

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616-006.04 (61)

**ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ  
К РАКУ ШЕЙКИ МАТКИ**

**Ормонова Ж.А.**

*Медицинская клиника Жамал, Ош, e-mail: cliniczhamal@mail.ru*

Рак шейки матки (РШМ) является третьим наиболее распространенным злокачественным новообразованием у женщин во всем мире, и персистирующая инфекция онкогенными вирусами папилломы человека (ВПЧ) признана основным фактором риска. Это заболевание представляет собой значительное бремя для здоровья женщин, особенно тех, кто живет в развивающихся странах. Хотя инфекция вируса папилломы человека (ВПЧ) была однозначно вовлечена в этиопатогенез рака, она сама по себе недостаточно способствует злокачественной трансформации клеток шейки матки. Большинство ВПЧ-инфекций регрессируют спонтанно, и только небольшая часть женщин имеет стойкие инфекции, которые в конечном итоге приводят к злокачественным новообразованиям. Это говорит о том, что взаимодействия между инфекцией ВПЧ и другими кофакторами, безусловно, существуют в процессе канцерогенеза шейки матки, которые синергически способствуют дифференциальной восприимчивости человека к злокачественным новообразованиям. Несомненно, генетические факторы хозяина представляют собой основной элемент, участвующий в таком синергическом взаимодействии, и накопленные данные свидетельствуют о том, что полиморфизмы в генах, связанных с апоптозом, играют важную роль в генетической восприимчивости к РШМ. В данном обзоре приведены наиболее современные аспекты генетической предрасположенности к РШМ.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, вирус папилломы человека, факторы риска, полиморфизм, гены, генетическая предрасположенность

**GENETIC PREDISPOSITION TO CERVICAL CANCER**

**Ormonova Zh.A.**

*Zhamal Medical Clinic, Osh, e-mail: cliniczhamal@mail.ru*

Cervical cancer (CC) is the third most common malignant neoplasm in women worldwide, and persistent infection with oncogenic human papillomavirus (HPV) is recognized as the main risk factor. This disease poses a significant health burden for women, especially those living in developing countries. Although human papillomavirus (HPV) infection has been unequivocally involved in the etiopathogenesis of cancer, it alone does not sufficiently contribute to the malignant transformation of cervical cells. Most HPV infections regress spontaneously, and only a small proportion of women have persistent infections that eventually lead to malignant neoplasms. This suggests that interactions between HPV infection and other cofactors certainly exist in the process of cervical carcinogenesis, which synergistically contribute to a person's differential susceptibility to malignant neoplasms. Undoubtedly, host genetic factors are the main element involved in such a synergistic interaction, and the accumulated data indicate that polymorphisms in genes associated with apoptosis play an important role in genetic susceptibility to CC. This review presents the most up-to-date aspects of genetic predisposition to CC.

**Keywords:** cervical cancer, human papillomavirus, risk factors, polymorphism, genes, genetic predisposition

Ежегодно в мире регистрируется более 600 тыс. новых случаев РШМ, при котором около половины больных погибают в течение одного года [1, 2]. Злокачественные новообразования шейки матки более характерны для развивающихся и неразвитых стран мира, чем для развитых государств [2]. Это обусловлено высокой распространенностью папилломавирусной инфекции и отсутствием скрининга в развивающихся государствах. Также высокая частота ВПЧ инфекции вызвана отсутствием программ вакцинации [3, 4]. Большинство инфекций, связанных с ВПЧ, подверженных высокому риску, являются преходящими, и лишь небольшая часть из них развивается в РШМ [5]. Также установлено, что большинство ВПЧ-инфекций регрессируют спонтанно, и только небольшая часть женщин имеет стойкие инфекции, которые в конечном итоге приводят к злокачественным новооб-

разованиям. Это говорит о том, что взаимодействия между инфекцией ВПЧ и другими кофакторами, безусловно, существуют в процессе канцерогенеза шейки матки, которые синергически способствуют дифференциальной восприимчивости человека к злокачественным новообразованиям [6]. Несомненно, генетические факторы хозяина представляют собой основной элемент, участвующий в таком синергическом взаимодействии, и накопленные данные свидетельствуют о том, что полиморфизмы в генах, связанных с апоптозом, играют важную роль в генетической восприимчивости к РШМ [7, 8]. Исследования семейной агрегации и оценки наследуемости предполагают значительный наследственный генетический компонент [9]. Будущие исследования, интегрирующие хозяина и вирусные, генетические и эпигенетические вариации, могут дополнительно прояснить сложные

взаимодействия хозяина и вируса. Карцинома шейки матки имеет наследуемый генетический компонент, но генетическая основа РШМ до сих пор недостаточно изучена.

Цель исследования – изучить по данным современных литературных источников генетическую предрасположенность женщин к раку шейки матки.

#### Материалы и методы исследования

Методы исследования включали поиск литературных источников с использованием ключевых слов – рак шейки матки, генетическая предрасположенность, эпигенетика, эпидемиология, гены, полиморфизм. Поиск охватывал период с 2010 по 2021 г. с анализом базы данных Медлайн, Пабмед, Кайхрейновской библиотеки. Используются основные результаты обзоров и эпидемиологических исследований методом «случай-контроль».

#### Результаты исследования и их обсуждение

Рак шейки матки является третьим или четвертым распространенным типом рака среди женщин во всем мире. Заражение вирусом папилломы человека высокого риска необходимо в большинстве случаев, но недостаточно для развития инвазивного РШМ.

Chen D. и др. (2013) провели общегеномное ассоциативное исследование 731 422 однонуклеотидных полиморфизмов или single nucleotide polymorphism (SNP) в 1075 случаях РШМ и 4014 контрольных субъектах и воспроизвели его в 1140 случаях и 1058 контрольных субъектах. Связь между SNP и РШМ оценивали с помощью относительных рисков (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ) с безусловной логистической регрессией. Все статистические тесты были двусторонними. Было обнаружено, что три независимых локуса главного комплекса гистосовместимости или the main histocompatibility complex (МНС) в области 6p21.3 были связаны с РШМ: первая находится рядом с МНС класса I полипептид-связанные последовательности гена (rs2516448; ОР = 1,42, 95% ДИ = 1.31 до 1,54; P =  $1.6 \times 10^{-18}$ ); второй – между HLA-DRB1 и с HLA-генотипом DQA1 (rs9272143; ОР = 0,67, 95% ДИ = 0,62 до 0,72; P =  $9,3 \times 10^{-24}$ ); и третья – В и HLA-DPB2 (rs3117027; ОР=1,25; 95% ДИ = 1,15 до 1,35; P =  $4,9 \times 10^{-8}$ ). Авторы также подтвердили ранее сообщенные ассоциации В\*0702 и DRB1\*1501-DQB1\*0602 с восприимчивостью и DRB1\*1301-DQA1\*0103-DQB1\*0603 с защитой от РШМ. Три новых локуса статистически независимы от этих специфических аллелей/гаплотипов чело-

веческого лейкоцитарного антигена. MICA кодирует мембраносвязанный белок, который действует как лиганд для NKG2D для активации противоопухолевых эффектов. Аллель риска rs2516448 находится в идеальном неравновесии сцепления с мутацией сдвига рамки A5.1, что приводит к усеченному белку. Функциональный анализ показывает, что женщины, несущие эту мутацию, имеют более низкие уровни мембраносвязанного протина [10].

Исследования генов-кандидатов и их геномных ассоциаций сообщают о связях между участком человеческого лейкоцитарного антигена или Human leukocyte antigens (HLA) и РШМ. Эти результаты представляют новые доказательства генетической восприимчивости к РШМ, в частности генов PAX8, CLPTM1L и HLA, предполагая нарушение апоптотических и иммунных функциональных путей. Несмотря на прогнозируемую генетическую наследуемость в диапазоне других гинекологических раковых заболеваний, до сих пор было идентифицировано лишь несколько локусов геномной восприимчивости. Поэтому Dhanya Ramachandran и Thilo Dörk (2021) основывались на том, что различные исследования методом случай-контроль обнаружили подтверждающие ассоциации для нескольких независимых вариантов риска в локусе 6p21.3 (HLA). Они рассмотрели варианты восприимчивости к РШМ, возникающие в результате общегеномных ассоциативных исследований и мета-анализа в больших когортах, и предложили 2q14 (PAX8), 17q12 (GSDMB) и 5p15.33 (CLPTM1L) как последовательно реплицируемые локусы восприимчивости к РШМ, не связанные с HLA. Авторы также обсудили имеющиеся доказательства для этих локусов, пробелы в знаниях, будущие перспективы и потенциальное влияние этих результатов на стратегии точной медицины для борьбы с раком шейки матки [11].

В продолжение данной дискуссии Dhanya Ramachandran с соавт. (2021) изучили связь геномных вариантов PAX8 и PBX2 при РШМ. Они исследовали два основных сигнала в этих локусах в независимой серии методом «случай-контроль», состоящей из 2578 случаев с дисплазией или РШМ и 1483 здоровых женщин. Они обнаружили значительные ассоциации для обоих вариантов, rs10175462 на PAX8 и rs2856437 на PBX2, с общим заболеванием шейки матки (rs10175462: относительный риск (ОР) = 0,82, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,74–0,91; P =  $2,4 \times 10^{-4}$ ; rs2856437: ОР = 1,52, 95% ДИ 1,14–2,02, P = 0,004). Оба варианта показали наличие

ассоциации с инвазивным плоскоклеточным раком шейки матки (rs10175462: OR = 0,80, 95% ДИ 0,68–0,94; P = 0,006; rs2856437: OR = 1,56, 95% ДИ 1,03–2,36, P = 0,036) и тяжелой дисплазией (rs10175462: OR = 0,79, 95% ДИ 0,70–0,90 P =  $1.9 \times 10^{-4}$ ; rs2856437: OR = 1,58, 95% ДИ 1,15–2,17, P = 0,005). Комбинированный анализ высокодифференцированной дисплазии и инвазивного РШМ также показал значимые ассоциации для обоих вариантов (rs10175462: OR 0,81, 95% ДИ 0,73–0,91, P =  $2,4 \times 10^{-4}$ ; rs2856437: OR = 1,57, 95% ДИ 1,18–2,10, P = 0,002). Для rs2856437 не было обнаружено ассоциации с низкодифференцированной дисплазией, в то время как rs10175462 показал слабые доказательства ассоциации (P = 0,05). Анализ РНК в образцах шейки матки показал, что транскрипты PAX8 были повышены при ВПЧ-положительных поражениях (P = 0,008), но это не наблюдалось в присутствии защитного минорного аллеля rs10175462. Генотип rs10175462 также коррелировал со сниженными уровнями lncRNA PAX8-AS1. Взятые вместе, эти результаты расширяют доказательства связи между вариантами геномного риска в области HLA (PBX2) с заболеванием шейки матки и поддерживают PAX8 в качестве первого последовательного локуса восприимчивости к РШМ, не связанного с HLA [12].

Патогенез РШМ зависит от взаимодействия между онкогенными свойствами ВПЧ и факторами хозяина. Генетические факторы, связанные с хозяином, включая наличие локусов восприимчивости к опухоли шейки матки, имеют существенное значение. Доклинические и общегеномные ассоциативные исследования (GWAS) сообщили об ассоциациях генетических вариаций в нескольких локусах восприимчивости к развитию РШМ. Однако многие из этих сообщений противоречивы [13, 14].

Sarah J. Bowden с коллегами (2021) провели исследование GWAS в когорте неродственных европейских людей, используя данные британского Биобанка, популяционной когорты, включающей 273 377 женщин в возрасте 40–69 лет за период с 13 марта 2006 г. по 1 октября 2010 г. Они использовали аддитивную одномерную модель логистической регрессии для анализа генетических вариантов, связанных с инвазивным РШМ или цервикальными интраэпителиальными неоплазиями, cervical intraepithelial neoplasia третьей степени (CIN3). Был проведен поиск репликации ассоциаций-кандидатов в FinnGen (Генетическая база Финляндии), большом независимом наборе данных из 128 123 человек. Авторы также использовали менделевский рандомизационный под-

ход с двумя выборками для изучения роли факторов риска в генетическом риске РШМ. Были включены 4769 CIN3 и инвазивные образцы случаев РШМ и 145 545 контрольных образцов в GWAS. Из 9 600 464 проанализированных и вмененных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) шесть независимых вариантов были связаны с CIN3 и инвазивным РШМ. Сюда вошли локусы rs10175462 (PAX8) и rs27069, сигналы на rs9272050, rs55986091 и rs9266183. Три SNP были реплицированы в независимом финском наборе данных 1648 инвазивных случаев рака шейки матки: PAX8 (rs10175462; p = 0,015), CLPTM1L (rs27069; p =  $2,54 \times 10^{-7}$ ) и HLA-DQA1 (rs9272050; p =  $7,90 \times 10^{-8}$ ). Менделевская рандомизация также подтвердила дополнительную роль курения (OR 2,46, 95% ДИ 1,64–3,69), старший возраст при первой беременности (OR = 0,80, ДИ 0,68–0,95) и количество сексуальных партнеров (OR = 1,95, 1,44–2,63) в риске развития РШМ [15].

Недавние общегеномные ассоциативные исследования (GWASs) у субъектов европейского происхождения выявили ассоциации между риском РШМ и тремя независимыми локусами, а также множественными классическими аллелями человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) в бр21.3. Для поиска новых локусов, связанных с развитием РШМ, Dan Chen и др. (2016) провели объединенный анализ данных двух GWASs путем вменения более 10 млн генетических вариантов и 424 классических аллеля HLA для 1553 интраэпителиальной неоплазии 3 (CIN3), 81 случай РШМ и 4442 контроля в шведской популяции. Заметные результаты были подтверждены в независимом исследовании 961 пациента (827 с CIN3 и 123 с РШМ) и 1725 случаев контролей. Эти данные продемонстрировали повышенную поддержку ранее идентифицированным локусам в бр21.3 (rs9271898, P =  $1,2 \times 10^{-24}$ ; rs2516448,  $1,1 \times 10^{-15}$ ; и rs3130196,  $2,3 \times 10^{-9}$  соответственно), а также подтвердили ассоциации с общенными классическими аллелями HLA, включая HLA-B\*07:02,-B\*15:01,- DRB1\*13:01,- DRB1\*15:01,- DQA1\*01:03,- DQB1\*06:03 и-DQB1\*06:02. Кроме того, авторы идентифицировали и впоследствии реплицировали независимый сигнал в rs73730372 в бр21.3 (OR = 0,60, 95% ДИ = 0,54–0,67, P =  $3,0 \times 10^{-19}$ ), который, как было установлено, является локусом количественного признака экспрессии (eQTL) как HLA-DQA1, так и HLA-DQB1. Это один из самых сильных общих генетических защитных вариантов, идентифицированных до сих пор для CIN3. Также было обнаружено, что HLA-C\*07:02 связан с риском CIN3.

Данное исследование дает новое представление о патогенезе CIN3 [16].

МикроРНК может играть определенную роль в патогенезе РШМ, основываясь на увеличении или уменьшении нескольких специфических микроРНК, обнаруженных у пациентов с этим заболеванием. Клинические исходы РШМ значительно различаются, и их трудно предсказать. Одной из уникальных проблем в исследовании биомаркеров РШМ является отсутствие большого количества опухолевых тканей, поскольку большинство биопсий шейки матки относительно невелики. МикроРНК может влиять на репликацию ДНК ВПЧ, проливая больше света на наше понимание жизненного цикла ВПЧ и механистических основ онкогенеза, индуцированного ВПЧ. Кроме того, белки, обрабатывающие микроРНК, могут быть задействованы во время раннего развития РШМ. Онкопротеины E6 и E7 ВПЧ могут индуцировать сверхэкспрессию ферментов ДНК-метилтрансферазы, которые могут катализировать aberrантное метилирование генов, кодирующих белок и микроРНК. Методы диагностики РШМ включают анализ изменений уровней специфических микроРНК в сыворотке крови и определение aberrантного гиперметиличивания микроРНК. МикроРНК связаны с лекарственной устойчивостью и могут быть полезны в комбинированной терапии РШМ с другими лекарственными средствами [17].

Важной проблемой в современных онкологических исследованиях является профилактика, а также раннее выявление рака. Это включает также сложность прогнозирования прогрессирования ранних или предраковых поражений до инвазивного рака. В этом контексте характеристика и классификация предопухолевых поражений плоскоклеточного рака [интраэпителиальная неоплазия шейки матки (CIN)] являются важной задачей, имеющей большое клиническое значение. Во всем мире созданы программы скрининга с целью выявления и искоренения таких поражений, которые при отсутствии лечения могут перерасти в рак шейки матки. Из литературы известно, что около 5% случаев CIN 2 и 12% случаев CIN 3 прогрессируют до рака. Использование молекулярных маркеров, выделенных из цервикальной слизи, может помочь выявить эти случаи высокого риска и исключить ненужные биопсии или хирургическое лечение. Wittenborn J. и др. (2020) показали, что анализ микроРНК (миРНК) из цервикальной слизи 49 пациентов позволил провести различие между здоровыми пациентами и пациен-

тами с CIN 3. Панель микроРНК, используемая в комбинации, позволила провести высокозначимое тестирование ( $p < 0,0001$ ) статуса CIN 3. Параллельно статус вируса папилломы человека у пациенток, как наиболее важный фактор развития РШМ, значительно коррелировал с маркерами микроРНК hsa-miR-26b-5p, hsa-miR-191-5p и hsa-miR-143-3p, подгруппой из шести исходных микроРНК [18].

Плоскоклеточный рак шейки матки (CSCC) составляет значительную долю РШМ; таким образом, существует потребность в новых и неинвазивных диагностических биомаркерах для этой злокачественной опухоли. Sun D. и др. (2019) провели комплексный анализ набора данных из базы данных Gene Expression Omnibus для выявления дифференциально экспрессируемых генов (DegS) и дифференциально экспрессируемых микроРНК между CSCC, цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN) и здоровыми контрольными субъектами. Далее они установили сети взаимодействия белок-белок и ДЕМИРНК-ген-мишень, а также выполнили функциональную аннотацию генов-мишеней ДЕМИРНК. В общей сложности было идентифицировано 1375 DEG и 19 ДЕМИРНК в CIN по сравнению с нормальным контролем и 2235 DEG и 33 ДЕМИРНК в CSCC по сравнению с CIN с помощью комплексного анализа. Данная сеть взаимодействия белок-белок указывает на то, что общие DEG, циклин B / циклин-зависимая киназа 1 (CDK1), CCND1, ESR1 и Aurora kinase A (AURKA), являются четырьмя главными генами-концентракторами. Ген-супрессор P53 был идентифицирован как значительно обогащенный сигнальный путь общих мишеней DegS и DEmiRNA соответственно. Авторы заключили, что в общей сложности четыре DEG (TYMS, SASH1, CDK1 и AURKA) и две ДЕМИРНК (hsa-miR-21 и hsa-miR-99a) могут быть вовлечены в патогенез CIN и прогрессирование CIN в CSCC. Из них прогнозируется, что TYMS будет регулироваться hsa-miR-99a, а SASH1 будет регулироваться hsa-miR-21 [19].

### Заключение

Рак шейки матки является распространенным злокачественным заболеванием, которое представляет собой значительное бремя для здоровья женщин, особенно тех, кто живет в развивающихся странах. Хотя инфекция вируса папилломы человека (ВПЧ) была однозначно вовлечена в этиопатогенез рака, она сама по себе недостаточно способствует злокачественной трансформации клеток шейки матки. Несмотря

на прогнозируемую генетическую наследуемость в диапазоне других гинекологических раковых заболеваний, до сих пор было идентифицировано лишь несколько локусов геномной восприимчивости. Различные исследования ассоциации случай-контроль обнаружили подтверждающие данные для нескольких независимых вариантов риска в локусе бр21.3 (HLA), в то время как многие сообщения об ассоциациях с вариантами за пределами региона HLA еще предстоит подтвердить в других когортах. Три новых локуса в МНС могут влиять на восприимчивость к раку шейки матки *in situ*, включая аллель МІСА-А5.1, который может вызывать нарушение иммунной активации и повышенный риск развития опухоли. Эти результаты представляют новые доказательства генетической восприимчивости к раку шейки матки, в частности генов PAX8, CLPTM1L и HLA, предполагая нарушение апоптотических и иммунных функциональных путей. Будущие исследования, интегрирующие хозяина и вирусные, генетические и эпигенетические вариации, могут дополнительно прояснить сложные взаимодействия хозяина и вируса. Кроме этого, как показал обзор, в механизме злокачественной трансформации предопухловых новообразований шейки матки в рак задействованы такие факторы, как микрорНК.

### Список литературы

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *A Cancer Journal for Clinicians*. 2018. Vol. 68. P. 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
2. Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L., de Sanjosé S., Sraïya M., Ferlay J., Bray F. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: A worldwide analysis. *Lancet Global Health*. 2020. Vol. 8. P. 191–203. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6.
3. Bruni L., Albero G., Serrano B., Mena M., Gómez D., Muñoz J., Bosch F., de Sanjosé S. ICO HPV Information Centre Human Papillomavirus and Related Diseases Report-Germany. Summary Report. ICO/IARC Information Centre HPV Cancer. 2019. Available online: <https://hvpcentre.net/statistics/reports/DEU.pdf?t=1575294458729> (дата обращения: 12.10.2021).
4. Zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers – A brief historical account. *Virology*. 2009. Vol. 384. P. 260–265. DOI: 10.1016/j.virol.2008.11.046.
5. Pimple S.A., Mishra G.A. Global strategies for cervical cancer prevention and screening. *Minerva Ginecol*. 2019. Vol. 71 (4). P. 313–320. DOI: 10.23736/S0026-4784.19.04397-1.
6. Goodman A. HPV testing as a screen for cervical cancer. *British Medical Journal*. 2015. Vol. 30. P. 350–2372. DOI: 10.1136/bmj.h2372.
7. Aalijahan H., Ghorbian S. Long non-coding RNAs and cervical cancer. *Experimental Molecular Pathology*. 2019. Vol. 106. P. 7–16. DOI: 10.1016/j.yexmp.2018.11.010.
8. Shing Cheng Tan, Ravindran Ankathil. Genetic susceptibility to cervical cancer: role of common polymorphisms in apoptosis-related genes. *Tumour Biology*. 2015. Vol. 36 (9). P. 6633–6644. DOI: 10.1007/s13277-015-3868-2.
9. He J., Huang B., Zhang K., Liu M., Xu T. Long non-coding RNA in cervical cancer: From biology to therapeutic opportunity. *Biomedical Pharmacotherapy*. 2020. Vol. 127. P. 110209. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110209.
10. Chen D., Juko-Pecirep I., Hammer J., Ivansson E., Enroth S., Gustavsson I., Feuk L., Magnusson P.K., McKay J.D., Wilander E., Gyllensten U. Genome-wide association study of susceptibility loci for cervical cancer. *Journal National Cancer Institute*. 2013. Vol. 1. No. 105 (9). P. 624–633. DOI: 10.1093/jnci/djt051.
11. Dhanya Ramachandran, Thilo Dörk. Genomic Risk Factors for Cervical Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13. No. 13 (20). P. 5137. DOI: 10.3390/cancers13205137.
12. Ramachandran D., Wang Y., Schürmann P., Hülse F., Mao Q., Jentschke M., Böhmer G., Strauß H.G., Hirchenhain C., Schmidmayr M., Müller F., Runnebaum I., Hein A., Koch M., Ruebner M., Beckmann M.W., Fasching P.A., Luyten A., Dürst M., Hillemanns P., Dörk T. Association of genomic variants at PAX8 and PBX2 with cervical cancer risk. *International Journal of Cancer*. 2021. Vol. 27. P. 345–356. DOI: 10.1002/ijc.33614.
13. Bahrami A., Hasanazadeh M., Shahidsales S., Farazestanian M., Hassanian S.M., Moetamani Ahmadi M., Maftouh M., Gharib M., Yousefi Z., Kadkhodayan S., Ferns G.A., Avan A. Genetic susceptibility in cervical cancer: From bench to bedside. *Journal Cell Physiology*. 2018. Vol. 233 (3). P. 1929–1939. DOI: 10.1002/jcp.26019.
14. Franceschi S. Genomic characterisation of cervical cancer and human papillomavirus: new opportunities for precision medicine. *Lancet Oncology*. 2021. Vol. 22 (4). P. 419–420. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00058-9.
15. Sarah J. Bowden, Barbara Bodinier, Ilkka Kalliala, Verena Zuber, Dragana Vuckovic, Triada Doulgeraki, Matthew D. Whitaker, Matthias Wielscher, Rufus Cartwright, Konstantinos K. Tsilidis, Phillip Bennett, Marjo-Riitta Jarvelin, James M. Flanagan, Marc Chadeau-Hyam, Maria Kyrgiou, FinnGen consortium. Genetic variation in cervical preinvasive and invasive disease: a genome-wide association study. *Lancet Oncology*. 2021. Vol. 22 (4). P. 548–557. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00028-0.
16. Dan Chen, Stefan Enroth, Han Liu, Yang Sun, Huibo Wang, Min Yu, Lian Deng, Shuhua Xu, Ulf Gyllensten. Pooled analysis of genome-wide association studies of cervical intraepithelial neoplasia 3 (CIN3) identifies a new susceptibility locus. *Oncotarget*. 2016. Vol. 5. No. 7 (27). P. 42216–42224. DOI: 10.18632/oncotarget.9916.
17. Shen S., Zhang S., Liu P., Wang J., Du H. Potential role of microRNAs in the treatment and diagnosis of cervical cancer. *Cancer Genetics*. 2020. Vol. 248. P. 25–30. DOI: 10.1016/j.cancergen.2020.09.003.
18. Wittenborn J., Weikert L., Hangarter B., Stickeler E., Maurer J. The use of micro RNA in the early detection of cervical intraepithelial neoplasia. *Carcinogenesis*. 2020. Vol. 31. No. 41 (12). P. 1781–1789. DOI: 10.1093/carcin/bgaa046.
19. Sun D., Han L., Cao R., Wang H., Jiang J., Deng Y., Yu X. Prediction of a miRNA-mRNA functional synergistic network for cervical squamous cell carcinoma. *Open Biology*. 2019. Vol. 9 (12). P. 2080–2092. DOI: 10.1002/2211-5463.12747.