



Оригинальная статья

Ассоциация генетических вариантов *rs1800629 TNFα* и *rs3775291 TLR3* с развитием рака шейки матки и прогнозом выживаемости

Рогалев А.В.^{1,2} • Семикоз Н.Г.^{1,2} • Кишеня М.С.¹ • Пищулина С.В.¹

Актуальность. В мире рак шейки матки (РШМ) занимает 4-е место в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди женщин. По данным на 2022 г. в Российской Федерации стандартизованные показатели заболеваемости и смертности составляют 13,8 и 4,67 случая на 100 тыс. женского населения соответственно, что ниже, чем в странах Восточной Европы (15,7 и 6,3), но выше, чем в странах Северной (8,2 и 2,2) и Западной Европы (6,6 и 2,1). В канцерогенезе РШМ ключевая роль принадлежит вирусу папилломы человека (ВПЧ). Механизмы канцерогенеза обусловлены генетическими различиями иммунорегуляторных факторов, участвующих в индукции пролиферации, инвазии и метастазирования опухолевых клеток с ослаблением иммунного контроля. Среди потенциальных иммуногенетических факторов риска развития РШМ выделяют варианты *rs1800629* гена *TNFα* и *rs3775291* гена *TLR3*, степень связи которых с РШМ отличается в зависимости от популяции и этнической группы.

Цель – определить ассоциацию генетических вариантов *-308A TNFα (rs1800629)* и *1234C/T TLR3 (rs3775291)* с развитием РШМ у пациенток Донбасского региона Российской Федерации и установить взаимосвязь данных генетических вариантов с выживаемостью.

Материал и методы. В период с февраля 2021 по декабрь 2024 г. в исследование были последовательно включены 320 пациенток (основная группа, медиана возраста – 55 [47; 64] лет) с диагнозом РШМ I–II стадии (TNM), которым ранее (с января 2005 по январь 2021 г.) в специализированном онкологическом центре проведена радикальная гистерэктомия по Вертгейму

с последующей лучевой терапией, а также 200 условно здоровых женщин (медиана возраста – 55 [44,75; 63] лет), сопоставимых по возрасту ($p = 0,101$), индексу массы тела ($p = 0,513$) и статусу курения ($p = 0,586$). В обеих группах проводили диагностику ВПЧ-инфицирования шейки матки с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Генетические варианты *TNFα rs1800629* и *TLR3 rs3775291* определяли методом ПЦР с помощью тест-систем SNP-экспресс, *TNFα (-308G/A)* и *TLR3 (Leu412Phe)* (НПФ «Литех», Россия).

Результаты. Частота инфицирования ВПЧ в группе больных РШМ превышала аналогичный показатель в контрольной группе в 6,4 раза (74,1% против 11,5%, $p < 0,001$). Установлена связь РШМ с полиморфизмом *TNFα rs1800629* в кодоминантной ($\chi^2 = 8,33$; $p = 0,016$), мультипликативной ($\chi^2 = 9,12$; $p = 0,003$) и доминантной ($\chi^2 = 7,17$; $p = 0,008$) моделях; а также с полиморфизмом *TLR3 rs3775291* – в кодоминантной ($\chi^2 = 7,47$; $p = 0,025$), мультипликативной ($\chi^2 = 6,61$; $p = 0,011$) и доминантной ($\chi^2 = 7,17$; $p = 0,008$) моделях. Повышенному риску РШМ были подвержены пациентки с генотипами AA (отношение шансов (ОШ) 2,39, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,951–5,994) и GA (ОШ 1,46, 95% ДИ 0,978–2,181), A-аллелью (ОШ 1,66, 95% ДИ 1,192–2,311) и комбинацией генотипов GA + AA (ОШ 1,69, 95% ДИ 1,149–2,481) *TNFα rs1800629*. Среди пациенток с полиморфизмом *TLR3 rs3775291* повышенный риск РШМ определен у носителей генотипов CT (ОШ 1,42, 95% ДИ 0,995–2,031) и TT (ОШ 1,53, 95% ДИ 0,796–2,932), T-аллели (ОШ 1,43, 95% ДИ 1,088–1,878), комбинации CT + TT (ОШ 1,63, 95% ДИ 1,138–2,321). При комбинации генотипов GA + AA в сравнении с носителями GG-генотипа

TNFα rs1800629 при РШМ и ВПЧ-положительном статусе отмечено снижение общей выживаемости (ОВ) ($p < 0,001$) и безрецидивной выживаемости (БРВ) ($p = 0,002$). Пятилетние ОВ и БРВ пациенток с GG-генотипом *TNFα rs1800629* составили 96,13 и 93,55%, а с генотипами GA + AA – 84,15 и 79,27% соответственно. Носительство генотипов CT + TT в сравнении с CC *TLR3 rs3775291* сопровождалось худшими показателями ОВ ($p = 0,039$) и БРВ ($p = 0,045$). Пятилетние ОВ и БРВ пациенток с РШМ и ВПЧ-положительным статусом с CC-генотипом *TLR3 rs3775291* составили 93,94 и 91,92%, а с генотипами CT + TT – 90,58 и 86,23% соответственно.

Заключение. Установлена ассоциация генетических вариантов *-308G/A TNFα (rs1800629)* и *1234C/T TLR3 (rs3775291)* с развитием РШМ и прогнозом выживаемости у пациенток Донбасского региона Российской Федерации. Негативное влияние аллелей риска A *TNFα rs1800629* и T *TLR3 rs3775291* чаще определялось у пациенток с РШМ, инфицированных ВПЧ, и было связано с худшими ОВ и БРВ.

Ключевые слова: рак шейки матки, вирус папилломы человека, генетический полиморфизм, *rs1800629*, *rs3775291*

Для цитирования: Рогалев АВ, Семикоз НГ, Кишеня МС, Пищулина СВ. Ассоциация генетических вариантов *rs1800629 TNFα* и *rs3775291 TLR3* с развитием рака шейки матки и прогнозом выживаемости. Альманах клинической медицины. 2025;53(2). doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-009

Поступила 02.02.2025; доработана 15.04.2025; принята к публикации 21.04.2025; опубликована онлайн 06.05.2025



Рак шейки матки (РШМ) – одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований у женщин. В мире РШМ занимает 4-е место в структуре как онкологической заболеваемости, так и смертности после рака молочной железы, легких и колоректального рака. По данным GLOBOCAN, в 2022 г. зарегистрирован 661 021 новый случай РШМ и 348 189 смертей от этого заболевания. Наиболее высокие показатели заболеваемости и смертности отмечены в странах Африканского континента, расположенных к югу от Сахары, Южной Америки и Юго-Восточной Азии, самые низкие – в Северной Америке, Австралии и Западной Азии [1].

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения Российской Федерации в 2022 г. РШМ был на 5-й позиции, уступая раку молочной железы, кожи (кроме меланомы), тела матки и ободочной кишки. В структуре женской смертности от онкологических заболеваний доля РШМ наименьшая – ниже, чем новообразований молочной железы, ободочной кишки, поджелудочной железы, желудка, трахеи, бронхов, легкого, прямой кишки, яичника, тела матки, лимфатической и кроветворной тканей. Абсолютное число впервые выявленных случаев РШМ в 2022 г. было 15 954, стандартизованный показатель заболеваемости – 13,8 случая на 100 тыс. женского населения без статистически значимой динамики за последние 10 лет [2]. Абсолютное число умерших от РШМ в 2022 г. составило 5828, стандартизованный показатель смертности – 4,67 случая на 100 тыс. женского населения со статистически значимой динамикой: снижение на 12,97% за 10 лет. Стандартизованные показатели заболеваемости и смертности от РШМ в Российской Федерации ниже, чем в странах Восточной Европы (15,7 и 6,3 на 100 тыс. женского населения соответственно), но выше, чем в странах Северной (8,2 и 2,2) и Западной Европы (6,6 и 2,1) [1].

Если судить по грубым показателям заболеваемости и смертности, ситуация в Донецкой Народной Республике в отношении РШМ в целом аналогична таковой в Российской Федерации. В 2019 г. грубый показатель заболеваемости РШМ в Донецкой Народной Республике составил 22,3 на 100 тыс. женского населения (22,25 на 100 тыс. в Российской Федерации), смертности – 8,8 случая на 100 тыс. женского населения (8,67 на 100 тыс. в Российской Федерации). В 2022 г. в Донецкой Народной Республике наблюдалось снижение заболеваемости РШМ до 17,2 на 100 тыс. женского населения, а смертности – до 7,0 на 100 тыс. женского

Роголев Артем

Валериевич – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры онкологии и радиологии имени академика Г.В. Бондаря¹; хирург-онколог онкохирургического отделения № 3²; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7781-6833>. E-mail: dr.onc.art@mail.ru

Семикоз Наталия Григорьевна –

д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры онкологии и радиологии имени академика Г.В. Бондаря¹; зав. отделом радиологии²; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9229-732X>. E-mail: semikoz@interdon.net

Кишени Мария Сергеевна –

канд. мед. наук, ст. науч. сотр., начальник отдела молекулярно-генетических исследований Центральной научно-исследовательской лаборатории¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7987-4091> ✉ 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16, Российская Федерация. E-mail: maria.kishenya@gmail.com

Пищулина Светлана Владимировна –

канд. мед. наук, ст. науч. сотр., доцент кафедры патологической физиологии им. профессора Н.Н. Транквиляти¹. E-mail: svetlana-pishulina@mail.ru

населения, что могло быть обусловлено высоким уровнем миграции^{1,2}.

Результаты и эффективность лечения РШМ зависят от клинической стадии заболевания. Применение радикальных методов лечения РШМ на ранних стадиях сопровождается показателями 5-летней общей выживаемости (ОВ) на уровне 92%, но на ранней стадии диагностируется только 13% новых случаев заболевания. При местнораспространенных и метастатических поражениях 5-летняя ОВ составляет 58 и 17% соответственно. При рецидивировании РШМ продолжительность жизни не превышает 13–17 месяцев [3].

Наиболее значимыми факторами, повышающими вероятность развития РШМ, считают раннее начало половой жизни, большое количество половых партнеров, более чем 5-летний прием пероральных контрацептивов, курение, избыточную массу тела, низкий социальный статус, а также инфекции, передаваемые половым путем, среди которых первостепенная роль отводится вирусу папилломы человека (ВПЧ) [4, 5].

Внедрение ВПЧ в базальные клетки слизистой оболочки шейки матки и клетки зоны трансформации признано ключевым звеном канцерогенеза [6]. Персистенция ВПЧ в эпителии слизистой оболочки шейки матки сопровождается хроническим воспалением, развитием дисплазии и РШМ вследствие нарушения клеточного цикла и нестабильности генома, индуцированной белками ВПЧ Е5, Е6 и Е7. Онкопротеины ВПЧ нарушают функции опухолевых супрессоров с последующей инициацией, трансформацией и прогрессированием канцерогенеза шейки матки. Развитие РШМ на фоне ВПЧ обусловлено генетическими особенностями цитокинов, участвующих в регуляции иммунного ответа при контакте с ВПЧ. Роль цитокинов в иммунной защите обусловлена их влиянием на репликацию вируса, изменением поляризации иммунокомпетентных клеток и индукцией воспалительной реакции [7].

Среди потенциальных провоспалительных цитокинов, способствующих развитию и прогрессированию РШМ, выделяют фактор некроза опухоли альфа (англ. tumor necrosis factor α , TNF α), который влияет на пролиферацию, инвазию, опухолевый ангиогенез и метастазирование опухолевых клеток. Ген TNF α расположен на 6-й хромосоме (6p21.33), содержит 4 экзона и 3 интрона, связан с областью главного комплекса гистосовместимости [8]. Наиболее часто изучаемый генетический вариант TNF α -308G/A (*rs1800629*) расположен в промоторной области, регулирует транскрипцию, экспрессию гена и ассоциирован с РШМ [9].

¹ ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава России; 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16, Российская Федерация

² Республиканский онкологический центр имени профессора Г.В. Бондаря Минздрава Донецкой Народной Республики; 283092, г. Донецк, ул. Полоцкая, 2а, Российская Федерация



Носительство аллели -308A *TNFα* сопряжено с более высоким уровнем *TNFα* по сравнению с наличием аллели -308G [10]. При изучении генетического варианта -308A *TNFα* (*rs1800629*) в когорте китайских больных РШМ в сравнении со здоровыми женщинами установлена ассоциация с риском развития РШМ [11]. Вместе с тем многочисленные исследования связи между генетическим вариантом *TNFα* -308G/A (*rs1800629*) и развитием РШМ показали отличия в отдельных популяционных группах [12–14]. Уровень продукции *TNFα* зависит от генетического варианта и влияет на течение и исход заболевания [12]. Так, у тунисских пациентов носительство минорной аллели А в доминантной модели ассоциировано со сниженным риском РШМ [13]. В популяции женщин северо-востока Бразилии связи *TNFα* -308G/A (*rs1800629*) с РШМ выявлено не было [14].

Среди иммуногенетических факторов, которые оказывают влияние на восприимчивость к инфекциям репродуктивного тракта, прогрессирование хронического воспаления и развитие РШМ, выделяют толл-подобные рецепторы (англ. Toll-like receptors, TLRs) [15, 16]. TLRs расположены на плазмолемме или на внутриклеточных мембранах, распознают патогенные микроорганизмы и эндогенные молекулы, которые появляются при разрушении тканей, играя ключевую роль в иммунных реакциях, в том числе в противовирусных, опухолевых и аутоиммунных процессах с участием цитокинов [17]. Уникальной способностью защиты клеток от вирусов обладает TLR3, который выступает в роли клеточного сенсора за счет распознавания dsRNA (двухцепочечной РНК) с образованием сигнального комплекса dsRNA/TLR3 [18, 19]. Инфицирование ВПЧ эпителия шейки матки приводит к модуляции сигнализации TLR3, при этом ВПЧ ингибирует активность компонентов TLR, участвующих в активации синтеза интерферона I типа (α и β) [20–23]. Патогенетические механизмы, посредством которых TLR3 может либо участвовать в элиминации ВПЧ путем связывания с его нуклеиновыми кислотами, либо способствовать канцерогенезу шейки матки, тесно сопряжены с полиморфизмами гена *TLR3*, ответственного за синтез данного трансмембранного белка и эффективность иммунного ответа. При РШМ и ВПЧ-позитивном статусе отмечено увеличение экспрессии матричной РНК (мРНК) гена *TLR3* в эпителиальном окружении микросреды опухоли РШМ [24]. Генетические варианты *TLR3* могут изменять баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, влияя на распространение инфекции, прогрессирование хронического воспаления

и злокачественного опухолеобразования [21]. Ген *TLR3* расположен на 4-й хромосоме 4q35.1 и имеет 5 экзонов. Генетический вариант 1234C/T *TLR3* (*rs3775291*) представляет собой замену цитозина на тимин с изменением кодона аминокислот *Leu412Phe*, что приводит к снижению активности рецептора и устранению каскада иммунного взаимодействия [14]. Данные ряда исследований свидетельствуют о неоднозначных результатах [11, 15, 16] или недостаточной информации [25] в определении генетических вариантов, которые имеют значение для выявления предрасположенности и оценки прогноза развития РШМ. В России и странах Восточной Европы исследования, направленные на выяснение роли генетических вариантов *TNFα* -308G/A (*rs1800629*) и 1234C/T *TLR3* (*rs3775291*) в предрасположенности к развитию РШМ, не проводились, что указывает на актуальность изучения данных генетических полиморфизмов в популяции россиян.

Цель работы – определить ассоциацию генетических вариантов -308A *TNFα* (*rs1800629*) и 1234C/T *TLR3* (*rs3775291*) с развитием РШМ у пациенток Донбасского региона Российской Федерации и установить взаимосвязь данных генетических вариантов с выживаемостью.

Материал и методы

В период с февраля 2021 по декабрь 2024 г. в исследование были последовательно включены 320 пациенток (основная группа) с диагнозом РШМ I–II стадии по классификации TNM (англ. tumor, nodus и metastasis – опухоль, узел, метастаз), которым с января 2005 по январь 2021 г. в Республиканском онкологическом центре им. профессора Г.В. Бондаря Минздрава Донецкой Народной Республики (РОЦ) проводили радикальную гистерэктомию по Вертгейму с последующей лучевой терапией. В контрольную группу включены 200 женщин без РШМ и других онкологических заболеваний, которые в период с февраля 2021 по декабрь 2024 г. обратились в РОЦ для медицинского профилактического осмотра.

Для проведения молекулярно-генетических исследований у пациенток основной и контрольной групп во время визитов в РОЦ (февраль 2021 – декабрь 2024 г.) образцы венозной крови собирали в пробирки с K₂ЭДТА (этилендиаминтетрауксусной кислоты двукальевая соль) и хранили при температуре -80 °С до проведения экстракции ДНК.

Критериями включения в основную группу были следующие: согласие на участие в исследовании; морфологическая верификация РШМ; I–II стадия РШМ (T1bN0M0, T2aN0M0, T2bN0M0); общее состояние по шкале Карновского не ниже 70%



или шкале ECOG-WHO (англ. Eastern Cooperative Oncology Group / World Health Organization – Восточная объединенная онкологическая группа / Всемирная организация здравоохранения) 0–2 балла. Критерии исключения: выявленная ВИЧ-инфекция или вирусный гепатит (В, С); перенесенный инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в течение 6 месяцев перед включением в исследование; атриовентрикулярная блокада 2-й степени, декомпенсированная сердечная недостаточность; беременность, лактация; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; аутоиммунные заболевания; наличие злокачественных опухолей иного генеза; острые инфекционные заболевания и гнойно-воспалительные процессы; зависимость от алкоголя, наркотических и психоактивных веществ; отказ от участия в исследовании.

Послеоперационная сочетанная лучевая терапия включала дистанционную лучевую терапию на ложе первичной опухоли и регионарные лимфатические узлы (разовая очаговая доза – 2 Гр, суммарная очаговая доза – 40–45 Гр) и внутривенную гамма-терапию на брахитерапевтических аппаратах (облучали культю влагалища разовой очаговой дозой 5 Гр 2 раза в неделю до суммарной очаговой дозы 20–25 Гр). Послеоперационную (адъювантную) полихимиотерапию назначали при прогрессировании заболевания и проводили по схеме: паклитаксел 175 мг/м² внутривенно в 1-й день + цисплатин 75 мг/м² внутривенно в 1-й день каждые 3 недели.

Пациенткам выполняли электрокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, для уточнения степени распространенности опухолевого процесса – магнитно-резонансную, компьютерную томографию органов малого таза, общеклинические анализы крови и мочи, биохимические анализы крови. В обеих группах учитывали демографические, антропометрические данные, историю курения, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Диагностику ВПЧ-инфицирования шейки матки проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), по результатам которой определяли ВПЧ-позитивный или ВПЧ-негативный статус.

Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 4/5-1 от 04.02.2021).

Исследование генетических вариантов *-308G/A TNFα (rs1800629)* и *1234C/T TLR3 (rs3775291)* выполняли методом ПЦР. Выделение геномной ДНК из венозной крови проводили с использованием реактивов «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ «Литех», Россия). ПЦР осуществляли на амплификаторе IQ5 (Bio-Rad, США) с помощью реагентов SNP-экспресс, *TNFα (-308G/A)* и *TLR3 (Leu412Phe)* (НПФ «Литех», Россия).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли в программе Statistica 8.0 (StatSoft, США). Генотипы и их комбинации были проанализированы с помощью критерия χ^2 Пирсона и отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Для определения связи генетических маркеров с безрецидивной выживаемостью (БРВ) и ОВ использовали метод Каплана – Мейера. Сравнительный анализ выживаемости проводили при помощи лог-рангового теста. Различия при значениях $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты

Медиана возраста пациенток в основной группе (случаи) составила 55 [47; 64] лет, в группе контроля – 55 [44,75; 63] лет ($p = 0,101$). Группы не различались также по ИМТ ($p = 0,513$) и статусу курения ($p = 0,586$). Частота инфицирования ВПЧ у пациенток с РШМ была значительно выше, чем в контрольной группе (74,1% в сравнении с 11,5%, $p < 0,001$) (табл. 1).

Частоты генотипов *TNFα -308G/A (rs1800629)* и *1234C/T TLR3 (rs3775291)* проверены на равновесие Харди – Вайнберга в популяции случаев

Таблица 1. Факторы, связанные с риском развития рака шейки матки, в группах исследования

Характеристика	Частота, абс. (%)		p (χ²)
	пациенты с РШМ (n = 320)	контрольная группа (n = 200)	
Курение:			
да	42 (13,1)	23 (11,5)	0,586
нет	278 (86,9)	177 (88,5)	
ИМТ:			
< 25	179 (55,9)	106 (53,0)	0,513
≥ 25	141 (44,1)	94 (47,0)	
ВПЧ:			
есть	237 (74,1)	23 (11,5)	< 0,001
нет	83 (25,9)	177 (88,5)	

ВПЧ – вирус папилломы человека, ИМТ – индекс массы тела (кг/м²), РШМ – рак шейки матки



и контроля: $\chi^2 = 3,162$ ($p = 0,215$) и $\chi^2 = 0,692$ ($p = 0,739$); $\chi^2 = 2,58$ ($p = 0,287$) и $\chi^2 = 0,159$ ($p = 0,965$).

Для оценки ассоциации генетических вариантов *rs1800629 TNFα* и *rs3775291 TLR3* с РШМ использовали кодоминантную, мультипликативную, доминантную и рецессивную модели наследования (табл. 2).

Анализ исследуемого распределения частот генотипов и аллелей *rs1800629* гена *TNFα* между контролем и группой пациенток с РШМ показал

наличие значимых различий в кодоминантной ($\chi^2 = 8,33$; $p = 0,016$), мультипликативной ($\chi^2 = 9,12$; $p = 0,003$) и доминантной ($\chi^2 = 7,17$; $p = 0,008$) моделях, указывая на связь с развитием РШМ. В кодоминантной модели (GG/GA/AA) носительство генотипов GA и AA увеличивало шансы развития РШМ в 1,5 раза (ОШ 1,46, 95% ДИ 0,978–2,181) и в 2,4 раза (ОШ 2,387, 95% ДИ 0,951–5,994) соответственно. В мультипликативной модели (G/A) аллель A увеличивала шансы развития РШМ

Таблица 2. Распределение генотипов и аллелей *rs1800629* гена *TNFα* и *rs3775291* гена *TLR3* и их ассоциация с раком шейки матки

Модель наследования	Частота, абс. (%)		χ^2	p	ОШ [95% ДИ]
	пациенты с РШМ	контрольная группа			
rs1800629 гена <i>TNFα</i>					
Кодоминантная					
GG	197 (61,56)	146 (73,0)	8,33	0,016	0,592 [0,403–0,871]
GA	101 (31,56)	48 (24,0)			1,46 [0,978–2,181]
AA	22 (6,88)	6 (3,0)			2,387 [0,951–5,994]
Мультипликативная					
G	495 (77,3)	340 (85,0)	9,12	0,003	0,602 [0,433–0,839]
A	145 (22,7)	60 (15,0)			1,66 [1,192–2,311]
Доминантная					
GG	197 (61,6)	146 (73,0)	7,17	0,008	0,592 [0,403–0,857]
GA + AA	123 (38,4)	54 (27,0)			1,688 [1,149–2,481]
Рецессивная					
GG + GA	298 (93,1)	194 (97,0)	3,63	0,058	0,419 [0,167–0,959]
AA	22 (6,9)	6 (3,0)			2,387 [0,951–5,994]
rs3775291 гена <i>TLR3</i>					
Кодоминантная					
CC	128 (40,0)	104 (52,0)	7,47	0,025	0,615 [0,431–0,879]
CT	159 (49,7)	82 (41,0)			1,421 [0,995–2,031]
TT	33 (10,3)	14 (7,0)			1,528 [0,796–2,932]
Мультипликативная					
C	415 (64,8)	290 (72,5)	6,61	0,011	0,70 [0,533–0,919]
T	225 (35,2)	110 (27,5)			1,43 [1,088–1,878]
Доминантная					
CC	128 (40,0)	104 (52,0)	7,17	0,008	0,615 [0,431–0,891]
CT + TT	192 (60,0)	96 (48,0)			1,625 [1,138–2,321]
Рецессивная					
CC + CT	287 (89,7)	186 (93,0)	1,643	0,176	0,655 [0,341–1,154]
TT	33 (10,3)	14 (7,0)			1,528 [0,796–2,932]

χ^2 – критерий Пирсона, ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, РШМ – рак шейки матки



в 1,66 раза (ОШ 1,66, 95% ДИ 1,192–2,311). В доминантной модели ($GG / GA + AA$) суммарное сочетание генотипов $GA + AA$ увеличивало шансы развития РШМ в 1,69 раза (ОШ 1,69, 95% ДИ 1,149–2,481). Для исследованных моделей $TNFA$ $rs1800629$ закономерным был факт носительства аллели A в качестве фактора предрасположенности к РШМ.

Сравнение частот генотипов и аллелей $TLR3$ $rs3775291$ позволило установить связь с РШМ по наличию значимых различий в кодоминантной ($\chi^2 = 7,47$; $p = 0,025$), мультипликативной ($\chi^2 = 6,61$; $p = 0,011$) и доминантной ($\chi^2 = 7,17$; $p = 0,008$) моделях. В кодоминантной модели ($CC/CT/TT$) генотипы CT и TT увеличивали шансы развития РШМ в 1,4 раза (ОШ 1,421, 95% ДИ 0,995–2,031) и в 1,53 раза (ОШ 1,528, 95% ДИ 0,796–2,932) соответственно. В мультипликативной модели (CT) шансы развития РШМ увеличивались в 1,43 раза (ОШ 1,43, 95% ДИ 1,088–1,878) за счет носительства T -аллели. Доминантная модель ($CC / CT + TT$) установила увеличение шансов развития РШМ в 1,63 раза (ОШ 1,625, 95% ДИ 1,138–2,321). Наличие минорной аллели T гена $TLR3$ $rs3775291$ было фактором риска РШМ.

При изучении ассоциации генетических вариантов $TNFA$ $rs1800629$ и $TLR3$ $rs3775291$ с факторами возраста, курения, ИМТ и инфицирования ВПЧ установлено наличие связи с табакокурением ($p < 0,001$ для обоих полиморфизмов)

и инфицированием ВПЧ ($p = 0,039$ и $p = 0,007$ соответственно) (табл. 3).

Сравнительный анализ ОВ показал статистически значимую наилучшую выживаемость у носителей генотипа GG в сравнении с генотипами $GA + AA$ ($p = 0,0003$), медиана ОВ не была достигнута в обеих выборках пациенток с носительством генетических вариантов $TNFA$ $rs1800629$. Пятилетняя ОВ пациенток с GG -генотипом составила 96,13%, а с генотипами $GA + AA$ – 84,15%. Влияние минорного AA и гетерозиготного GA генотипов при РШМ и ВПЧ-положительном статусе на снижение ОВ позволило установить негативное значение минорной аллели A как фактора риска развития РШМ и сокращения времени жизни при РШМ (рис. 1).

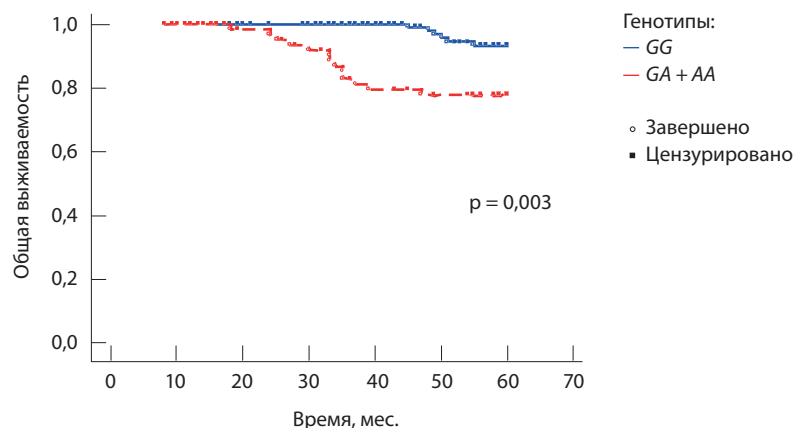
При сравнении показателей БРВ пациенток с генотипами GG и $GA + AA$ генетических вариантов $TNFA$ $rs1800629$ при РШМ и ВПЧ-положительном статусе определена лучшая выживаемость у носителей генотипа GG в сравнении с генотипами $GA + AA$ ($p = 0,002$). Пятилетняя БРВ пациенток с генотипом GG составила 93,55%, с генотипами $GA + AA$ – 79,27%, медиана выживаемости не была достигнута (рис. 2).

Исследование ОВ и БРВ пациенток с РШМ и ВПЧ-положительным статусом в зависимости от носительства генетических вариантов $TLR3$ $rs3775291$ представлено на рис. 3 и 4. Сравнение пациенток с носительством генотипов CC и $CT + TT$ показало худшую выживаемость при наличии

Таблица 3. Ассоциации между генотипами $TNFA$ $rs1800629$ и $TLR3$ $rs3775291$ и факторами, связанными с риском развития рака шейки матки

Характеристика	Частота, абс. (%)							
	<i>rs1800629</i> гена <i>TNFA</i>			p (χ²)	<i>rs3775291</i> гена <i>TLR3</i>			p (χ²)
	<i>GG</i> (n = 197)	<i>GA</i> (n = 101)	<i>AA</i> (n = 22)		<i>CC</i> (n = 128)	<i>CT</i> (n = 159)	<i>TT</i> (n = 33)	
Возраст:								
≤ 55 лет	96 (48,7)	53 (52,5)	12 (54,5)	0,762	65 (50,8)	78 (49,1)	18 (54,5)	0,84
> 55 лет	101 (51,3)	48 (47,5)	10 (45,5)		63 (49,2)	81 (50,9)	15 (45,5)	
Курение:								
да	17 (8,6)	14 (13,9)	11 (50,0)	< 0,001	11 (8,6)	14 (8,8)	17 (51,5)	< 0,001
нет	180 (91,4)	87 (86,1)	11 (50,0)		117 (91,4)	145 (91,2)	16 (48,5)	
ИМТ:								
< 25	113 (57,4)	47 (46,5)	10 (45,5)	0,157	75 (58,6)	88 (55,3)	16 (48,5)	0,568
≥ 25	84 (42,6)	54 (53,5)	12 (54,5)		53 (41,4)	71 (44,7)	17 (51,5)	
ВПЧ:								
есть	155 (78,7)	69 (68,3)	13 (59,1)	0,039	99 (77,3)	121 (76,1)	17 (51,5)	0,007
нет	42 (21,3)	32 (31,7)	9 (40,9)		29 (22,7)	38 (23,9)	16 (48,5)	

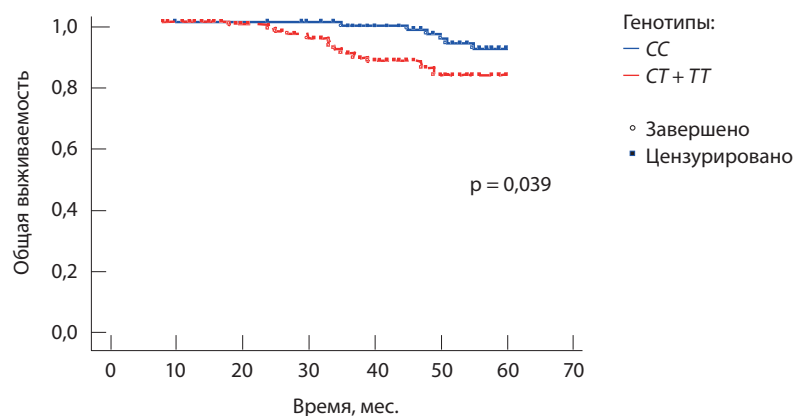
χ^2 – критерий Пирсона, ВПЧ – вирус папилломы человека, ИМТ – индекс массы тела (кг/м²)



Генотипы	Количество наблюдений, абс.						
GG							
Завершено	0	0	0	0	0	4	2
Цензурировано	0	0	9	4	30	27	79
GA + AA							
Завершено	0	0	1	4	7	1	0
Цензурировано	0	3	15	6	4	4	37

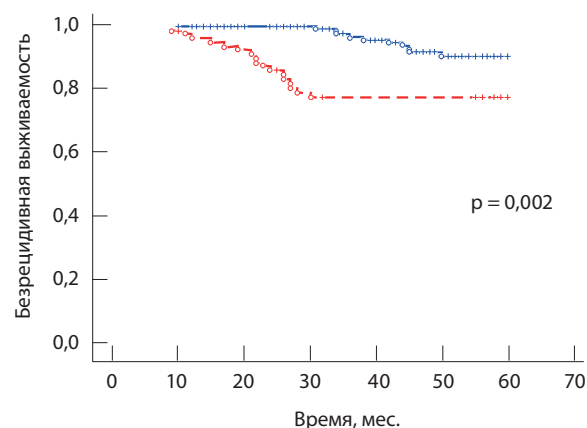
Рис. 1. Связь генотипов *TNFα rs1800629* с общей выживаемостью у больных раком шейки матки с ВПЧ-положительным статусом

генотипов *CT + TT* со статистической значимостью ($p = 0,039$), медиана ОВ не была достигнута. Пятилетняя ОВ пациенток с *CC*-генотипом составила 93,94%, а с генотипами *CT + TT* – 90,58%



Генотипы	Количество наблюдений, абс.						
CC							
Завершено	0	0	0	0	1	3	2
Цензурировано	0	1	0	3	9	13	67
CT + TT							
Завершено	0	0	1	4	6	2	0
Цензурировано	0	2	26	8	27	20	42

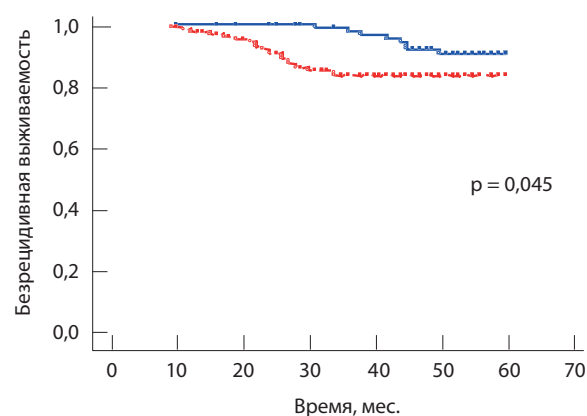
Рис. 3. Связь генотипов *TLR3 rs3775291* с общей выживаемостью у больных раком шейки матки с ВПЧ-положительным статусом



Генотипы	Количество наблюдений, абс.						
GG							
Завершено	0	0	0	0	5	5	0
Цензурировано	0	2	22	10	18	30	63
GA + AA							
Завершено	0	2	5	11	0	0	0
Цензурировано	0	1	3	3	1	0	56

Рис. 2. Связь генотипов *TNFα rs1800629* с безрецидивной выживаемостью у больных раком шейки матки с ВПЧ-положительным статусом

(см. рис. 3). Анализ БРВ пациенток с РШМ и инфицированием ВПЧ показал худшую выживаемость при наличии генотипов *CT + TT* по сравнению с генотипом *CC* ($p = 0,045$) (см. рис. 4). Медиана



Генотипы	Количество наблюдений, абс.						
CC							
Завершено	0	0	0	0	3	5	0
Цензурировано	0	1	2	6	3	15	64
CT + TT							
Завершено	0	1	5	11	2	0	0
Цензурировано	0	3	19	7	16	16	58

Рис. 4. Связь генотипов *TLR3 rs3775291* с безрецидивной выживаемостью у больных раком шейки матки с ВПЧ-положительным статусом



5-летней БРВ не была достигнута, для носителей генотипа *CC* выживаемость составила 91,92%, генотипов *CT + TT* – 86,23%.

Обсуждение

Проведенное исследование в популяции россиянок, проживающих в Донбасском регионе, показало, что генетические варианты *-308G/A TNFα (rs1800629)* и *1234C/T TLR3 (rs3775291)* отличались в группах больных РШМ и условно здоровых женщин. Установлена ассоциация генетических вариантов *-308G/A TNFα (rs1800629)* и *1234C/T TLR3 (rs3775291)* с развитием и прогрессированием РШМ.

Для *-308G/A TNFα (rs1800629)* статистически значимая связь с РШМ определена в кодоминантной, мультипликативной и доминантной моделях. В нашей работе показано, что носительство генотипов *GA* и *AA* в кодоминантной модели увеличивало шансы развития РШМ в 1,5 и 2,4 раза соответственно. В мультипликативной модели аллель *A* увеличивала шансы РШМ в 1,66 раза. В доминантной модели комбинация генотипов *GA + AA* увеличивала шансы развития РШМ в 1,69 раза. Носительство минорной аллели *A* было фактором риска предрасположенности к РШМ в исследованных моделях, что свидетельствовало об участии аллели риска *A* в механизмах канцерогенеза РШМ.

Наличие генетического варианта *-308A TNFα (rs1800629)* сопряжено с более высоким уровнем экспрессии гена *TNFα* и прогрессированием РШМ [10]. Ранее для генетического варианта *TNFα rs1800629* было доказано увеличение уровня транскрипции мРНК в 6–9 раз при наличии минорной аллели *A*, что влияло на восприимчивость к РШМ [26]. Можно предположить, что минорные генотип *AA* и аллель *A* изменяют экспрессию *TNFα* и способствуют формированию среды, благоприятствующей персистенции ВПЧ и злокачественной трансформации.

Опубликованные к настоящему времени данные о роли генетических вариантов *-308G/A TNFα (rs1800629)* в развитии и прогрессировании РШМ противоречивы. В метаанализе, объединившем 29 исследований с включением 8850 пациенток с РШМ и 9286 женщин группы контроля, показано, что генетический вариант *TNFα rs1800629* повышал риск РШМ в аллельной модели наследования (*A* против *G*: ОШ 1,277, 95% ДИ 1,104–1,477, $p = 0,001$) у американок и китайок, но не имел значимых различий с контрольной группой у иранских женщин [27].

Результаты исследования женщин этнической группы Хань в провинции Шаньдун (452 пациентки с РШМ и 494 здоровые женщины) выявили значимые различия частот аллелей *TNFα*

rs1800629. Частота аллели *A* оказалась значительно выше в группе пациенток с РШМ (29,9%), чем в контрольной группе (14,2%; ОШ 2,58, 95% ДИ 1,87–3,56, $p < 0,01$), подтверждая связь генетического варианта *-308G/A TNFα (rs1800629)* с риском развития РШМ, а аллель *A* была аллелью риска [9].

В работе китайских исследователей с включением 522 пациенток с РШМ и 550 условно здоровых женщин доказана роль *AA*-генотипа *TNFα rs1800629* в увеличении восприимчивости к РШМ за счет изменения иммунного ответа. Частота аллели *-308A* гена *TNFα* была значимо выше у пациенток с РШМ ($p < 0,05$) [7].

В исследовании типа «случай – контроль» с участием 509 женщин с РШМ из северного региона Португалии помимо определения связи *AA*-генотипа *TNFα rs1800629* с увеличением риска РШМ установлено, что у пациенток с генотипами *GA + AA* наблюдалась более высокая степень злокачественности опухоли [28]. Частота генотипов *GA + AA* у пациенток с III и IV стадиями, низкой дифференцировкой опухолевых клеток и метастазами в лимфатические узлы составила 28,1, 29,0 и 29,8% соответственно, что существенно выше, чем при I и II стадиях, умеренной / высокой дифференцировкой и при отсутствии метастазов в лимфатические узлы ($p < 0,05$).

L.Li и соавт. не выявили значимых различий в частоте генотипов *GG*, *GA*, *AA* и аллелей между группой больных РШМ и контрольной группой ($p > 0,05$). Генотип *AA* увеличивал риск развития РШМ в 1,46 раза (ОШ 1,46, 95% ДИ 0,32–6,67) [11].

В наше исследование были включены женщины с медианным возрастом 55 лет, при этом больные РШМ и условно здоровые участницы были сопоставимы по ИМТ и статусу курения. Однако частота инфицирования ВПЧ у пациенток с РШМ была значительно выше, чем в контрольной группе (74,1% против 11,5%, $p < 0,001$), что подтверждает роль ВПЧ как фактора, повышающего риск развития РШМ. В целом РШМ считается многофакторным заболеванием с достаточно длительным периодом предракового повреждения слизистой оболочки шейки матки. Несмотря на доступность визуализации при профосмотрах, сохраняются высокие показатели заболеваемости РШМ. Для стадии *IA* 5-летняя выживаемость составляет 97%, а для стадии *IVB* – 9,3% [29].

При сравнении частот генотипов и аллелей *1234C/T TLR3 (rs3775291)* в нашем исследовании установлена связь с РШМ в кодоминантной, мультипликативной и доминантной моделях. В кодоминантной модели носительство генотипов *CT* и *TT* увеличивало шансы развития РШМ в 1,4 и 1,53



раза соответственно. В мультипликативной модели шансы развития РШМ за счет наличия *T*-аллели увеличивались в 1,43 раза. Доминантная модель установила увеличение шансов развития РШМ в 1,63 раза. Носительство минорной аллели *T* *TLR3* *rs3775291* было фактором риска РШМ.

Данные литературы о роли генетических вариантов *1234C/T* *TLR3* (*rs3775291*) в развитии и прогрессировании РШМ ограничены. В многочисленных исследованиях доказано, что инфицирование ВПЧ повышает вероятность развития РШМ [6]. Распространение или элиминация ВПЧ тесно связаны с иммунореактивностью и генетическими полиморфизмами, ответственными за синтез регуляторных белков, участвующих в реализации иммунореактивного и опухоль-ассоциированного ответа [30]. Инфекция ВПЧ не является достаточным фактором, чтобы вызвать развитие РШМ, но при измененной экспрессии цитокинов, нарушениях иммунного гомеостаза может повлиять на развитие рака у пациентов. Генетический вариант *TNFα* *rs1800629*, изменяя экспрессию и уровень цитокина *TNFα*, влияет на ВПЧ-индуцированную иммунореактивность с последующим развитием РШМ [31]. Установлено, что в популяции индийских женщин ассоциация *TNFα* *rs1800629* с инфицированием ВПЧ была подтверждена 3-кратным увеличением частоты аллели *A* в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$) [32].

В нашей работе подтверждено, что инфицирование ВПЧ – один из значимых факторов, повышающих вероятность развития РШМ. Количество пациенток с РШМ, инфицированных ВПЧ, в 6,4 раза превышало численность женщин контрольной группы с ВПЧ-положительным статусом ($p < 0,001$). Установлена зависимость распределения пациенток с ВПЧ-положительным статусом и табакокурением от генотипов *TNFα* *rs1800629* ($p = 0,039$; $p < 0,001$), а также от генотипов *TLR3* *rs3775291* ($p = 0,007$; $p < 0,001$) соответственно.

TLRs имеют большое значение в онкогенезе РШМ, выступая в качестве связующего звена врожденного и приобретенного клеточного иммунитета и регулируя воспалительный ответ при активной секреции провоспалительных цитокинов *TNFα*, интерлейкинов 12 и 6 [11], что доказано исследованиями ассоциации генетических вариантов *TLRs* с риском развития злокачественных новообразований различной локализации (рак молочной железы, рак предстательной железы, РШМ и др.) [13, 20]. Повышенные уровни мРНК *TLR3* указывали на участие *TLR3* в канцерогенезе шейки матки [33]. В исследовании генетических вариантов *TLR3* (*1377C/T*) у 200 пациенток с РШМ и 200 женщин

контрольной группы из Северной Индии не определена корреляция генотипов *CT + TT* гена *TLR3* с восприимчивостью к РШМ ($p = 0,061$; ОШ 1,46, 95% ДИ 0,98–2,16) [21]. Кроме того, генетические варианты *TLR3* не имели существенного влияния в модуляции риска табакокурения у пациенток с РШМ. Исследование экспрессии гена *TLR3* выявило повышение уровня мРНК в эпителии пациенток с РШМ, что могло вызвать прогрессирование заболевания [22]. Вместе с тем по результатам генотипирования вариантов *TLR3* (*1377C/T*) в популяции тунисских женщин установлена связь генотипа *C/C* *TLR3* (*1377C/T*) с предрасположенностью к РШМ (ОШ 1,71, ДИ 1,08–2,70) [34].

TLRs, представляющие врожденную иммунную систему, – важные компоненты защиты от патогенных микроорганизмов и эндогенных структур клеточного повреждения. *TLR3*, как и *TLR7*, *TLR9*, обеспечивают противовирусную защиту в иммунных и эпителиальных клетках. *TLR3* также экспрессируется в раковых клетках и был предложен в качестве маркера прогрессирования опухолей. Активация *TLR3* может вызывать апоптоз в опухолевых клетках либо путем усиления иммунного ответа в микроокружении опухоли, либо путем прямого действия на раковые клетки, что широко используется при противораковой терапии [20]. Существует необходимость разработки стратегий вакцинации, которые включают лиганды *TLR* для стимуляции иммунных ответов, что делало бы раковые клетки специфическими мишенями для уничтожения, опосредованного иммунной системой. В эксперименте *in vitro* в клетках рака легких, молочной железы и толстой кишки моделировали апоптотические реакции в условиях активации *TLR3* полирибоинозин-полирибозитидиловой кислотой (Poly I:C), которая является агонистом *TLR3* или аналогом вирусной двухцепочечной РНК (dsRNA) [35]. Применение данного перспективного метода лечения возможно после анализа генетических вариантов *TLR3*, для выяснения механизмов, участвующих в реализации проапоптотического пути и опухолевой регрессии.

Исследование значения генетических вариантов *-308G/A* *TNFα* (*rs1800629*) и *1234C/T* *TLR3* (*rs3775291*) для РШМ с ВПЧ-положительным статусом и влияния на показатели выживаемости было проведено впервые. Наилучшая ОВ отмечена у носителей генотипа *GG* в сравнении с генотипами *GA + AA* ($p = 0,0003$) *TNFα* *rs1800629*. Носительство *AA*- и *GA*-генотипов у пациенток с более низкими значениями ОВ свидетельствовало о негативной роли минорной аллели *A* как фактора риска развития РШМ и сокращения времени жизни при



РШМ. При сравнении показателей БРВ лучшая выживаемость отмечена у носителей генотипа *GG* в сравнении с генотипами *GA + AA* ($p = 0,002$). При носительстве генотипов *CT + TT TLR3 rs3775291* по сравнению с *CC*-генотипом у пациенток с РШМ и ВПЧ-позитивным статусом была показана худшая ОВ ($p = 0,039$). БРВ была снижена у лиц с генотипами *CT + TT* по сравнению с генотипом *CC* ($p = 0,045$). Носительство минорной аллели *T* являлось фактором риска развития РШМ, сопровождалось уменьшением времени жизни и безрецидивного периода заболевания. Сравнение наших результатов с другими исследованиями было затруднено, поскольку в литературе не обсуждаются данные ассоциации генетических вариантов *TNFα rs1800629* и *TLR3 rs3775291* с параметрами, связанными с риском развития РШМ, а также с ОВ и БРВ.

Заключение

Проведенное исследование среди населения Донбасского региона Российской Федерации

может предоставить более полную информацию о роли иммуногенетических факторов врожденного и адаптивного иммунитета в этиопатогенезе РШМ. Нами установлена ассоциация генетических вариантов *-308G/A TNFα (rs1800629)* и *1234C/T TLR3 (rs3775291)* с развитием РШМ и прогнозом выживаемости. Факторами риска оказались минорные генотипы и аллели *AA, A TNFα rs1800629* и *TT, T TLR3 rs3775291*. Показана ассоциация генетических вариантов *TNFα rs1800629* и *TLR3 rs3775291* с риском развития РШМ при инфицировании ВПЧ. Снижение ОВ и БРВ при РШМ и инфицировании ВПЧ установлено при генетических вариантах *GA + AA TNFα rs1800629* и *CT + TT TLR3 rs3775291*. Данные полиморфизмы могут иметь ключевое значение при разработке программы генетического скрининга для иммунотерапии РШМ, а также могут быть использованы в качестве молекулярных маркеров для определения стратегии прогнозирования риска РШМ и инфицирования ВПЧ. ©

¹ Показатели здоровья населения и деятельности учреждений здравоохранения Донецкой Народной Республики за 2019–2020 гг. (статистические материалы). Донецк: Республиканский центр организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики; 2021. 170 с.

² Показатели здоровья населения и деятельности учреждений здравоохранения Донецкой Народной Республики за 2022–2023 гг. (статистические материалы). Донецк: Республиканский центр организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики; 2024. 180 с.

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

А.В. Рогалев – анализ литературы, формирование групп пациентов, сбор клинического материала, анализ полученных данных, написание текста; Н.Г. Семикоз – разработка дизайна клинической части исследования,

редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; М.С. Кишеня – анализ литературы, проведение молекулярно-генетических исследований методом полимеразной цепной реакции, анализ полученных результатов, статистическая обработка данных; С.В. Пищулина – проведение молекулярно-генетических исследований методом полимеразной цепной реакции, анализ полученных результатов. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229–263. doi: 10.3322/caac.21834.
2. Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО, Лисичникова ИВ, ред. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2023. 275 с.
3. Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO, Lisichnikova IV, editors. [Malignant tumors in Russia in 2022 (morbidity and mortality)]. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2023. 275 p. Russian.
4. Bhat D. The 'Why and how' of cervical cancers and genital HPV infection. *Cytojournal*. 2022;19:22. doi: 10.25259/CMAS_03_03_2021.
5. Ojha PS, Maste MM, Tubachi S, Patil VS. Human papillomavirus and cervical cancer: An insight highlighting pathogenesis and targeting strategies. *Virusdisease*. 2022;33(2):132–154. doi: 10.1007/s13337-022-00768-w.
6. Ye J, Zheng L, He Y, Qi X. Human papillomavirus associated cervical lesion: Pathogenesis and therapeutic interventions. *MedComm* (2020). 2023;4(5):e368. doi: 10.1002/mco2.368.



7. Du GH, Wang JK, Richards JR, Wang JJ. Genetic polymorphisms in tumor necrosis factor alpha and interleukin-10 are associated with an increased risk of cervical cancer. *Int Immunopharmacol*. 2019;66:154–161. doi: 10.1016/j.intimp.2018.11.015.
8. Aslebahar F, Neamatzadeh H, Meibodi B, Karimi-Zarchi M, Tabatabaei RS, Noori-Shadkam M, Mazaheri M, Dehghani-Mohammadabadi R. Association of tumor necrosis factor- α -308G>A and -238G>A polymorphisms with recurrent pregnancy loss risk: A meta-analysis. *Int J Fertil Steril*. 2019;12(4):284–292. doi: 10.22074/ijfs.2019.5454.
9. Li X, Yin G, Li J, Wu A, Yuan Z, Liang J, Sun Q. The Correlation between TNF- α promoter gene polymorphism and genetic susceptibility to cervical cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2018;17:1533033818782793. doi: 10.1177/1533033818782793.
10. Kroeger KM, Carville KS, Abraham LJ. The -308 tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism effects transcription. *Mol Immunol*. 1997;34(5):391–399. doi: 10.1016/s0161-5890(97)00052-7.
11. Li L, Liu J, Liu C, Lu X. The correlation between TNF- α -308 gene polymorphism and susceptibility to cervical cancer. *Oncol Lett*. 2018;15(5):7163–7167. doi: 10.3892/ol.2018.8246.
12. Govan VA, Constant D, Hoffman M, Williamson AL. The allelic distribution of -308 tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism in South African women with cervical cancer and control women. *BMC Cancer*. 2006;6:24. doi: 10.1186/1471-2407-6-24.
13. Zidi S, Stayoussef M, Zouidi F, Benali S, Gazouani E, Mezlini A, Yacoubi-Loueslati B. Tumor necrosis factor alpha (-238 / -308) and TNFR11-VNTR (-322) polymorphisms as genetic biomarkers of susceptibility to develop cervical cancer among Tunisians. *Pathol Oncol Res*. 2015;21(2):339–345. doi: 10.1007/s12253-014-9826-2.
14. Da Silva AP, Santos EUD, Costa TML, de Souza ASR, de Souza PRE, de Mascena Diniz M. IL-10 and TNF- α genes polymorphisms and the development of cervical lesions and cervical adenocarcinoma: A case-control study. *Conjecturas*. 2022;22(1):1275–1286. doi: 10.53660/CONJ-582-211.
15. Chen Y, Lin J, Zhao Y, Ma X, Yi H. Toll-like receptor 3 (TLR3) regulation mechanisms and roles in antiviral innate immune responses. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2021;22(8):609–632. doi: 10.1631/jzus.B2000808.
16. Goto Y, Arigami T, Kitago M, Nguyen SL, Narita N, Ferrone S, Morton DL, Irie RF, Hoon DS. Activation of Toll-like receptors 2, 3, and 4 on human melanoma cells induces inflammatory factors. *Mol Cancer Ther*. 2008;7(11):3642–3653. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-08-0582.
17. Patra MC, Shah M, Choi S. Toll-like receptor-induced cytokines as immunotherapeutic targets in cancers and autoimmune diseases. *Semin Cancer Biol*. 2020;64:61–82. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.05.002.
18. Silva MJA, Silva CS, da Silva Vieira MC, Dos Santos PAS, Frota CC, Lima KVB, Lima LNC. The Relationship between TLR3 rs3775291 polymorphism and infectious diseases: A meta-analysis of case-control studies. *Genes (Basel)*. 2023;14(7):1311. doi: 10.3390/genes14071311.
19. El-Zayat SR, Sibaii H, Mannaa FA. Toll-like receptors activation, signaling, and targeting: An overview. *Bull Natl Res Cent*. 2019;43:187. doi: 10.1186/s42269-019-0227-2.
20. Wang BG, Yi DH, Liu YF. TLR3 gene polymorphisms in cancer: A systematic review and meta-analysis. *Chin J Cancer*. 2015;34(6):272–284. doi: 10.1186/s40880-015-0020-z.
21. Pandey S, Mittal B, Srivastava M, Singh S, Srivastava K, Lal P, Mittal RD. Evaluation of Toll-like receptors 3 (c.1377C/T) and 9 (G2848A) gene polymorphisms in cervical cancer susceptibility. *Mol Biol Rep*. 2011;38(7):4715–4721. doi: 10.1007/s11033-010-0607-z.
22. Rai RC. Host inflammatory responses to intracellular invaders: Review study. *Life Sci*. 2020;240:117084. doi: 10.1016/j.lfs.2019.117084.
23. Hsieh ML, Nishizaki D, Adashek JJ, Kato S, Kurzrock R. Toll-like receptor 3: A double-edged sword. *Biomark Res*. 2025;13(1):32. doi: 10.1186/s40364-025-00739-5.
24. Ryzek N, Łyś A, Makalowska I. The Functional meaning of 5'UTR in protein-coding genes. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2976. doi: 10.3390/ijms24032976.
25. Zidi S, Sghaier I, Gazouani E, Mezlini A, Yacoubi-Loueslati B. Evaluation of Toll-like receptors 2/3/4/9 gene polymorphisms in cervical cancer evolution. *Pathol Oncol Res*. 2016;22(2):323–330. doi: 10.1007/s12253-015-0009-6.
26. Tavares MC, de Lima Júnior SF, Coelho AV, Marques TR, de Araújo DH, Heráclio Sde A, Amorim MM, de Souza PR, Crovella S. Tumor necrosis factor (TNF) alpha and interleukin (IL) 18 genes polymorphisms are correlated with susceptibility to HPV infection in patients with and without cervical intraepithelial lesion. *Ann Hum Biol*. 2016;43(3):261–268. doi: 10.3109/03014460.2014.1001436.
27. Marzbanrad Z, Karimi-Zarchi M, Noei-Teymoordash S, Motamedinasab M, Azizi S, Noori-Ardebili S, Barahman M, Yeganegi M, Masoudi A, Alijanpour K, Aghasipour M, Aghili K, Neamatzadeh H. A Comprehensive integration of data regarding the correlation of TNF- α rs1800629 polymorphism with susceptibility to cervical cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2024;25(4):1155–1167. doi: 10.31557/APJCP.2024.25.4.1155.
28. Sousa H, Oliveira S, Santos AM, Catarino R, Moutinho J, Medeiros R. Tumor necrosis factor alpha 308 G/A is a risk marker for the progression from high-grade lesions to invasive cervical cancer. *Tumour Biol*. 2014;35(3):2561–2564. doi: 10.1007/s13277-013-1337-3.
29. Weyl A, Illac C, Lusque A, Leray H, Vaysse C, Martinez A, Chantalat E, Motton S. Prognostic value of lymphovascular space invasion in early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(10):1493–1499. doi: 10.1136/ijgc-2020-001274.
30. Parsaeian SF, Asadian F, Karimi-Zarchi M, Setayesh S, Javaheri A, Tabatabaie RS, Dastgheib SA, Golestanpour H, Neamatzadeh H. A Meta-analysis for association of XRCC3 rs861539, MTHFR rs1801133, IL-6 rs1800795, IL-12B rs3212227, TNF- α rs1800629, and TLR9 rs352140 polymorphisms with susceptibility to cervical carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2021;22(11):3419–3431. doi: 10.31557/APJCP.2021.22.11.3419.
31. Liu L, Yang X, Chen X, Kan T, Shen Y, Chen Z, Hu Z. Association between TNF- α polymorphisms and cervical cancer risk: A meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2012;39(3):2683–2688. doi: 10.1007/s11033-011-1022-9.
32. Sharma V, Sonkar SC, Singhal P, Kumar A, Singh RK, Ramachandran VG, Hariprasad R, Saluja D, Bharadwaj M. Functional impact of allelic variations/haplotypes of TNF- α on reproductive tract infections in Indian women. *Sci Rep*. 2021;11(1):627. doi: 10.1038/s41598-020-79963-y.
33. DeCarlo CA, Rosa B, Jackson R, Niccoli S, Escott NG, Zehbe I. Toll-like receptor transcriptome in the HPV-positive cervical cancer microenvironment. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:785825. doi: 10.1155/2012/785825.
34. Zidi S, Verdi H, Yilmaz-Yalcin Y, Yazici AC, Gazouani E, Mezlini A, Atac FB, Yacoubi-Loueslati B. Involvement of Toll-like receptors in cervical cancer susceptibility among Tunisian women. *Bull Cancer*. 2014;101(10):E31-5. doi: 10.1684/bdc.2014.2037.
35. Muresan XM, Bouchal J, Culig Z, Souček K. Toll-like receptor 3 in solid cancer and therapy resistance. *Cancers (Basel)*. 2020;12(11):3227. doi: 10.3390/cancers12113227.



The association of the *TNFA* gene *rs1800629* and *TLR3* gene *rs3775291* polymorphisms with cervical cancer risk and its survival outcomes

A.V. Rogalev^{1,2} • N.G. Semikoz^{1,2} • M.S. Kishenya¹ • S.V. Pishchulina¹

Background: Cervical cancer (CC) ranks fourth in the cancer morbidity and mortality in women. In 2022, in the Russian Federation the standardized incidence and mortality rates are 13.8 and 4.67 cases per 100000 of the female population, respectively, which are lower than in the Eastern Europe (15.7 and 6.3), but higher than in the Northern (8.2 и 2.2) and Western Europe (6.6 и 2.1). The human papillomavirus (HPV) plays a key role in the CC carcinogenesis. The mechanisms of carcinogenesis are related to genetic variations in immunoregulatory factors involved in the induction of proliferation, invasion and metastasis of tumor cells with weakening of the immune control. Among the potential immunogenetic risk factors for the CC development, genetic variants of the *TNFA* gene *rs1800629* and the *TLR3* gene *rs3775291* have been highlighted, whose associations with CC may be different in various populations and ethnic groups.

Aim: To identify the association the -308A *TNFA* (*rs1800629*) and 1234C/*TLR3* (*rs3775291*) genetic polymorphisms with CC development in the patients of the Donbass region of the Russian Federation and to establish the link between these genetic variants and survival.

Methods: From February 2021 to December 2024, 320 female patients (the main study group, median age 55 [47; 64] years) with CC stage I to II (TNM) were consecutively recruited to the study. From January 2005 to January 2021, all of them had undergone a radical hysterectomy (Wertheim procedure) in a specialized oncology center, followed by radiation therapy. The control group included 200 healthy women comparable by age (median age 55 [44.75; 63] years, $p = 0.101$), body mass index ($p = 0.513$) and smoking status ($p = 0.586$). In both groups, cervical HPV was diagnosed with polymerase chain reaction (PCR). The genetic variants of *TNFA* *rs1800629* and *TLR3* *rs3775291* were determined by the SNP-express PCR test systems, *TNFA* (-308G/A) and *TLR3* (*Leu412Phe*) (Litech, Russia).

Results: The incidence of HPV infection in the study group was more than 6.4-fold higher than in the control group (74.1% versus 11.5%, $p < 0.001$). There was an association between CC and the *TNFA* *rs1800629* polymorphism in the co-dominant ($\chi^2 = 8.33$; $p = 0.016$), multiplicative ($\chi^2 = 9.12$; $p = 0.003$), and dominant ($\chi^2 = 7.17$; $p = 0.008$) models; and also with

TLR3 *rs3775291* polymorphism in the co-dominant ($\chi^2 = 7.47$; $p = 0.025$), multiplicative ($\chi^2 = 6.61$; $p = 0.011$), and dominant ($\chi^2 = 7.17$; $p = 0.008$) models. The patients with the *TNFA* *rs1800629* AA (odds ratio [OR] 2.39, 95% confidence interval [CI] 0.951–5.994) and GA genotypes (OR 1.46, 95% CI 0.978–2.181), A allele (OR 1.66, 95% CI 1.192–2.311), and the combination of GA + AA genotypes (OR 1.69, 95% CI 1.149–2.481) were at increased risk of CC. In the patients with *TLR3* *rs3775291* polymorphism, an increased risk of CC was found in the CT (OR 1.42, 95% CI 0.995–2.031) and TT (OR 1.53, 95% CI 0.796–2.932) genotype carriers, in those with the T allele (OR 1.43, 95% CI 1.088–1.878) and the combination of CT + TT (OR 1.63, 95% CI 1.138–2.321). The CC HPV-positive patients with the combination of *TNFA* *rs1800629* GA + AA genotypes, compared to the carriers of the GG genotype, had a decreased overall survival (OS) ($p < 0.001$) and relapse-free survival (RFS) ($p = 0.002$). The 5-year OS and RFS of the patients with the *TNFA* *rs1800629* GG genotype were 96.13 and 93.55%, and of those with the GA + AA genotypes, 84.15 and 79.27%, respectively. The *TLR3* *rs3775291* CT + TT carriers, compared to CC, had poorer OS ($p = 0.039$) and RFS ($p = 0.045$). The 5-year OS and RFS in the HPV-positive CC patients with the *TLR3* *rs3775291* CC genotype were 93.94 and 91.92%, and in those with CT + TT genotypes, 90.58 and 86.23%, respectively.

Conclusion: The study has shown an association of the genetic variants -308A *TNFA* (*rs1800629*) and 1234C/T (*rs3775291*) with the development of CC and its survival outcomes in the patients of the Donbass region of the Russian Federation. The negative effect of the risk alleles A *TNFA* *rs1800629* and T *TLR3* *rs3775291* was more common for the CC patients infected with HPV and was associated with worse OS and RFS.

Key words: cervical cancer, human papilloma virus, genetic polymorphism, *rs1800629*, *rs3775291*

For citation: Rogalev AV, Semikoz NG, Kishenya MS, Pishchulina SV. The association of the *TNFA* gene *rs1800629* and *TLR3* gene *rs3775291* polymorphisms with cervical cancer risk and its survival outcomes. Almanac of Clinical Medicine. 2025;53(2). doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-009.

Received 2 February 2025; revised 15 April 2025; accepted 21 April 2025; published online 6 May 2025

Artem V. Rogalev – MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology and Radiology named after Academician G.V. Bondar¹; Surgeon-oncologist, Oncosurgical Department No. 3²; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7781-6833>. E-mail: dr.onc.art@mail.ru

Nataliya G. Semikoz – MD, PhD, Professor, Department of Oncology and Radiology named after Academician G.V. Bondar¹; Head of Department of Radiology²; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9229-732X>. E-mail: semikoz@interdon.net

Maria S. Kishenya – MD, PhD, Senior Research Fellow, Head of Department of Molecular Genetic Testing, Central Scientific Research Laboratory¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7987-4091> ✉ Pr. Il'icha 16, Donetsk, 283003, Russian Federation. E-mail: maria.kishenya@gmail.com

Svetlana V. Pishchulina – MD, PhD, Senior Research Fellow, Associate Professor, Department of Pathophysiology named after Professor N.N. Trankvilitati¹. E-mail: svetlana-pishulina@mail.ru

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contribution

A.V. Rogalev, literature analysis, patient selection, database management, data analysis, text writing; N.G. Semikoz, the study concept and design of the clinical part of the study, text editing, approval of the final version of the manuscript; M.S. Kishenya, literature analysis, molecular genetic studies, data analysis, statistical analysis; S.V. Pishchulina, molecular genetic studies, data analysis. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹M. Gorky Donetsk State Medical University; pr. Il'icha 16, Donetsk, 283003, Russian Federation

²Republican Oncological Center named after professor G.V. Bondar; ul. Polotskaya 2a, Donetsk, 283092, Russian Federation