкл рестриктазы HpaII (СибЭнзим, Россия) и 10 мкл ПЦР-продукта. Смесь инкубировали при 37 °C в течение 30 минут, инактивирование рестриктазы проводили при 55 °C. Анализ длин рестриционных фрагментов проводили в 3% агарозном геле с использованием трансиллюминатора Gel Doc (BioRad, США). Гомозиготы GG по полиморфизму rs2293152 гена *STAT3* не имеют сайта рестрикции для рестриктазы HpaII, соответственно на электрофореграмме выявляется один фрагмент размером 214 п.н. Для гомозигот CC на электрофореграмме выявляются два рестриционных фрагмента длиной 132 и 82 п.н. Гетерозиготы по rs2293152 гена *STAT3* (генотип GC) дают три типа продуктов (рисунок 2). Частоты аллелей и генотипов генов *STAT3* G>C rs2293152, *IL10* -1082G>A rs1800896 и *IL12B* 1188A>C rs3212227 в группе женщин с высокой вирусной нагрузкой ВПЧ сравнивали с ВПЧ-негативными женщинами с помощью критерия хи-квадрат. Тест на соблюдение равновесия Харди-Вайнберга был проведен путем сравнения наблюдаемых частот генотипов с ожидаемыми частотами генотипов. Ассоциацию SNP с риском формирования высокой вирусной нагрузки оценивали с помощью критерия хи-квадрат, отношения шансов (OR) и его доверительного интервала. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$. Статистический анализ проводили с использованием программы GraphPad InStat 3,05. Межгенные взаимодействия между полиморфными варианта-

ми генов *STAT3* G>C rs2293152, *IL10* -1082G>A rs1800896 и *IL12B* 1188A>C rs3212227 в ВПЧ-положительной и контрольной группах анализировали с исполь-

зованием алгоритма многофакторного уменьшения размерности (MDR) (версия 3,0,2).

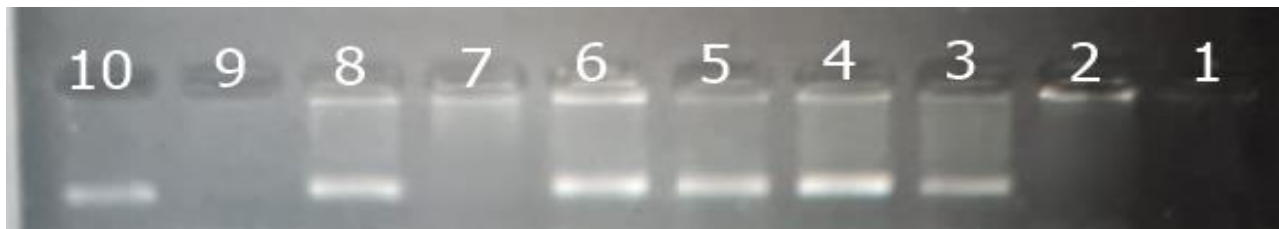


Рис. 1. Электрофореграмма продуктов амплификации гена *IL10* -1082G>A. Лунки 1 и 2 являются отрицательными контролями. Лунки с нечетными номерами содержат продукты амплификации с праймерами на нормальный аллель. Напротив, лунки с четными номерами содержат продукты амплификации с праймерами на мутантный аллель. В лунках 3-4, 5-6, 7-8, 9-10 находятся продукты амплификации для одного образца ДНК. Гомозиготный генотип *IL10* AA наблюдается в лунках № 7,8 и 9,10. В то время как гетерозиготный генотип *IL10* G/A обнаружен в лунках № 3,4 и 5,6.

Fig. 1. Electropherogram of amplification products of the gene *IL10* -1082G>A. Wells 1 and 2 are negative controls. The odd numbered wells contain amplification products with primers for the normal allele. In contrast, the even-numbered wells contain amplification products with primers for the mutant allele. Wells 3-4, 5-6, 7-8, 9-10 contain amplification products for one DNA sample. The homozygous *IL10* AA genotype is observed in wells 7, 8 and 9, 10. While the heterozygous genotype *IL10* G/A is found in wells nos. 3, 4 and 5, 6.

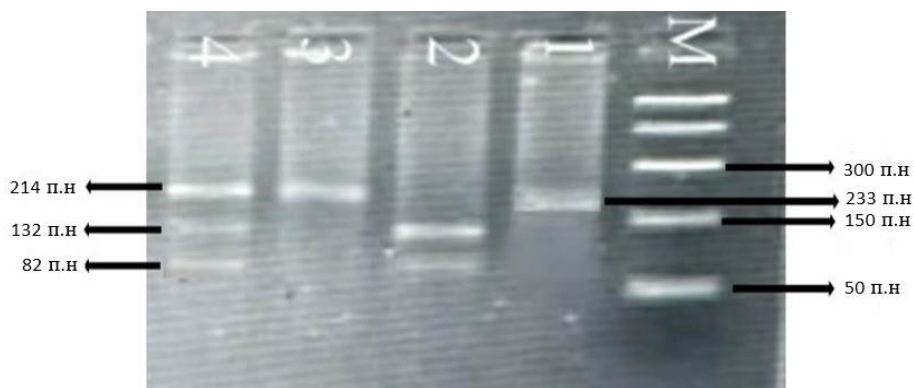


Рис. 2. ПЦР-ПДРФ для *STAT3* rs2293152. Дорожка М – маркер длин фрагментов ДНК (50; 100; 150; 300; 500; 766 п.н.); дорожка 1 – продукт ПЦР без расщепления рестриктазой; дорожки 2, гомозиготный CC генотип; дорожка 3 – гомозиготный GG генотип; дорожка 4 – гетерозиготы GC генотип.

Fig. 2. PCR-RFLP for *STAT3* rs2293152. Lane M – a DNA fragment length marker (50; 100; 150; 300; 500; 766 п.н.); lane 1 – PCR product without restriction enzyme digestion; lane 2, homozygous CC genotype; lane 3 – a homozygous GG genotype; lane 4 – a heterozygote GC genotype

Для минимизации статистической ошибки первого типа при анализе межгенных взаимодействий была введена поправка на множественность сравнений (поправка Бонферрони), которая находилась делением исходного уровня значимости

p ($\alpha = 0,05$) на количество исследованных комбинаций генотипов рассматриваемых трех локусов равное 25. Различия считались значимыми, если соответствующие им значения p были меньше или равны 0,002.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст женщин составил $39,9 \pm 7,6$ лет в группе с высокой вирусной нагрузкой ВПЧ и $41,3 \pm 7,7$ лет в группе контроля. Среди 104 женщин, инфицированных ВПЧ, максимальная, средняя и минимальная нагрузка ДНК ВПЧ составляли

8,5, 5,1 и 3,2 log геномов ВПЧ на 100 тысяч клеток человека соответственно. Распределение частот генотипов и аллелей для трех исследованных полиморфизмов генов *STAT3* *G>C* rs2293152, *IL10* *-1082G>A* rs1800896 и *IL12B* *1188A>C* rs3212227 приведено в таблице.

Таблица

Частоты генотипов и аллелей (абс.,%) по исследуемым полиморфизмам генов *STAT3*, *IL10* и *IL12B* среди женщин, инфицированных и не инфицированных ВПЧ

Table

The frequencies of genotypes and alleles (abs., %) for the studied polymorphisms of genes *STAT3*, *IL10* and *IL12B* in women infected and not infected with HPV

Ген, полиморфизм	Группа с высокой нагрузкой ВПЧ (n=104)	Группа с отсутствием ВПЧ (n = 110)	P
<i>STAT3</i> rs2293152			
<i>G</i>	0,615	0,654	0,45
<i>C</i>	0,384	0,345	
<i>GG</i>	40 (38,5)	49 (44,6)	0,66
<i>GC</i>	48 (46,1)	46 (41,8)	
<i>CC</i>	16 (15,4)	15 (13,6)	
<i>IL10</i> rs1800896			
<i>G</i>	0,576	0,6	0,69
<i>A</i>	0,423	0,4	
<i>GG</i>	30 (28,9)	35 (31,8)	0,86
<i>GA</i>	60 (57,7)	62 (56,3)	
<i>AA</i>	14 (13,4)	13 (11,9)	
<i>IL12B</i> rs3212227			
<i>A</i>	0,572	0,587	0,84
<i>C</i>	0,428	0,413	
<i>AA</i>	32 (30,8)	36 (32,7)	0,95
<i>AC</i>	55 (52,9)	57 (51,9)	
<i>CC</i>	17 (16,3)	17 (15,4)	

Совместное присутствие нескольких аллельных вариантов генов, кодирующих функционально связанные белковые молекулы, может приводить к формированию нового фенотипа из-за незначительных, но многочисленных взаимосвязанных изменений в геноме и функционировании протеома. Поэтому мы провели анализ межгенных взаимодействий аллельных вари-

антов генов цитокинов. Анализ межгенных взаимодействий показал, что трехлокусная модель взаимодействия генов *STAT3* (rs2293152) – *IL10* (rs1800896) – *IL12B* (rs3212227) ассоциирована с риском высокой нагрузки ВПЧ среди женщин (OR=2,62, 95%=1,51-4,57, p=0,0006, p_{bonf} =0,002). Данная модель имеет точность предсказания 62% и согласованность

перекрестной проверки 10/10. Между исследуемыми локусами выявлен синергизм (рисунок 3). На рисунке 4 приведены комбинации генотипов в рамках трехлокусной

модели взаимодействия генов *STAT3* (rs2293152) – *IL10* (rs1800896) – *IL12B* (rs3212227) ассоциированной с риском высокой нагрузки ВПЧ среди женщин.

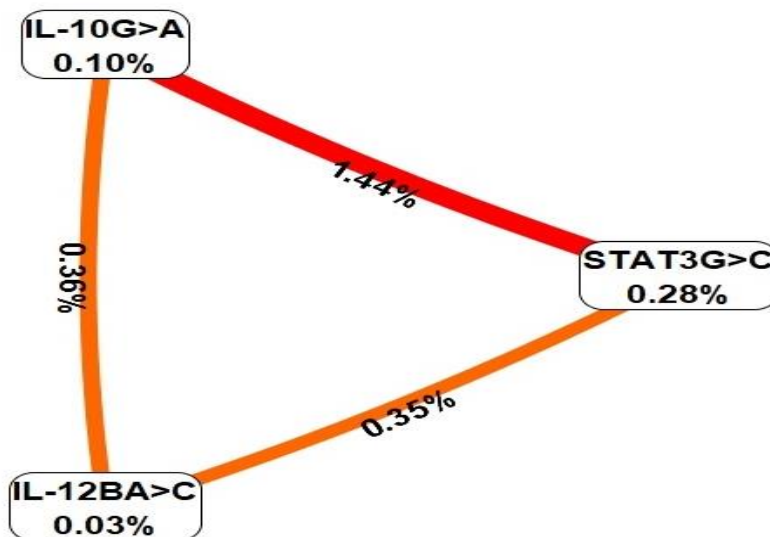


Рис. 3. Характер взаимодействия между исследуемыми локусами (красный – выраженный синергизм, оранжевый – умеренный синергизм). Информационная ценность каждого маркера представлена в вершинах; информационная ценность взаимодействия для пары локусов представлена по краям.

Fig. 3. The nature of interaction among the studied SNPs loci (red – pronounced synergism, orange – moderate synergism). The information value of each marker is represented at the vertices; the information value of the interaction for a pair of loci is presented at the edges

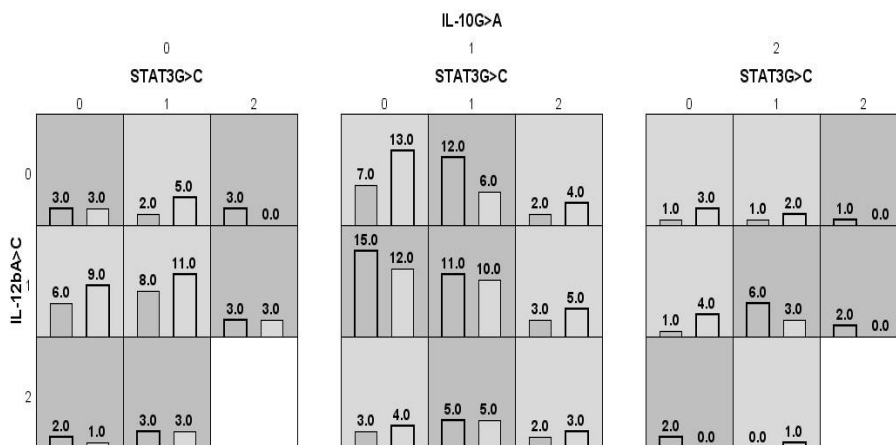


Рис. 4. Частотное распределение трехлокусных генотипов генов *STAT3 G>C*, *IL-10 -1082G>A* и *IL-12B + 1188A>C* среди женщин, инфицированных и не инфицированных вирусом (темно-серые клетки – генотипы высокого риска, светло-серые клетки – генотипы низкого риска, белые клетки – отсутствие генотипа в выборке, левые столбцы в ячейках – инфицированные женщины, правые столбцы в ячейках – контроль; 0 – гомозиготы по аллелю 1, 1 – гетерозиготы, 2 – гомозиготы по аллелю 2).

Fig. 4. Frequency distribution of three locus genotypes of *STAT3 G> C*, *IL-10 -1082G> A* and *IL-12B + 1188A> C* genes in women infected and not infected with the virus (dark gray cells – high-risk genotypes, light gray cells – low risk genotypes, white cells – no genotype in the sample, left columns in the cells – infected women, right columns in the cells – control; 0 – homozygotes for allele 1, 1 – heterozygotes, 2 – homozygotes for allele 2)

Высокая вирусная нагрузка у ВПЧ-положительных женщин указывает на то, что вирус не был элиминирован и эффективно реплицируется в клетках организма в течение длительного времени [27]. Длительная персистенция вируса приводит к интеграции ДНК ВПЧ в геном человека, экспрессии онкогенных белков E6 и E7 и развитию рака [28]. Несколько исследований указали на повышенный риск прогрессирования интраэпителиального новообразования шейки матки у ВПЧ-положительных женщин с высокой вирусной нагрузкой [29, 30]. Во многих исследованиях сообщается, что экспрессия *STAT3* увеличивается с прогрессированием стадии рака шейки матки. Выявлена значимая корреляция между наличием ВПЧ и экспрессией *STAT3* [31]. Фосфорилирование тирозина *STAT3* резко возрастает от цервикальной интраэпителиальной неоплазии низкой степени (CIN1) до преинвазивных (CIN3) поражений [32]. Аберрантное фосфорилирование *STAT3* по тирозину 705 или серину 727 с помощью киназ приводит к гиперактивации белка *STAT3* [33]. Таким образом, *STAT3* может быть вовлечен в онкогенез непосредственно через стимулирование пролиферации опухолевых клеток и косвенно через подавление защитного иммунного ответа на инфекцию ВПЧ [34]. rs2293152, расположенный в 11 интроне гена *STAT3*, может оказывать влияние на уровень транскрипции гена или процесс сплайсинга мРНК. Результаты метаанализа, выполненного Yan с коллегами [35], показали, что европеиды с генотипом *CG* или *GG* по полиморфизму *STAT3* rs2293152 имели более высокий риск развития рака. В нашем исследовании не выявлено ассоциации полиморфизма rs2293152 гена *STAT3* с формированием высокой вирусной нагрузки ВПЧ. ИЛ-10 является общей мишенью для многих вирусов, пытающихся обойти иммунную систему человека [36]. Кроме того, повышенная экспрессия *IL10* у пациентов с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями и раком шейки матки отражает локальное состояние иммуносупрессии в эпителии шейки матки

[37]. Полиморфизм *-1082G>A* изменяет эффективность связывания промоторного участка с фактором транскрипции и влияет на транскрипционную активность промотора *IL10* [38]. В нашем исследовании связи полиморфизма *-1082G>A* (rs1800896) с высокой вирусной нагрузкой ВПЧ не обнаружено. Полученные нами данные согласуются с данными литературы. В частности, Farzaneh с коллегами и Chagasa с коллегами [39, 40] не выявили различий в частоте полиморфизма *IL10 -1082G>A* у женщин Великобритании и Бразилии, соответственно, инфицированных ВПЧ и неинфицированных ВПЧ. В то же время в нескольких исследованиях сообщается о взаимосвязи между наличием аллеля *-1082A* и низким уровнем экспрессии *IL10*, что увеличивает риск рака шейки матки [41, 42]. Основная противоопухолевая активность ИЛ-12 зависит от его способности стимулировать Th1-иммунитет и ответы цитотоксических Т-лимфоцитов. Более того, ИЛ-12 может нарушать механизм ангиогенеза в опухолях, подавляя проангиогенные сигналы [43]. Сообщалось о противоположной роли ИЛ-23 в канцерогенезе по сравнению с ИЛ-12. В то время как ИЛ-12 облегчает инфильтрацию опухоли CD8+ Т-клетками, ИЛ-23 снижает CD8+ Т-клетки в опухоли и способствует ангиогенезу опухоли [44]. Передача сигналов *STAT3* в микроокружении опухоли индуцирует проканцерогенный цитокин, ИЛ-23, в то же время ингибируя центральный антиканцерогенный цитокин ИЛ-12, тем самым смещая баланс опухолевого иммунитета в сторону канцерогенеза [45]. Было показано, что полиморфизм *1188A>C* (rs3212227) гена *IL12B* является функционально значимым, поскольку аллель *C* связан с более низкой стабильностью мРНК [46], и более низкой продукцией полипептида p40, что может приводить к изменению уровня ИЛ-12 и ИЛ-23 [47]. В нашем исследовании связи полиморфизма *IL12B 1188A>C* с высокой нагрузкой ВПЧ не обнаружено. Полученные нами данные согласуются с данными литературы. Nan с коллегами [48] не выявили разницы в частоте полиморфизма *IL12B 1188A>C* у па-

циентов из Кореи с инвазивным раком шейки матки ($n = 154$) и контрольной группы без рака ($n=191$). В то же время в нескольких исследованиях сообщалось о взаимосвязи между полиморфизмом *IL12B* *1188A>C* и повышенным риском рака шейки матки [49, 50]. К благоприятным условиям для персистенции вируса относится сочетание множественных замен полиморфных локусов в генах, кодирующих факторы иммунной системы человека. В нашей работе MDR анализ показал значимость взаимодействия исследуемых локусов для формирования высокой вирусной нагрузки. Это обусловлено функциями кодируемых белков и может быть связано с изменением уровня транскрипции генов цитокинов, возможным нарушением процессов сплайсинга, изменением баланса про- и противовоспалительных цитокинов, что, в и тоге, приводит к снижению иммунного ответа при ВПЧ-инфицировании. В результате увеличивается вирусная нагрузка ВПЧ и повышается риск злокачественной трансформации эпителиальных клеток. Во время инфекции ВПЧ через Stat3 реализуется один из основных сигнальных путей. Экспрессия ИЛ-10 и ИЛ-12 связана со STAT3. Генотип по полиморфизму rs2293152 *STAT3* может влиять на степень активации воспалительного сигнального пути. В свою очередь, соотношение уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов определяет вероятность «ухода» ВПЧ-пораженных клеток из-под иммунологического контроля [51]. В нескольких исследованиях сообщалось, что одновременное присутствие аллелей *G* и *C* для *STAT3* увеличивает риск рака шейки матки [52]. Аберрантная активация STAT3 подавляет противоопухолевый иммунитет, ингибируя экспрессию многих цитокинов (например, ИЛ-12, который важен для стимуляции противоопухолевого иммунитета), и увеличивая синтез нескольких иммуносупрессивных факторов, включая ИЛ-10, ИЛ-23, трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) и фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF) [53]. В этом случае

возможен дисбаланс факторов иммунной системы, нарушение регуляции JAK / STAT-воспалительного пути, и соответственно, повышение риска формирования высокой вирусной нагрузки при инфекции ВПЧ. У этого исследования было несколько ограничений. Во-первых, для подтверждения наших результатов необходимы дальнейшие исследования этих полиморфизмов на более крупной выборке. Во-вторых, наше исследование не включало все полиморфные варианты *STAT3*, *IL10* и *IL12B*. Было бы интересно провести крупномасштабное популяционное исследование случай-контроль для анализа всех полиморфных вариантов для исследуемых генов. В-третьих, в этом исследовании отсутствовали измерения уровней *STAT3*, *ИЛ-10* и *ИЛ-12 β* в локальной среде инфицированных ВПЧ клеток. В-четвертых, не учитывалось влияние эпидемиологических факторов риска, таких как курение, употребление алкоголя и сексуальное поведение на характер течения ВПЧ инфекции. Было бы интересно проанализировать, связан ли уровень экспрессии *STAT3*, *ИЛ-10* и *ИЛ-12 β* с подобными факторами.

Заключение: для отдельных ОНП генов *STAT3 G>C*, *IL10 -1082G>A* и *IL12B 1188A>C* не выявлено статистически значимой разницы в частотах генотипов и аллелей между исследуемыми группами женщин. В то же время MDR анализ выявил значимость межгенных взаимодействий исследуемых локусов. Это подтверждает тот факт, что развитие инфекции ВПЧ не определяется одним геном, а зависит от функционирования комплекса генетических факторов, контролирующих работу иммунной системы человека.

Информация о финансировании

Исследование было проведено на оборудовании Центра коллективного пользования «Высокие технологии» (Южный федеральный университет).

Financial support

The study was performed by the equipment of the Center of collective use "High technologies" (Southern Federal University).

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The author has no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Chan CK, Aimagambetova G, Ukybassova T, et al. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: Epidemiology, Screening, and Vaccination – Review of Current Perspectives. *Journal of Oncology*. 2019;2019:3257939. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/3257939>
2. Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 17 June 2019 [Internet]. 2019 [cited 2021 Jan 21];22. Available from: <https://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>.
3. Burger EA, Kim JJ, Sy S, et al. Age of Acquiring Causal Human Papillomavirus (HPV) Infections: Leveraging Simulation Models to Explore the Natural History of HPV-induced Cervical Cancer. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;65(6):893-9. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cix475>
4. Shanmugasundaram S, You J. Targeting Persistent Human Papillomavirus Infection. *Viruses*. 2017;9(8):229. DOI: <https://doi.org/10.3390/v9080229>
5. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *The Lancet Global Health*. 2020;8(2):e191-203. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30482-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30482-6)
6. Li B, Zhang L, Zhao J, et al. The value of cytokine levels in triage and risk prediction for women with persistent high-risk human papilloma virus infection of the cervix. *Infectious Agents and Cancer*. 2019;14:16. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13027-019-0231-z>
7. Fernandes JV, De Medeiros Fernandes TAA, De Azevedo JCV, et al. Link between chronic inflammation and human papillomavirus-induced carcinogenesis (Review). *Oncology Letters*. 2015;9(3):1015-26. DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2015.2884>
8. Daniilidis A, Koutsos J, Oikonomou Z, et al. Cytokines of Cervical Mucosa and Human Papilloma Virus Infection of the Cervix: A Descriptive Study. *Acta Cytologica*. 2016;60:58-64. DOI: <https://doi.org/10.1159/000445161>
9. Woodby B, Scott M, Bodily J. The Interaction Between Human Papillomaviruses and the Stromal Microenvironment. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2016;144:169-238. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2016.09.003>
10. Setrerrahmane S, Xu H. Tumor-related interleukins: old validated targets for new anti-cancer drug development. *Molecular Cancer*. 2017;16:153. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0721-9>
11. Lee H, Jeong AJ, Ye S-K. Highlighted STAT3 as a potential drug target for cancer therapy. *BMB Reports*. 2019;52(7):415-23. DOI: <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2019.52.7.152>
12. Morgan EL, Wasson CW, Hanson L, et al. STAT3 activation by E6 is essential for the differentiation-dependent HPV18 life cycle. *PLoS Pathogens*. 2018;14(4):e1006975. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006975>
13. Lin W, Niu Z, Zhang H, et al. Imbalance of Th1/Th2 and Th17/Treg during the development of uterine cervical cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2019;12(9): 3604-3612.
14. Guadagnin E, Narola J, Bönnemann CG, et al. Tyrosine 705 Phosphorylation of STAT3 Is Associated with Phenotype Severity in TGF β 1 Transgenic Mice. *BioMed Research International*. 2015;2015:843743. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/843743>
15. Mitchell RE, Hassan M, Burton BR, et al. IL-4 enhances IL-10 production in Th1 cells: implications for Th1 and Th2 regulation. *Scientific Reports*. 2017;7:11315. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11803-y>
16. Floss DM, Moll JM, Scheller J. IL-12 and IL-23—Close Relatives with Structural Homologies but Distinct Immunological Functions. *Cells*. 2020;9(10):2184. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9102184>
17. Berraondo P, Etxeberria I, Ponz-Sarvisé M, et al. Revisiting Interleukin-12 as a Cancer Immunotherapy Agent. *Clinical Cancer Research*. 2018;24(12):2716-8. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0381>
18. Álvarez-Salamero C, Castillo-González R, Pastor-Fernández G, et al. IL-23 signaling regulation of pro-inflammatory T-cell migration uncovered by phosphoproteomics. *PLoS Biology*. 2020;18(3):e3000646. DOI:

<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000646>

19. Alves JJP, Fernandes TAADM, de Araujo JMG, et al. Th17 response in patients with cervical cancer (Review). *Oncology Letters*. 2018;16(5):6215-27. DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9481>

20. Jang J-P, Baek I-C, Choi E-J, et al. Multiplex Genotyping of Cytokine Gene SNPs Using Fluorescence Bead Array. *PLoS ONE*. 2015;10(2):e0118008. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118008>

21. Guo Y, Jamison DC. The distribution of SNPs in human gene regulatory regions. *BMC Genomics*. 2005;6:140. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2164-6-140>

22. Kirchner S, Cai Z, Rauscher R, et al. Alteration of protein function by a silent polymorphism linked to tRNA abundance. *PLoS Biology*. 2017;15(5):e2000779. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2000779>

23. Lesiak A, Zakrzewski M, Przybyłowska K, et al. Atopic dermatitis patients carrying G allele in -1082 G/A IL-10 polymorphism are predisposed to higher serum concentration of IL-10. *Archives of Medical Science*. 2014;10(6):1239-43. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2014.47833>

24. Hoffmann TW, Halimi J-M, Büchler M, et al. Impact of a Polymorphism in the IL-12p40 Gene on the Outcome of Kidney Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2009;41(2):654-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.12.002>

25. Shi X, Jia Y, Xie X, et al. Single-nucleotide polymorphisms of the *IL-12* gene lead to a higher cancer risk: a meta-analysis based on 22,670 subjects. *Genes and Genetic Systems*. 2017;92(4):173-87. DOI: <https://doi.org/10.1266/ggs.16-00024>

26. Doorbar J, Egawa N, Griffin H, et al. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Reviews in Medical Virology*. 2015;25(51):2-23. DOI: <https://doi.org/10.1002/rmv.1822>

27. Obeid DA, Almatrouk SA, Khayat HH, et al. Human papillomavirus type 16 and 18 viral loads as predictors associated with abnormal cervical cytology among women in Saudi Arabia. *Heliyon*. 2020;6(2):e03473. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03473>

28. Gupta SM, Mania-Pramanik J. Retraction Note: Molecular mechanisms in progression of HPV-associated cervical

carcinogenesis. *Journal of Biomedical Science*. 2019;26:28. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0520-2>

29. Shen YY, Du H, Liu ZH, et al. The relationship between the human papillomavirus viral load and the degree of pathology in the cervical intraepithelial neoplasia. *Chinese Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2017;18(4):313-316.

30. Del Río-Ospina L, Soto-De León SC, Camargo M, et al. The DNA load of six high-risk human papillomavirus types and its association with cervical lesions. *BMC Cancer*. 2015;15:100. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1126-z>

31. Morgan EL, Macdonald A. Autocrine STAT3 activation in HPV positive cervical cancer through a virus-driven Rac1—NFκB—IL-6 signalling axis. *PLoS Pathogens*. 2019;15(6):e1007835. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007835>

32. Walch-Rückheim B, Pahne-Zeppenfeld J, Fischbach J, et al. STAT3/IRF1 Pathway Activation Sensitizes Cervical Cancer Cells to Chemotherapeutic Drugs. *Cancer Research*. 2016;76(13):3872-83. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-1306>

33. Зюзьков ГН, Удут ЕВ, Мирошниченко ЛА, и др. Специфическая роль JAK/STAT3-сигналинга в регуляции функций мезенхимных прогениторных клеток. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017;164(9):294-7.

34. Morgan EL, Macdonald A. Manipulation of JAK/STAT Signalling by High-Risk HPVs: Potential Therapeutic Targets for HPV-Associated Malignancies. *Viruses*. 2020;12(9):977. DOI: <https://doi.org/10.3390/v12090977>

35. Yan R, Lin F, Hu C, et al. Association between STAT3 polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis. *Molecular Genetics and Genomics*. 2015;290:2261-70. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00438-015-1074-y>

36. Rojas JM, Avia M, Martín V, et al. IL-10: a multifunctional cytokine in viral infections. *Journal of Immunology Research*. 2017;2017:6104054. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/6104054>

37. Wang B, Wang H, Li P, et al. Relationships of interleukin-10 with the regulatory T cell ratio and prognosis of cervical cancer patients. *Clinics*. 2018;73. DOI: <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e679>

38. Larsson L, Johansson P, Jansson A, et

al. The Sp1 transcription factor binds to the G-allele of the -1087 IL-10 gene polymorphism and enhances transcriptional activation. *Genes and Immunity*. 2009;10:280-4. DOI: 10.1038/gene.2008.79

39. Farzaneh F, Roberts SA, Mandal D, et al. The IL-10 -1082G polymorphism is associated with clearance of HPV infection. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2006;113(8):961-4. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2006.00956.x

40. Chagas BS, de Lima RCP, Júnior SSSLP, et al. Significant association between IL10-1082/-819 and TNF-308 haplotypes and the susceptibility to cervical carcinogenesis in women infected by Human papillomavirus. *Cytokine*. 2019;113:99-104. DOI: 10.1016/j.cyto.2018.06.014

41. Zeng YY, Chen XY, Tian KG, et al. The correlation of interleukin-10 gene polymorphism and HPV infection and cervical lesions in Dongguan region. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;14:636-639.

42. Datta A, Zahora FT, Aziz MA, et al. Association study of IL10 gene polymorphisms (rs1800872 and rs1800896) with cervical cancer in the Bangladeshi women. *International Immunopharmacology*. 2020;89(B):107091. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107091

43. Tugues S, Burkhard SH, Ohs I, et al. New insights into IL-12-mediated tumor suppression. *Cell Death and Differentiation*. 2015;22:237-46. DOI: 10.1038/cdd.2014.134

44. Yan J, Smyth MJ, Teng MWL. Interleukin (IL)-12 and IL-23 and Their Conflicting Roles in Cancer. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2018;10:a028530. DOI: 10.1101/cshperspect.a028530

45. Rébé C, Ghiringhelli F. STAT3, a Master Regulator of Anti-Tumor Immune Response. *Cancers (Basel)*. 2019;11(9):1280. DOI: 10.3390/cancers11091280

46. Morahan G, Huang D, Ymer SI, et al. Linkage disequilibrium of a type 1 diabetes susceptibility locus with a regulatory IL12B allele. *Nature Genetics*. 2001;27:218-21. DOI: 10.1038/84872

47. Schurich A, Raine C, Morris V, et al. The role of IL-12/23 in T cell-related chronic inflammation: implications of immunodeficiency and therapeutic blockade. *Rheumatology*. 2018;57(2):246-54. DOI: 10.1093/rheumatology/kex186

48. Han S-S, Cho E-Y, Lee TS, et al. Interleukin-12 p40 gene (IL12B) polymorphisms and the risk of cervical cancer in Korean women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2008;140(1):71-5. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2008.02.007

49. Tamandani DMK, Shekari M, Suri V. Interleukin-12 Gene Polymorphism and Cervical Cancer Risk. *American Journal of Clinical Oncology*. 2009;32(5):524-8. DOI: 10.1097/COC.0b013e318192519a

50. Roszak A, Mostowska A, Sowińska A, et al. Contribution of IL12A and IL12B Polymorphisms to the Risk of Cervical Cancer. *Pathology and Oncology Research*. 2012;18:997-1002. DOI: 10.1007/s12253-012-9532-x

51. Ramírez-Bello J, Jiménez-Morales M. Functional implications of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in protein-coding and non-coding RNA genes in multifactorial diseases. *Gaceta Medica de Mexico*. 2017;153:238-50.

52. Wang K, Zhou B, Zhang J, et al. Association of Signal Transducer and Activator of Transcription 3 Gene Polymorphisms with Cervical Cancer in Chinese Women. *DNA and Cell Biology*. 2011;30(11):931-6. DOI: 10.1089/dna.2010.1179

53. Gutiérrez-Hoya A, Soto-Cruz I. Role of the JAK/STAT Pathway in Cervical Cancer: Its Relationship with HPV E6/E7 Oncoproteins. *Cells*. 2020;9(10):2297. DOI: 10.3390/cells9102297

References

1. Chan CK, Aimagambetova G, Ukybassova T, et al. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: Epidemiology, Screening, and Vaccination – Review of Current Perspectives. *Journal of Oncology*. 2019;2019:3257939. DOI: 10.1155/2019/3257939

2. Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 17 June 2019 [Internet]. 2019 [cited 2021 Jan 21];22. Available from: <https://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>.

3. Burger EA, Kim JJ, Sy S, et al. Age of Acquiring Causal Human Papillomavirus (HPV) Infections: Leveraging Simulation Models to Explore the Natural History of HPV-induced

- Cervical Cancer. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;65(6):893-9. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cix475>
4. Shanmugasundaram S, You J. Targeting Persistent Human Papillomavirus Infection. *Viruses*. 2017;9(8):229. DOI: <https://doi.org/10.3390/v9080229>
5. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *The Lancet Global Health*. 2020;8(2):e191-203. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30482-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30482-6)
6. Li B, Zhang L, Zhao J, et al. The value of cytokine levels in triage and risk prediction for women with persistent high-risk human papilloma virus infection of the cervix. *Infectious Agents and Cancer*. 2019;14:16. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13027-019-0231-z>
7. Fernandes JV, De Medeiros Fernandes TAA, De Azevedo JCV, et al. Link between chronic inflammation and human papillomavirus-induced carcinogenesis (Review). *Oncology Letters*. 2015;9(3):1015-26. DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2015.2884>
8. Daniilidis A, Koutsos J, Oikonomou Z, et al. Cytokines of Cervical Mucosa and Human Papilloma Virus Infection of the Cervix: A Descriptive Study. *Acta Cytologica*. 2016;60:58-64. DOI: <https://doi.org/10.1159/000445161>
9. Woodby B, Scott M, Bodily J. The Interaction Between Human Papillomaviruses and the Stromal Microenvironment. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2016;144:169-238. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2016.09.003>
10. Setrerrahmane S, Xu H. Tumor-related interleukins: old validated targets for new anti-cancer drug development. *Molecular Cancer*. 2017;16:153. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0721-9>
11. Lee H, Jeong AJ, Ye S-K. Highlighted STAT3 as a potential drug target for cancer therapy. *BMB Reports*. 2019;52(7):415-23. DOI: <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2019.52.7.152>
12. Morgan EL, Wasson CW, Hanson L, et al. STAT3 activation by E6 is essential for the differentiation-dependent HPV18 life cycle. *PLoS Pathogens*. 2018;14(4):e1006975. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006975>
13. Lin W, Niu Z, Zhang H, et al. Imbalance of Th1/Th2 and Th17/Treg during the development of uterine cervical cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2019;12(9): 3604-3612.
14. Guadagnin E, Narola J, Bönnemann CG, et al. Tyrosine 705 Phosphorylation of STAT3 Is Associated with Phenotype Severity in TGF β 1 Transgenic Mice. *BioMed Research International*. 2015;2015:843743. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/843743>
15. Mitchell RE, Hassan M, Burton BR, et al. IL-4 enhances IL-10 production in Th1 cells: implications for Th1 and Th2 regulation. *Scientific Reports*. 2017;7:11315. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11803-y>
16. Floss DM, Moll JM, Scheller J. IL-12 and IL-23—Close Relatives with Structural Homologies but Distinct Immunological Functions. *Cells*. 2020;9(10):2184. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9102184>
17. Berraondo P, Etxeberria I, Ponz-Sarvisé M, et al. Revisiting Interleukin-12 as a Cancer Immunotherapy Agent. *Clinical Cancer Research*. 2018;24(12):2716-8. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0381>
18. Álvarez-Salamero C, Castillo-González R, Pastor-Fernández G, et al. IL-23 signaling regulation of pro-inflammatory T-cell migration uncovered by phosphoproteomics. *PLoS Biology*. 2020;18(3):e3000646. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000646>
19. Alves JJP, Fernandes TAADM, de Araujo JMG, et al. Th17 response in patients with cervical cancer (Review). *Oncology Letters*. 2018;16(5):6215-27. DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9481>
20. Jang J-P, Baek I-C, Choi E-J, et al. Multiplex Genotyping of Cytokine Gene SNPs Using Fluorescence Bead Array. *PLoS ONE*. 2015;10(2):e0118008. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118008>
21. Guo Y, Jamison DC. The distribution of SNPs in human gene regulatory regions. *BMC Genomics*. 2005;6:140. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2164-6-140>
22. Kirchner S, Cai Z, Rauscher R, et al. Alteration of protein function by a silent polymorphism linked to tRNA abundance. *PLoS Biology*. 2017;15(5):e2000779. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2000779>
23. Lesiak A, Zakrzewski M, Przybyłowska K, et al. Atopic dermatitis patients carrying G allele in -1082 G/A IL-10 polymorphism are predisposed to higher serum concentration of IL-10. *Archives of Medical Science*. 2014;10(6):1239-43. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2014.47833>
24. Hoffmann TW, Halimi J-M, Büchler M,

et al. Impact of a Polymorphism in the IL-12p40 Gene on the Outcome of Kidney Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2009;41(2):654-6. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.12.002>

25. Shi X, Jia Y, Xie X, et al. Single-nucleotide polymorphisms of the *IL-12* gene lead to a higher cancer risk: a meta-analysis based on 22,670 subjects. *Genes and Genetic Systems*. 2017;92(4):173-87. DOI:

<https://doi.org/10.1266/ggs.16-00024>

26. Doorbar J, Egawa N, Griffin H, et al. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Reviews in Medical Virology*. 2015;25(51):2-23. DOI:

<https://doi.org/10.1002/rmv.1822>

27. Obeid DA, Almatrouk SA, Khayat HH, et al. Human papillomavirus type 16 and 18 viral loads as predictors associated with abnormal cervical cytology among women in Saudi Arabia. *Heliyon*. 2020;6(2):e03473. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03473>

28. Gupta SM, Mania-Pramanik J. Retraction Note: Molecular mechanisms in progression of HPV-associated cervical carcinogenesis. *Journal of Biomedical Science*. 2019;26:28. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0520-2>

29. Shen YY, Du H, Liu ZH, et al. The relationship between the human papillomavirus viral load and the degree of pathology in the cervical intraepithelial neoplasia. *Chinese Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2017;18(4):313-316.

30. Del Río-Ospina L, Soto-De León SC, Camargo M, et al. The DNA load of six high-risk human papillomavirus types and its association with cervical lesions. *BMC Cancer*. 2015;15:100. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1126-z>

31. Morgan EL, Macdonald A. Autocrine STAT3 activation in HPV positive cervical cancer through a virus-driven Rac1—NFκB—IL-6 signalling axis. *PLoS Pathogens*. 2019;15(6):e1007835. DOI:

<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007835>

32. Walch-Rückheim B, Pahne-Zeppenfeld J, Fischbach J, et al. STAT3/IRF1 Pathway Activation Sensitizes Cervical Cancer Cells to Chemotherapeutic Drugs. *Cancer Research*. 2016;76(13):3872-83. DOI:

<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-1306>

33. Zyuzkov GN, Udut EV, Miroshnichenko LA, et al. The specific role of JAK / STAT3-

signaling in the regulation of the functions of mesenchymal progenitor cells. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017;164(9):294-7. Russian.

34. Morgan EL, Macdonald A. Manipulation of JAK/STAT Signalling by High-Risk HPVs: Potential Therapeutic Targets for HPV-Associated Malignancies. *Viruses*. 2020;12(9):977. DOI:

<https://doi.org/10.3390/v12090977>

35. Yan R, Lin F, Hu C, et al. Association between STAT3 polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis. *Molecular Genetics and Genomics*. 2015;290:2261-70. DOI:

<https://doi.org/10.1007/s00438-015-1074-y>

36. Rojas JM, Avia M, Martín V, et al. IL-10: a multifunctional cytokine in viral infections. *Journal of Immunology Research*. 2017;2017:6104054. DOI:

<https://doi.org/10.1155/2017/6104054>

37. Wang B, Wang H, Li P, et al. Relationships of interleukin-10 with the regulatory T cell ratio and prognosis of cervical cancer patients. *Clinics*. 2018;73. DOI: <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e679>

38. Larsson L, Johansson P, Jansson A, et al. The Sp1 transcription factor binds to the G-allele of the -1087 IL-10 gene polymorphism and enhances transcriptional activation. *Genes and Immunity*. 2009;10:280-4. DOI: 1 <https://doi.org/10.1038/gene.2008.79>

39. Farzaneh F, Roberts SA, Mandal D, et al. The IL-10 -1082G polymorphism is associated with clearance of HPV infection. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2006;113(8):961-4. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.00956.x>

40. Chagas BS, de Lima RCP, Júnior SSLP, et al. Significant association between IL10-1082/-819 and TNF-308 haplotypes and the susceptibility to cervical carcinogenesis in women infected by Human papillomavirus. *Cytokine*. 2019;113:99-104. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.06.014>

41. Zeng YY, Chen XY, Tian KG, et al. The correlation of interleukin-10 gene polymorphism and HPV infection and cervical lesions in Dongguan region. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;14:636-639.

42. Datta A, Zahora FT, Aziz MA, et al. Association study of IL10 gene polymorphisms (rs1800872 and rs1800896) with cervical cancer in the Bangladeshi women. *International Immunopharmacology*. 2020;89(B):107091. DOI:

- <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107091>
43. Tugues S, Burkhard SH, Ohs I, et al. New insights into IL-12-mediated tumor suppression. *Cell Death and Differentiation*. 2015;22:237-46. DOI: <https://doi.org/10.1038/cdd.2014.134>
44. Yan J, Smyth MJ, Teng MWL. Interleukin (IL)-12 and IL-23 and Their Conflicting Roles in Cancer. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2018;10:a028530. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028530>
45. Rébé C, Ghiringhelli F. STAT3, a Master Regulator of Anti-Tumor Immune Response. *Cancers (Basel)*. 2019;11(9):1280. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers11091280>
46. Morahan G, Huang D, Ymer SI, et al. Linkage disequilibrium of a type 1 diabetes susceptibility locus with a regulatory IL12B allele. *Nature Genetics*. 2001;27:218-21. DOI: <https://doi.org/10.1038/84872>
47. Schurich A, Raine C, Morris V, et al. The role of IL-12/23 in T cell-related chronic inflammation: implications of immunodeficiency and therapeutic blockade. *Rheumatology*. 2018;57(2):246-54. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex186>
48. Han S-S, Cho E-Y, Lee TS, et al. Interleukin-12 p40 gene (IL12B) polymorphisms and the risk of cervical cancer in Korean women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2008;140(1):71-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2008.02.007>
49. Tamandani DMK, Shekari M, Suri V. Interleukin-12 Gene Polymorphism and Cervical Cancer Risk. *American Journal of Clinical Oncology*. 2009;32(5):524-8. DOI: <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e318192519a>
50. Roszak A, Mostowska A, Sowińska A, et al. Contribution of IL12A and IL12B Polymorphisms to the Risk of Cervical Cancer. *Pathology and Oncology Research*. 2012;18:997-1002. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12253-012-9532-x>
51. Ramírez-Bello J, Jiménez-Morales M. Functional implications of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in protein-coding

and non-coding RNA genes in multifactorial diseases. *Gaceta Medica de Mexico*. 2017;153:238-50.

52. Wang K, Zhou B, Zhang J, et al. Association of Signal Transducer and Activator of Transcription 3 Gene Polymorphisms with Cervical Cancer in Chinese Women. *DNA and Cell Biology*. 2011;30(11):931-6. DOI: <https://doi.org/10.1089/dna.2010.1179>

53. Gutiérrez-Hoya A, Soto-Cruz I. Role of the JAK/STAT Pathway in Cervical Cancer: Its Relationship with HPV E6/E7 Oncoproteins. *Cells*. 2020;9(10):2297. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9102297>

Статья поступила в редакцию 23 января 2021 г.
Поступила после доработки 28 февраля 2021 г.
Принята к печати 10 марта 2021 г.

Received 23 January 2021

Revised 28 February 2021

Accepted 10 March 2021

Информация об авторе

Аббас Хади Хаммади АлБосале, аспирант по научной специальности 03.02.07 – Генетика, ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация; лектор кафедры медицинской лабораторной техники, Аль-Дур технический институт, Северный технический университет, Мосул, Республика Ирак, E-mail: abbashammadi4@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1520-8245>.

Information about the author

Abbas H.H. AlBosale, Post-graduate Student in scientific specialty 03.02.07 – Genetics, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia; Lecturer at the Department of Medical Laboratory Technology, Al-Dur Technical Institute, Northern Technical University, Mosul, Iraq, E-mail: abbashammadi4@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1520-8245>.