



DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-2-0-4

УДК 575.16

Роль высокопенетрантных мутаций в генах *BRCA1* и *CHEK2* в характере ассоциаций полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ с раком молочной железы

Н.В. Павлова , В.С. Орлова , И.В. Батлуцкая , О.А. Ефремова ,
И.В. Пономаренко

Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
«Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,
ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация
Автор для переписки: И.В. Пономаренко (ropomarenko_i@bsu.edu.ru)

Резюме

Актуальность: Рак молочной железы (РМЖ) это опухоль молочной железы злокачественного характера, которая занимает ведущее место как в структуре онкозаболеваний у женщин, так и среди причин смертности женского населения от злокачественных новообразований. Роль генетических факторов в формировании РМЖ не вызывает сомнений. **Цель исследования:** Изучить роль высокопенетрантных мутаций в генах *BRCA1* и *CHEK2* в характере ассоциаций полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ (*MMP*) с РМЖ. **Материалы и методы:** Для решения поставленной цели исследования были сформированы следующие три выборки: 26 больных РМЖ, имеющие высокопенетрантные мутации в генах *BRCA1* (c.5266dup (5382insC), c.68_69del (185delAG), 2080delA) и *CHEK2* (I157T)), 332 больных РМЖ без герминальных мутаций в генах *BRCA1* (c.5266dup (5382insC), c.68_69del (185delAG), 2080delA, 4153delA), *BRCA2* (6174delT) и *CHEK2* (I157T) и 746 женщин контрольной группы. В работе изучены десять полиморфизмов пяти генов матриксных металлопротеиназ (*MMP1*, *MMP2*, *MMP3*, *MMP8* и *MMP9*). Анализ ассоциаций проводился методом логистической регрессии. **Результаты:** Генотип TT rs1940475 *MMP8* у больных РМЖ, имеющих высокопенетрантные мутации в генах *BRCA1* и *CHEK2* (3,84%) встречается в 6-7 раз реже в сравнении как с пациентками, не имеющими этих мутаций (22,80% $p_{perm}=0,04$), так и индивидуумами контрольной группы (26,18% $OR_{cov}=0,11$ 95%CI_{cov} 0,01-0,81 $p_{perm}=0,03$). Среди больных РМЖ, не имеющих высокопенетрантных мутаций в генах *BRCA1* и *CHEK2*, с заболеванием ассоциирован полиморфизм гена *MMP9*: rs17576 ($OR_{cov}=0,81$ $p_{perm}=0,03$), rs2250889 ($OR_{cov}=0,61$ -0,66 $p_{perm}=0,03$), rs3787268 ($OR_{cov}=2,03$ $p_{perm}=0,04$) и девять различных гаплотипов шести изученных локусов *MMP9* ($p_{perm}<0,05$). **Заключение:** Полиморфный локус rs1940475 *MMP8* связан с риском развития РМЖ у женщин с высокопенетрантными мутациями в генах *BRCA1* и *CHEK2*, а полиморфизм гена *MMP9* ассоциирован с заболеванием у женщин, не имеющих данных мутаций.

Ключевые слова: рак молочной железы; *MMP*; полиморфизм; ассоциации; *BRCA1*; *CHEK2*

Для цитирования: Павлова НВ, Орлова ВС, Батлутская ИВ, и др. Роль высокопенетрантных мутаций в генах *BRCA1* и *CHEK2* в характере ассоциаций полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ с раком молочной железы. Научные результаты биомедицинских исследований. 2022;8(2): 180-197. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-2-0-4

The role of highly penetrant mutations in *BRCA1* and *CHEK2* genes in the pattern of associations of matrix metalloproteinase gene polymorphisms with breast cancer

Nadezhda V. Pavlova , Valentina S. Orlova , Irina V. Batlutskaya ,
Olga A. Efremova , Irina V. Ponomarenko 

Belgorod State National Research University,
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

Corresponding author: Irina V. Ponomarenko (ponomarenko_i@bsu.edu.ru)

Abstract

Background: Breast cancer (BC) is a malignant breast tumor, which occupies a leading place both in the structure of oncological diseases in women and among the causes of female mortality from malignant neoplasms. The role of genetic factors in the formation of breast cancer is beyond doubt.

The aim of the study: To study the role of highly penetrant mutations in *BRCA1* and *CHEK2* genes in the pattern of associations of matrix metalloproteinase genes (*MMP*) polymorphism with BC. **Materials and methods:** To solve the research goal, the following three samples were formed: 26 BC patients with highly penetrant mutations in the *BRCA1* (c.5266dup (5382insC), c.68_69del (185delAG), 2080delA) and *CHEK2* (I157T) genes, 332 BC patients without germinal mutations in the *BRCA1* (c.5266dup (5382insC), c.68_69del (185delAG), 2080delA, 4153delA), *BRCA2* (6174delT) and *CHEK2* (I157T) genes and 746 women of the control group. Ten polymorphisms of five matrix metalloproteinase genes (*MMP1*, *MMP2*, *MMP3*, *MMP8* and *MMP9*) were studied. The analysis of associations was carried out by the method of logistic regression. **Results:** The TT rs1940475 *MMP8* genotype in BC patients with highly penetrant mutations in the *BRCA1* and *CHEK2* genes (3.84%) is 6-7 times less common in comparison with both patients without these mutations (22.80% $p_{perm}=0.04$) and control group individuals (26.18% $OR_{cov}=0.11$ 95%CI_{cov} 0.01-0.81 $p_{perm}=0.03$). In BC patients who do not have highly penetrant mutations in the *BRCA1* and *CHEK2* genes, *MMP9* gene polymorphisms are associated with the disease: rs17576 ($OR_{cov}=0.81$ $p_{perm}=0.03$), rs2250889 ($OR_{cov}=0.61-0.66$ $p_{perm}=0.03$), rs3787268 ($OR_{cov}=2.03$ $p_{perm}=0.04$) and nine different haplotypes of the six studied *MMP9* loci ($p_{perm}<0.05$). **Conclusion:** The rs1940475 *MMP8* polymorphic locus is associated with the risk of developing BC in women with highly penetrant mutations in the *BRCA1* and *CHEK2* genes, and polymorphisms of the *MMP9* gene are associated with the disease in women without these mutations.

Keywords: breast cancer; matrix metalloproteinase genes; polymorphism; associations; *BRCA1*; *CHEK2*

For citation: Pavlova NV, Orlova VS, Batlutskaya IV, et al. The role of highly penetrant mutations in *BRCA1* and *CHEK2* genes in the pattern of associations of matrix metalloproteinase gene polymorphisms with breast cancer. Research Results in Biomedicine. 2022;8(2): 180-197. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-2-0-4

Рак молочной железы (РМЖ) это опухоль молочной железы злокачественного характера, имеющая эпителиальное происхождение [1]. Согласно данным мировой статистики (материалы Международного агентства по изучению рака) в настоящее время ежегодно среди населения мира выявляется более 2 миллионов новых случаев РМЖ [2]. Среди всех случаев рака (ежегодно в мире регистрируется 19,3 млн новых случаев онкологии) РМЖ является наиболее частым (11,7%) [2]. Среди женского населения удельный вес РМЖ среди всех онкозаболеваний составляет 24,5% [3]. По данным Росстата в 2020 году в Российской Федерации количество женщин у которых был впервые в жизни установлен диагноз РМЖ составило 65,0 тыс. человек, а показатель заболеваемости был равен 82,8 на 100000 человек [4]. Обращает на себя внимание имеющаяся тенденция к росту заболеваемости РМЖ в РФ: стандартизованный показатель заболеваемости на 100000 населения (мировой стандарт) за последние десять лет вырос с 42,83 в 2008 г. до 51,63 в 2018 г., параметр среднегодового темпа прироста заболеваемости составил 1,97%, а показатель прироста заболеваемости за данный временной период – 22,15% [5].

Наследственные факторы играют важное значение в развитии РМЖ [6-10]. Проведенные к настоящему времени полно-геномные исследования (GWAS) РМЖ указывают на связь с заболеванием более 180 различных генетических вариантов [https://www.ebi.ac.uk/gwas/search?query=breast%20carcinoma], вовлеченность которых в формирование патологии зависит от таких факторов как молекулярный подтип опухоли (люминальный, тройной негативный и др.), наличие мутаций в генах *BRCA1/2* и др. [11, 12, 13]. При этом следует отметить, что данные полиморфные локусы

объясняют лишь 18% наследуемости заболевания [9], а с высокопенетрантными мутациями в генах *BRCA1/BRCA2*, *CHEK2*, *ATM*, *PALB2* и ряде др. генов связано ≈5% РМЖ [6, 7]. Вместе с этим, по современным генетико-эпидемиологическим оценкам вклад наследственной компоненты в формирование РМЖ достигает до 31% [10]. Исходя из этого можно заключить, что несмотря на активное исследование генетических основ РМЖ, которое активно проводится многочисленными научными коллективами, в течении последних десятилетий, значительная часть генетических детерминант, вовлеченных в возникновение заболевания, до настоящего времени остается неизвестной, что диктует необходимость продолжения генетико-эпидемиологических исследований РМЖ.

Среди «потенциальных» генов-кандидатов РМЖ активно изучаются гены матриксных металлопротеиназ (MMP) [14, 15]. Связь продуктов экспрессии этих генов (одноименные белки) с заболеванием в настоящее время не вызывает сомнений [16, 17]. За счет своей коллагеназной активности, способности расщеплять проапоптотические факторы, мобилизовывать/активировать проангиогенные факторы (факторы роста), подавлять выработку ингибиторов ангиогенеза (ангиостатин, эндостатин) MMP обеспечивают деградацию компонентов стромальной соединительной ткани и базальной мембранны MMP, что имеет «ключевое» значение в процессах ангиогенеза, инвазии и метастазирования опухоли [16, 17]. Повышенная экспрессия MMP (MMP1, MMP2, MMP9, др.) в очаге поражения индуцирует рост опухолевой ткани, инициирует ее инвазию и метастазирование [15, 18]. Имеются убедительные данные о связи MMP с выживаемостью больных РМЖ [16].

Связь функционально значимого полиморфизма генов MMP (MMP1, MMP2,

MMP9, др.) с риском развития РМЖ активно изучается различными научными коллективами [15, 19-31 и др.]. При этом несмотря на значительный накопленный фактический материал по этой теме, следует констатировать, что эти данные нередко не согласуются между собой, в ряде случаев они противоречивы, а по отдельным локусам (например, rs17577 *MMP9*, rs1940475 *MMP8* и др. [30, 31]) – единичны и фрагментарны. Например, значимая ассоциация rs1799750 гена *MMP1* с РМЖ обнаружена в пяти работах, тогда как в десяти исследованиях такой связи выявлено не было [15, 19-22 и др.]. Противоречивые данные по ассоциации с РМЖ имеются в литературе для локуса rs3918242 *MMP9*: в одних работах полиморфный вариант Т демонстрировал «рисковое» значение для заболевания [23, 24, 25], по результатам других исследований этот локус не был связан с болезнью [19, 20, 21, 26, 27, 28] или наоборот генетический вариант ТТ проявлял «защитный» эффект для РМЖ [29]. Вышеуказанные данные диктуют необходимость продолжения исследований по этой теме с целью установления «значимых» для РМЖ полиморфных локусов генов *MMP* в отдельных этно-территориальных группах и в том числе Российской Федерации.

Целью данной работы явилось изучение роли высокопенетрантных мутаций в генах *BRCA1* и *CHEK2* в характере ассоциаций полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ с раком молочной железы.

Материалы и методы исследования. Для решения поставленной цели исследования были сформированы следующие три выборки: 26 больных РМЖ, имеющие высокопенетрантные мутации в генах *BRCA1* (с.5266dup (5382insC), с.68_69del (185delAG), 2080delA) и *CHEK2* (I157T)), 332 больных РМЖ без герминальных мутаций в генах *BRCA1* (с.5266dup (5382insC), с.68_69del (185delAG), 2080delA, 4153delA), *BRCA2* (6174delT) и *CHEK2* (I157T) и 746 женщин контрольной группы. Следует отметить, что среди 26 больных РМЖ, имеющих высокопенетрантные мутации в генах *BRCA1* и *CHEK2* (доля этой

группы пациентов среди всех больных РМЖ (n=358) равна 7,26 %), генетический вариант с.5266dup (5382insC) *BRCA1* встречался у 22 пациенток (6,14 % среди всех больных РМЖ, n=358), мутация с.68_69del (185delAG) *BRCA1* была выявлена у 1 женщины (0,28 %), мутация 2080delA *BRCA1* диагностирована у 1 пациентки (0,28 %) и мутация I157T *CHEK2* установлена у 2 женщин (0,56 %). Следует отметить, что мутация в гене *BRCA2* (6174delT) не была выявлена среди больных РМЖ, поэтому при описании результатов работы для характеристики рассматриваемых групп больных РМЖ мы использовали термины «больные РМЖ, имеющие/не имеющие высокопенетрантные мутации в генах *BRCA1* и *CHEK2*».

Обследование больных РМЖ и постановка диагноза заболевания проводились врачами-онкологами Белгородского областного онкологического диспансера в период 2010-2016 гг. Верификация диагноза выполнялась при патогистологическом исследовании образцов опухолевой ткани (материал для морфологического исследования был получен интраоперационно) [1]. Формирование контрольной группы (без клинико-анамнестических признаков РМЖ) проводилось на базе перинатального центра БОКБ (в ходе проф. осмотров). Возрастные характеристики больных и контроля были сопоставимы. Все больные РМЖ и женщины контрольной группы были русскими, проживали (родились) в Центральном Черноземье России [30, 31] и подписали информированное согласие на участие в исследовании (проведение исследования было согласовано с этическим комитетом медицинского института БелГУ).

Генотипирование образцов ДНК (получены из венозной крови обследуемых методом фенольно-хлороформной экстракции) проводилось на амплификаторе фирмы Bio-Rad (CFX96) методом Таq-Манзондов (использовалась технология real-time ПЦР) [32] с использованием реагентов, разработанных фирмой «Тест-Ген». При проведении экспериментальных иссле-

дований было выполнено ре-генотипирование части образцов ($\approx 5\%$) с целью контроля качества генотипирования [33], подтвердившее полную (100%) воспроизводимость результатов. В работе изучались десять полиморфизмов пяти генов матриксных металлопротеиназ и в том числе шесть полиморфизмов гена *MMP9* (rs2250889, rs17576, rs3787268, rs17577, rs3918249, rs3918242) и по одному полиморфизму генов *MMP1* (rs1799750), *MMP2* (rs243865), *MMP3* (rs679620) и *MMP8* (rs1940475). При отборе полиморфизмов для исследования учитывались определенные критерии [34]: их связь с РМЖ в ранее выполненных исследованиях, регуляторный потенциал (для его оценки был проведен *in silico* анализ материалов биоинформационической базы HaploReg [35]), частота альтернативного варианта в европейских популяциях не менее 0,05.

Связь полиморфизма с заболеванием оценивалась на основе рассчитанных методом регрессионного анализа в программе PLINK (версия 1.07) показателей отношения шансов (OR) и их 95% доверительного интервала (95%CI) [36] с включением в анализ ковариант- возраста и индекса массы тела (соответственно были рассчитаны OR_{cov} и 95%CI_{cov}). Для коррекции на множественные сравнения в работе использовались пермутационные процедуры [37]. При значении показателя $p_{perm} < 0,05$ различия считались статистически значимыми [38]. Для локусов генов *MMP*, связанных с заболеванием в рассматриваемых подгруппах больных (наличие или отсутствие высокопенетрантных мутаций в генах *BRCA1* и *CHEK2*) проведен «детальный» анализ их регуляторного потенциала [39] (использовалась онлайн база эпигенетической информации HaploReg [35], GTExportal [40] и другие литературные материалы по этой теме).

Результаты и их обсуждение. Проведенное исследование распределения десяти полиморфных локусов генов *MMP* среди больных РМЖ, имеющих высокопенетрантные мутации в генах *BRCA1* и *CHEK2* и не

имеющих данные мутации, а также в контрольной группе не выявило достоверных отличий в наблюдаемом распределении генотипов по данным локусам в сравнении с ожидаемым распределением при выполнении закона Харди-Вайнберга (в работе вводилась поправка на множественные сравнения (поправка Бонферрони) в соответствии с количеством изучаемых локусов равная $10 - p_{bonf} > 0,005$ (0,05/10)) (таблица 1).

Данные таблицы 2 свидетельствуют о существенных различиях в характере ассоциации полиморфных локусов генов *MMP* у больных РМЖ, имеющих высокопенетрантные мутации в генах *BRCA1* и *CHEK2* в отличие от больных РМЖ, не имеющих данных мутаций. Так, среди больных РМЖ с высокопенетрантными мутациями в генах *BRCA1* и *CHEK2* с заболеванием ассоциирован полиморфный локус rs1940475 гена *MMP8*, причем аллельный вариант Т этого локуса согласно рецессивной генетической модели (TT vs CT и CC) имеет протективное значение для развития патологии ($OR_{cov}=0,11$ 95%CI_{cov} 0,01-0,81 $p_{cov}=0,03$ $p_{perm}=0,03$). Тогда как среди больных РМЖ, не имеющих высокопенетрантных мутаций в генах *BRCA1* и *CHEK2*, с заболеванием ассоциированы три полиморфизма гена *MMP9*: rs17576, rs3787268 и rs2250889 (таблица 2). Следует отметить, что минорные аллельные варианты G rs17576 и rs2250889 проявляют «защитный» эффект при развитии патологии согласно аллельной (для rs17576: G vs A, $OR_{cov}=0,81$ 95%CI_{cov} 0,66-0,98 $p_{cov}=0,03$ $p_{perm}=0,03$), аддитивной и доминантной (для rs2250889: GG vs CG vs CC, $OR_{cov}=0,66$ 95%CI_{cov} 0,45-0,96 $p_{cov}=0,03$ $p_{perm}=0,03$ и GG и CG vs CC, $OR_{cov}=0,61$ 95%CI_{cov} 0,40-0,94 $p_{cov}=0,03$ $p_{perm}=0,03$ соответственно) генетическим моделям (таблица 2). Наряду с этим минорный аллельный вариант A rs3787268 в рамках рецессивной генетической модели является фактором риска развития РМЖ у женщин, не имеющих высокопенетрантных мутаций в генах *BRCA1* и *CHEK2* (GG vs CG и CC $OR_{cov}=2,03$ 95%CI_{cov} 1,05-3,95 $p_{cov}=0,04$ $p_{perm}=0,04$) (таблица 2).

Таблица 1

Частоты минорных аллелей полиморфных локусов генов *MMP* и данные о соответствии их распределения закону Харди-Вайнберга в изучаемых группах женщин с РМЖ, имеющих и не имеющих высокопенетрантные мутации в генах *BRCA1* и *CHEK2* и в контрольной группе

Table 1

Frequencies of minor alleles of polymorphic loci of the *MMP* genes and data on the compliance of their distribution with the Hardy-Weinberg law in the studied groups of women with breast cancer with and without high-penetrance mutations in the *BRCA1* and *CHEK2* genes and in the control group

Полиморфизм (dbSNP), ген (rs полиморфизма, минорный аллель)	Изучаемые группы		
	Больные РМЖ, имеющие высокопенетрантные мутации в генах <i>BRCA1</i> и <i>CHEK2</i> (n=26)	Больные РМЖ, не имеющие высокопенетрантных мутаций в генах <i>BRCA1</i> и <i>CHEK2</i> (n=332)	Контрольная группа (n=746)
c.-1607 2G>1G <i>MMP1</i> (rs1799750, 2G)	0,442 (P _{HWE} =0,69)	0,471 (P _{HWE} =0,91)	0,464 (P _{HWE} =0,07)
c.-1306 C>T <i>MMP2</i> (rs243865, T)	0,240 (P _{HWE} =0,28)	0,235 (P _{HWE} =0,88)	0,249 (P _{HWE} =0,20)
c.133 T>C <i>MMP3</i> (rs679620, T)	0,440 (P _{HWE} =0,69)	0,476 (P _{HWE} =0,74)	0,499 (P _{HWE} =0,56)
c.259 T>C <i>MMP8</i> (rs1940475, T)	0,404 (P _{HWE} =0,02)	0,488 (P _{HWE} =0,51)	0,489 (P _{HWE} =0,02)
c.-1562 C>T <i>MMP9</i> (rs3918242, T)	0,135 (P _{HWE} =0,37)	0,172 (P _{HWE} =0,12)	0,167 (P _{HWE} =0,57)
c.139-369 T>C <i>MMP9</i> (rs3918249, C)	0,340 (P _{HWE} =0,66)	0,361 (P _{HWE} =0,09)	0,389 (P _{HWE} =0,82)
c.836 A>G <i>MMP9</i> (rs17576, G)	0,385 (P _{HWE} =1,00)	0,339 (P _{HWE} =0,17)	0,389 (P _{HWE} =0,32)
c.1331-163 G>A <i>MMP9</i> (rs3787268, A)	0,231 (P _{HWE} =1,00)	0,233 (P _{HWE} =0,16)	0,215 (P _{HWE} =0,39)
c. 1721 G>C <i>MMP9</i> (rs2250889, G)	0,021 (P _{HWE} =1,00)	0,085 (P _{HWE} =0,27)	0,109 (P _{HWE} =0,02)
c.2003 G>A <i>MMP9</i> (rs17577, A)	0,173 (P _{HWE} =1,00)	0,165 (P _{HWE} =0,11)	0,170 (P _{HWE} =0,90)

Обнаружены ассоциации гаплотипов шести полиморфных локусов гена *MMP9* (расположены на 20 хромосоме на расстоянии \approx 7 kb, участок генома (hg38) 46007337 – 46014472) с РМЖ только среди женщин, не имеющих высокопенетрантных мутаций в генах *BRCA1* и *CHEK2*. В этой группе женщин ассоциированы с РМЖ девять различных гаплотипов, в состав которых входят все шесть изученных в работе SNPs гена *MMP9*. Четыре из этих девяти гаплотипов повышают риск возникновения патологии: CA rs3918249-rs17576 (OR_{cov}=2,03 p=0,013), CCA rs3918242-rs3918249-

rs17576 (OR_{cov}=2,49 p=0,007), CCAG rs3918242-rs3918249-rs17576-rs3787268 (OR_{cov}=3,78 p=0,004), CAGCG rs3918249-rs17576-rs3787268-rs2250889-rs17577 (OR_{cov}=3,01 p=0,008). Пять гаплотипов ассоциированы с низким риском развития заболевания: GG rs17576-rs3787268 (OR_{cov}=0,63 p=0,004), GG rs3787268-rs2250889 (OR_{cov}=0,58 p=0,015), GGC rs17576-rs3787268-rs2250889 OR_{cov}=0,65 p=0,009), CGG rs3918249-rs17576-rs3787268 (OR_{cov}=0,64 p=0,007), CGGC rs3918249-rs17576-rs3787268-rs2250889 OR_{cov}=0,64 p=0,009).

Таблица 2

Данные по ассоциациям полиморфных вариантов генов *MMP* с раком молочной железы в группах больных в зависимости от наличия/отсутствия высокопенетрантных мутаций в генах *BRCA1* и *CHEK2*

Table 2

Data on associations of polymorphic variants of the *MMP* genes with breast cancer in groups of patients depending on the presence/absence of highly penetrant mutations in the *BRCA1* and *CHEK2* genes

Полиморфизм (dbSNP), ген (rs полиморфизма, минорный аллель)	N	Аллельная модель			Аддитивная модель			Доминантная модель			Рецессивная модель						
		OR _{cov}	95%CI _{cov}		P _{cov}	OR _{cov}	95%CI _{cov}		P _{cov}	OR _{cov}	95%CI _{cov}		P _{cov}	OR _{cov}	95%CI _{cov}		P _{cov}
			L95 _{cov}	U95 _{cov}			L95 _{cov}	U95 _{cov}			L95 _{cov}	U95 _{cov}			L95 _{cov}	U95 _{cov}	
в группе больных, имеющих высокопенетрантные мутации в генах <i>BRCA1</i> и <i>CHEK2</i>																	
c.-1607 2G>1G <i>MMP1</i> (rs1799750, 2G)	749	0,92	0,52	1,60	0,76	0,89	0,52	1,53	0,68	1,15	0,47	2,77	0,76	0,57	0,19	1,68	0,31
c.-1306 C>T <i>MMP2</i> (rs243865, T)	757	0,95	0,49	1,84	0,88	0,96	0,50	1,84	0,91	1,26	0,57	2,80	0,57	0,01	0,00	inf	1,00
c.133 T>C <i>MMP3</i> (rs679620, T)	764	0,79	0,45	1,39	0,41	0,81	0,46	1,43	0,47	0,93	0,38	2,28	0,88	0,57	0,19	1,68	0,30
c.259 T>C <i>MMP8</i> (rs1940475, T)	767	0,71	0,40	1,24	0,23	0,73	0,42	1,25	0,25	1,36	0,54	3,44	0,52	0,11	0,01	0,81	0,03
c.-1562 C>T <i>MMP9</i> (rs3918242, T)	761	0,78	0,35	1,75	0,54	0,74	0,33	1,69	0,48	0,64	0,25	1,61	0,34	1,68	0,21	13,19	0,62
c.139-369 T>C <i>MMP9</i> (rs3918249, C)	760	0,81	0,45	1,47	0,48	0,78	0,43	1,43	0,42	0,86	0,38	1,95	0,71	0,47	0,11	2,02	0,31
c.836 A>G <i>MMP9</i> (rs17576, G)	769	0,98	0,56	1,73	0,95	0,95	0,54	1,67	0,86	0,94	0,42	2,10	0,87	0,94	0,32	2,78	0,91
c.1331-163 G>A <i>MMP9</i> (rs3787268, A)	765	1,09	0,57	2,11	0,79	1,10	0,57	2,15	0,77	1,17	0,53	2,58	0,70	0,91	0,12	6,95	0,92
c. 1721 G>C <i>MMP9</i> (rs2250889, G)	759	0,17	0,02	1,26	0,05	0,20	0,03	1,42	0,11	0,19	0,02	1,39	0,10	0,01	0,00	inf	1,00
c.2003 G>A <i>MMP9</i> (rs17577, A)	752	1,02	0,49	2,12	0,96	0,98	0,46	2,08	0,96	0,92	0,39	2,15	0,84	1,59	0,20	12,42	0,66
в группе больных, не имеющих высокопенетрантных мутаций в генах <i>BRCA1</i> и <i>CHEK2</i>																	
c.-1607 2G>1G <i>MMP1</i> (rs1799750, 2G)	1040	1,03	0,85	1,24	0,77	1,09	0,88	1,35	0,45	1,30	0,91	1,84	0,15	0,95	0,65	1,38	0,77
c.-1306 C>T <i>MMP2</i> (rs243865, T)	1046	0,93	0,75	1,15	0,49	0,85	0,66	1,11	0,24	0,91	0,67	1,26	0,58	0,48	0,22	1,06	0,07
c.133 T>C <i>MMP3</i> (rs679620, T)	1059	0,91	0,76	1,10	0,33	0,85	0,68	1,06	0,15	0,84	0,59	1,19	0,33	0,77	0,53	1,11	0,16
c.259 T>C <i>MMP8</i> (rs1940475, T)	1059	0,99	0,83	1,20	0,95	1,07	0,86	1,32	0,56	0,99	0,70	1,40	0,96	1,20	0,85	1,71	0,30
c.-1562 C>T <i>MMP9</i> (rs3918242, T)	1052	1,04	0,81	1,33	0,75	1,04	0,78	1,38	0,81	1,01	0,72	1,41	0,98	1,33	0,56	3,14	0,52
c.139-369 T>C <i>MMP9</i> (rs3918249, C)	1047	0,89	0,73	1,07	0,21	0,96	0,76	1,20	0,69	0,91	0,66	1,25	0,56	1,01	0,65	1,54	0,98
c.836 A>G <i>MMP9</i> (rs17576, G)	1058	0,81	0,66	0,98	0,03	0,82	0,65	1,03	0,09	0,81	0,59	1,10	0,18	0,70	0,44	1,11	0,13
c.1331-163 G>A <i>MMP9</i> (rs3787268, A)	1052	1,11	0,89	1,38	0,36	1,18	0,90	1,53	0,23	1,09	0,79	1,50	0,60	2,03	1,05	3,95	0,04
c. 1721 G>C <i>MMP9</i> (rs2250889, G)	1055	0,75	0,55	1,03	0,08	0,66	0,45	0,96	0,03	0,61	0,40	0,94	0,03	0,62	0,17	2,26	0,47
c.2003 G>A <i>MMP9</i> (rs17577, A)	1042	0,97	0,75	1,24	0,78	0,95	0,71	1,27	0,72	0,94	0,67	1,32	0,72	0,94	0,39	2,26	0,89

Примечание: OR_{cov} – отношение шансов, 95%OR_{cov} – доверительный интервал отношения шансов (L95_{cov} – нижний предел и U95_{cov} – верхний предел доверительного интервала), inf – не определяется, P – уровень значимости, жирным выделены статистически значимые показатели с учетом результатов проведенного аддитивного пермутационного теста.

Note: OR_{cov} – odds ratio, 95%OR_{cov} – confidence interval of the odds ratio (L95_{cov} – lower limit and U95_{cov} – upper limit of the confidence interval), inf – not determined, P –significance level, statistically significant indicators are highlighted in bold, taking into account the results of the adaptive permutation test.

Все вышеуказанные данные подтверждены пермутационным тестом ($p_{perm} < 0,05$). В группе больных РМЖ с высокопенетрантными мутациями в генах *BRCA1* и *CHEK2* достоверных ассоциаций гаплотипов SNPs гена *MMP9* с заболеванием не выявлено ($p_{perm} > 0,05$).

Проведенный сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов изучаемых полиморфных вариантов генов *MMP* в двух группах больных – имеющих/не имеющих высокопенетрантные мутации в генах *BRCA1* и *CHEK2*, показал достоверные различия в распространенности генотипа TT rs1940475 гена *MMP8* (рецессивная генетическая модель, TT vs CT и CC): данный генетический вариант среди больных РМЖ, не имеющих высокопенетрантные мутации

генах *BRCA1* и *CHEK2*, встречается в 5,93 раза чаще чем среди пациенток у которых зарегистрированы данные мутации (22,80% и 3,84% соответственно, $p_{cov} = 0,04$ $p_{perm} = 0,04$) (таблица 3). Так же, следует отметить, что данный генетический вариант (генотип TT rs1940475 *MMP8*) в контрольной группе встречается с частотой 26,18% и этот показатель достоверно не отличается от аналогичного показателя у больных РМЖ, не имеющих высокопенетрантные мутации в генах *BRCA1* и *CHEK2* (22,80%, $p > 0,05$), но при этом он в 6,81 раза превышает данный параметр в сравнении с больными РМЖ, имеющими высокопенетрантные мутации в генах *BRCA1* и *CHEK2* (3,84%, $p_{perm} < 0,05$) (таблица 2).

Таблица 3

Результаты сравнительного анализа частот аллелей и генотипов полиморфных локусов генов *MMP* между группами женщин с РМЖ, имеющих и не имеющих высокопенетрантные мутации в генах *BRCA1* и *CHEK2*

Table 3

The results of a comparative analysis of the frequencies of alleles and genotypes of polymorphic loci of the *MMP* genes between groups of women with breast cancer with and without high-penetrance mutations in the *BRCA1* and *CHEK2* genes

Полиморфизм (dbSNP), ген (rs полиморфизма, минорный аллель)	Рассмотренные генетические модели			
	аллельная	аддитивная	доминантная	рецессивная
c.-1607 2G>1G <i>MMP1</i> (rs1799750, 2G)	0,69	0,48	0,86	0,33
c.-1306 C>T <i>MMP2</i> (rs243865, T)	0,94	0,83	0,80	1,00
c.133 T>C <i>MMP3</i> (rs679620, T)	0,62	0,88	0,71	0,87
c.259 T>C <i>MMP8</i> (rs1940475, T)	0,24	0,20	0,82	0,04
c.-1562 C>T <i>MMP9</i> (rs3918242, T)	0,49	0,36	0,35	0,67
c.139-369 T>C <i>MMP9</i> (rs3918249, C)	0,77	0,71	0,88	0,35
c.836 A>G <i>MMP9</i> (rs17576, G)	0,50	0,65	0,57	0,92
c.1331-163 G>A <i>MMP9</i> (rs3787268, A)	0,97	0,86	0,71	0,73
c. 1721 G>C <i>MMP9</i> (rs2250889, G)	0,12	0,12	0,12	1,00
c.2003 G>A <i>MMP9</i> (rs17577, A)	0,88	0,94	0,98	0,78

Примечание: приведены показатели уровня значимости различий p , жирным выделены статистически значимые показатели с учетом аддитивного пермутационного теста.

Note: indicators of the level of significance of differences p are given, statistically significant indicators are highlighted in bold, taking into account the adaptive permutation test.

Таким образом, можно заключить, что существенно более низкая частота генотипа TT rs1940475 *MMP8* (практически в 6-7 раз) является «специфической» характеристикой больных РМЖ у которых зарегистрированы высокопенетрантные мутации в генах *BRCA1* и *CHEK2*, отличающая их как от пациенток с РМЖ, не имеющих этих мутаций, так и от индивидуумов контрольной

группы. Наряду с этим, можно констатировать факт того, что полиморфизм гена *MMP9*, как самостоятельно (rs17576, rs2250889 и rs3787268), так и в составе девяти различных гаплотипов (rs17576, rs17577, rs3918249, rs3918242, rs2250889, rs3787268) определяет подверженность РМЖ у женщин, не имеющих высокопенетрантные мутации в генах *BRCA1* и *CHEK2*

и не связан с риском развития заболевания у женщин, у которых диагностированы данные мутации.

Имеющиеся литературные данные о связи полиморфизма rs1940475 *MMP8* с РМЖ малочисленные и неоднозначные. В доступной нам литературе имеется лишь четыре работы по этому вопросу [41-44].

В исследовании, проведенном Decock et al. [41] на выборке из 140 европейских пациенток с РМЖ (Бельгия), установлена связь rs1940475 *MMP8* с развитием метастазов у больных РМЖ – протективным фактором метастазирования является аллельный вариант Т (OR=0,60, p=0,03), что согласуется с нашими данными о «защитной» роли генотипа TT rs1940475 *MMP8* при формировании РМЖ среди женщин европейской части России, имеющих высокопенетрантные мутации в генах *BRCA1* и *CHEK2*.

Wang et al. [42] на выборке из 571 больных РМЖ и 578 контроля из этнической группы Han китайской популяции, с одной стороны, не выявили «главного» эффекта rs1940475 *MMP8* при формировании заболевания (p>0,05), с другой стороны, показали значимые ассоциации этого полиморфизма с РМЖ в составе гаплотипа “AGTCA”, включающего полиморфные локусы rs3740938, rs2012390, rs1940475, rs11225394, и rs11225395 гена *MMP8* (OR = 1,23; 95% CI = 1,00–1,51; P = 0,048). Следует отметить, что в составе данного гаплотипа аллельный вариант Т rs1940475 *MMP8* является фактором риска развития заболевания в китайской популяции [42], тогда как согласно наших данных генотип TT rs1940475 *MMP8* имеет протективное значение при формировании патологии среди женщин европейской части России, имеющих высокопенетрантные мутации в генах *BRCA1* и *CHEK2*. Важно подчеркнуть, что у женщин европейской части России, у которых отсутствуют высокопенетрантные мутации в генах *BRCA1* и *CHEK2* (подавляющее большинство больных РМЖ,

92,74%) так же как и в исследовании Wang et al. [42] в китайской популяции rs1940475 *MMP8* не ассоциирован с РМЖ. В двух исследованиях, выполненных в европейских популяциях, значимых ассоциаций rs1940475 *MMP8* с РМЖ выявлено не было [43, 44]. Следует отметить, что в литературе имеются данные о связи rs1940475 *MMP8* с другими формами онкологии (рак мочевого пузыря, желудка и др.) [45].

Согласно литературным материалам и базы данных по эпигенетике HaploReg полиморфизм гена *MMP8* и в том числе rs1940475 имеет важное функциональное значение в организме [45, 46]: rs1940475 находится в экзоне гена *MMP8* и является миссенс-мутацией, определяя аминокислотную замену Lys87Glu в соответствующем полипептиде (p.K87E), расположен в функционально активном регионе генома (так называемый «открытый» хроматин), выполняющем регуляторную функцию (энхансер) в различных культурах клеток (monocytes-CD14+ RO01746 primary cells и др.) и тканях (кровь (primary neutrophils from peripheral blood, primary monocytes from peripheral blood, primary mononuclear cells from peripheral blood и пр.) и др.) и в том числе органе-мишне при РМЖ- первичных клетках эпителия молочной железы (HMEC mammary epithelial primary cells), входит в состав сайтов связывания ДНК с тремя факторами транскрипции (CIZ, Mys, NF-AT1). Причем, аллельный вариант Т, имеющий протективное значение для РМЖ у женщин с высокопенетрантными мутациями в генах *BRCA1* и *CHEK2* (в составе генотипа TT), связан с более высокой афинностью регуляторного мотива ДНК к факторам транскрипции CIZ и Mys, и более низкой его чувствительностью к транскрипционному фактору NF-AT1. Полиморфизм rs1940475 *MMP8* ассоциирован с уровнем экспрессии гена *MMP27* в периферической крови, жировой и мышечной тканях, гена *RP11-817J15.3* в периферической крови и печени (данные [40]) (рисунок).

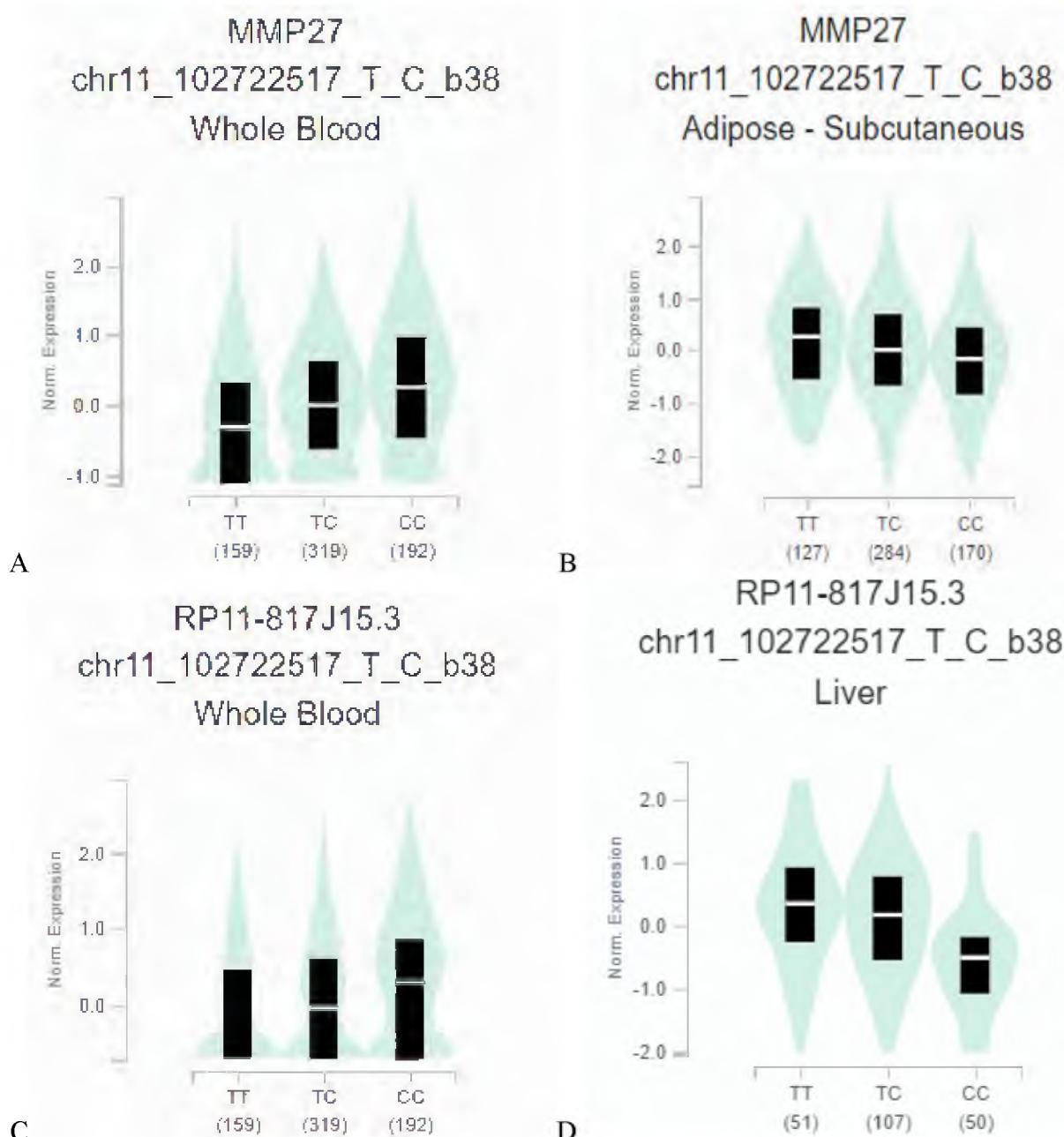


Рис. Ассоциации генотипов rs1940475 MMP8 с уровнем экспрессии гена MMP27 в периферической крови (A) и жировой ткани (B) и гена RP11-817J15.3 в периферической крови (C) и печени (D) (<http://www.gtexportal.org/>)

Fig. Associations of the rs1940475 MMP8 genotypes with the expression level of the MMP27 gene in peripheral blood (A) and adipose tissue (B) and the RP11-817J15.3 gene in peripheral blood (C) and liver (D) (<http://www.gtexportal.org/>)

Имеются литературные данные о значимой роли в формировании РМЖ сильно сцепленного с rs1940475 MMP8 полиморфного локуса rs11225395 ($r^2=0,84$ $D'=1,00$) [41, 42]. Данные о значимых ассоциациях rs11225395 MMP8 с РМЖ и патогенетиче-

ски значимыми для РМЖ параметрами получены как для европейской (метастазирование при РМЖ, население Бельгии) [41] так и для азиатской (риск РМЖ, этническая группа Han Китая; стадии РМЖ и выживаемость больных, шанхайская выборка с

РМЖ) популяций [41, 42]. Экспериментальные исследования убедительно показали, что полиморфизм rs11225395, расположенный в регионе промотора гена *MMP8* на расстоянии 799 бп от сайта инициации транскрипции, связан с 1,8-кратным повышением активности промотора в MDA-MB-231 клетках рака молочной железы при наличии аллельного варианта Т в сравнении с аллельным вариантом С [41]. В дальнейших экспериментах установлено, что последовательность ДНК при наличии аллеля Т в регионе rs11225395 взаимодействует с ядерными белками в MDA-MB-231 клетках рака молочной железы, тогда как при наличии аллеля С rs11225395 это ДНК-белковое взаимодействие не было обнаружено [41]. Результаты этих экспериментальных исследований лежат в основе предположения об ингибирующем действии *MMP8* на процессы метастазирования рака молочной железы [41, 45].

MMP-8 также известная как нейтрофильная коллагеназа или коллагеназа-2 является эндопептидазой (относится к подсемейству коллагеназ), которая отвечает за гидролитическое расщепление значительно числа фибрillлярных и нефибрillлярных коллагенов (важнейшие компоненты внеклеточного матрикса) [41, 45]. Считается, что *MMP8* проявляет некоторые противоопухолевые эффекты за счет расщепления субстрата Эфрин-В1 – принадлежит к семейству белков эфрина, которые передают сигналы, связанные с клеточной адгезией и ангиогенезом [45]. Другим механизмом противоопухолевого действия *MMP8* может быть вызванное данной металлопротеиназой усиление экспрессии TGF- β 1 вследствие активации PI3K/Akt/Rac1-пути [45]. Наряду с этим, следует отметить, неоднозначность имеющихся к настоящему моменту времени фактических данных о связи уровня *MMP8* и РМЖ [45].

В настоящей работе показано, что полиморфизм гена *MMP9*, как самостоятельно (rs17576, rs2250889 и rs3787268), так и в составе девяти различных гаплотипов

(rs17576, rs17577, rs3918249, rs3918242, rs2250889, rs3787268) определяет подверженность РМЖ у женщин, не имеющих высокопенетрантные мутации в генах *BRCA1* и *CHEK2*. При этом минорные аллели G rs17576 ($OR_{cov}=0,81$ $p_{perm}=0,03$) и rs2250889 ($OR_{cov}=0,61-0,66$ $p_{perm}=0,03$) имеют протективное значение для РМЖ, а альтернативный вариант А rs3787268 ($OR_{cov}=2,03$ $p_{perm}=0,04$) является фактором риска развития заболевания. Следует отметить, что литературные данные о связи вышеуказанных полиморфизмов с РМЖ в разных популяциях неоднозначны (ниже приведены только данные экспериментальных исследований, результаты мета-анализов в связи с малочисленностью экспериментальных данных не учитывались): для rs2250889 *MMP9* ассоциации с РМЖ показаны лишь в одной работе [47], тогда как в трех исследованиях статистически значимых результатов выявлено не было [28, 48, 49]; для rs3787268 *MMP9* разнонаправленные связи с РМЖ (рисковое/протективное значение полиморфизма) обнаружены в работах [42, 48, 50] и отсутствие ассоциаций в исследовании [28]; для rs17576 не выявлены ассоциации с заболеванием в работах [28, 48], а противоположные результаты (рисковое/протективное значение полиморфизма) продемонстрированы в исследованиях [47, 51, 52]. Следует отметить, что *MMP9* так же известная как желатиназа В или коллагеназа IV типа за счет своего участия в процессах деградации коллагена IV типа и денатурированных коллагенов, согласно литературным данным, играет важную роль в процессах прогрессирования РМЖ и его метастазирования [23].

Заключение. В результате проведенного исследования установлены особенности ассоциаций полиморфизма генов *MMP* с РМЖ в зависимости от наличия/отсутствия у больных высокопенетрантных мутаций в генах *BRCA1* и *CHEK2*. Выявлено, что полиморфный локус rs1940475 *MMP8* связан с риском развития РМЖ у женщин с высокопенетрантными мутациями в генах *BRCA1* и *CHEK2*, тогда как полиморфизм

гена *MMP9* ассоциирован с заболеванием у женщин, не имеющих данных мутаций.

Информация о финансировании

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ «Изучение генетических факторов репродуктивного здоровья женщин» (МД-3284.2022.1.4).

Financial support

The study was supported by the grant of the President of the Russian Federation "Study of the genetic factors of women's reproductive health" (MD-3284.2022.1.4).

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Литература

1. Gradishar WJ, Anderson BO, Blair SL, et al. Breast cancer version 3.2014. Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN. 2014;12(4):542-590. DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2014.0058>
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. International Journal of Cancer. 2021;149:778-789. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. Ca-A Cancer Journal for Clinicians. 2021;71(3):209-249. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
4. Здравоохранение в России. 2021. Статистический сборник. М: Росстат; 2021.
5. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ, редакторы. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019.
6. Lilyquist J, Ruddy KJ, Vachon CM, et al. Common Genetic Variation and Breast Cancer Risk-Past, Present, and Future. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention. 2018;27(4):380-394. DOI: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-1144>

7. Shiozaki S, Korde LA. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. Annals of Oncology. 2015;26(7):1291-1299. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv022>

8. Валова ЯВ, Мингажева ЭТ, Прокофьева ДС, и др. Рак яичников в составе наследственных онкологических синдромов (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2021;7(4):330-362. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-2>

9. Michailidou K, Lindström S, Dennis J, et al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. Nature. 2017;551(7678):92-94. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature24284>

10. Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, et al. Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2016;315(1):68-76. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.17703>

11. Zhang H, Ahearn TU, Lecarpentier J, et al. Genome-wide association study identifies 32 novel breast cancer susceptibility loci from overall and subtype-specific analyses. Nature Genetics. 2020;52(6):572-581. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-020-0609-2>

12. Ahearn TU, Zhang H, Michailidou K, et al. Common variants in breast cancer risk loci predispose to distinct tumor subtypes. Breast Cancer Research. 2022;24(1):2. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13058-021-01484-x>

13. Lee JY, Kim J, Kim SW, et al. BRCA1/2-negative, high-risk breast cancers (BRCAx) for Asian women: genetic susceptibility loci and their potential impacts. Scientific Reports. 2018;8(1):15263. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31859-8>

14. Dofara SG, Chang SL, Diorio C. Gene Polymorphisms and Circulating Levels of MMP-2 and MMP-9: A Review of Their Role in Breast Cancer Risk. Anticancer Research. 2020;40(7):3619-3631. DOI: <https://doi.org/10.21873/anticanres.14351>

15. Przybylowska K, Kluczna A, Zadrożny M, et al. Polymorphisms of the promoter regions of matrix metalloproteinases genes MMP-1 and MMP-9 in breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment. 2006;95(1):65-72. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-005-9042-6>

16. Radisky ES, Radisky DC. Matrix metalloproteinases as breast cancer drivers and therapeutic targets. Frontiers in Bioscience - Landmark. 2015;20(7):1144-1163. DOI: <https://doi.org/10.2741/4364>

17. Eiro N, Gonzalez LO, Fraile M, et al. Breast Cancer Tumor Stroma: Cellular Components, Phenotypic Heterogeneity, Intercellular Communication, Prognostic Implications and Therapeutic Opportunities. *Cancers*. 2019;11(5):664. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers11050664>
18. Baker EA, Stephenson TJ, Reed MWR, et al. Expression of proteinases and inhibitors in human breast cancer progression and survival. *Molecular pathology* : MP. 2002;55(5):300-304. DOI: <https://doi.org/10.1136/mp.55.5.300>
19. McColgan P, Sharma P. Polymorphisms of matrix metalloproteinases 1, 2, 3 and 9 and susceptibility to lung, breast and colorectal cancer in over 30,000 subjects. *International Journal of Cancer*. 2009;125(6):1473-8. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.24441>
20. Zhou P, Du LF, Lv GQ, et al. Current evidence on the relationship between four polymorphisms in the matrix metalloproteinases (MMP) gene and breast cancer risk: a meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2011;127(3):813-818. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1294-0>
21. Liu D, Guo H, Li Y, et al. Association between polymorphisms in the promoter regions of matrix metalloproteinases (MMPs) and risk of cancer metastasis: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2012;7(2):e31251. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031251>
22. Bialkowska K, Marciak W, Muszyńska M, et al. Polymorphisms in MMP-1, MMP-2, MMP-7, MMP-13 and MT2A do not contribute to breast, lung and colon cancer risk in polish population. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. 2020;18:16. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13053-020-00147-w>
23. Zhang X, Jin G, Li J, Zhang L. Association between four MMP-9 polymorphisms and breast cancer risk: a meta-analysis. *Medical Science Monitor*. 2015;21:1115-1123. DOI: <https://doi.org/10.12659/MSM.893890>
24. Xu T, Zhang S, Qiu D, et al. Association between matrix metalloproteinase 9 polymorphisms and breast cancer risk: An updated meta-analysis and trial sequential analysis. *Gene*. 2020;759:144972. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144972>
25. Yan C, Sun C, Lu D, et al. Estimation of associations between MMP9 gene polymorphisms and breast cancer: Evidence from a meta-analysis. *International Journal of Biological Markers*. 2022;37(1):17246008221076145. DOI: <https://doi.org/10.1177/17246008221076145>
26. Lei H, Hemminki K, Altieri A, et al. Promoter polymorphisms in matrix metalloproteinases and their inhibitors: few associations with breast cancer susceptibility and progression. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2007;103(1):61-69. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-006-9345-2>
27. Roehe AV, Frazzon APG, Agnes G, et al. Detection of polymorphisms in the promoters of matrix metalloproteinases 2 and 9 genes in breast cancer in South Brazil: preliminary results. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2007;102(1):123-124. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-006-9273-1>
28. Beeghly-Fadiel A, Lu W, Shu XO, et al. MMP9 polymorphisms and breast cancer risk: a report from the Shanghai Breast Cancer Genetics Study. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2011;126(2):507-13. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1119-1>
29. Шевченко АВ, Коненков ВИ, Гарбуков ЕЮ, и др. Ассоциированность полиморфизма в промоторных участках генов металло-протеиназ (MMP2, MMP3, MMP9) с вариантами клинического течения рака молочной железы у женщин россии. *Вопросы онкологии*. 2014;60(5):630-635. DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2014-60-5-630-635>
30. Churnosov MI, Altuchova OB, Demakova NA, et al. Associations of cytokines genetic variants with myomatous knots sizes. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2014;5(6):1344-1347.
31. Krivoshei IV, Altuchova OB, Golovchenko OV, et al. Genetic factors of hysteromyoma. *Research Journal of Medical Sciences*. 2015;9(4):182-185. DOI: <https://doi.org/10.3923/rjmsci.2015.182.185>
32. Москаленко МИ, Пономаренко ИВ, Полонников АВ, и др. Полиморфный локус rs652438 гена MMP12 ассоциирован с развитием артериальной гипертензии у женщин. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(1):60-65. DOI: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-1-60-65>
33. Bushueva O, Solodilova M, Churnosov M, et al. The Flavin-Containing Monooxygenase 3 Gene and Essential Hypertension: The Joint Effect of Polymorphism E158K and Cigarette Smoking on Disease Susceptibility. *International Journal of Hypertension*. 2014;712169. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/712169>

34. Golovchenko O, Abramova M, Ponomarenko I, et al. Functionally significant polymorphisms of ESR1 and PGR and risk of intrauterine growth restriction in population of Central Russia. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*. 2020;253:52-57. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.07.045>
35. Ward LD, Kellis M. HaploReg v4: systematic mining of putative causal variants, cell types, regulators and target genes for human complex traits and disease. *Nucleic Acids Research*. 2016;44(D1):D877-D881. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1340>
36. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносов МИ. Ассоциация полиморфизма rs4986938 гена ESR2 с развитием гиперплазии эндометрия. *Акушерство и гинекология*. 2019;4:66-72. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>
37. Che R, Jack JR, Motsinger-Reif AA, et al. An adaptive permutation approach for genome-wide association study: evaluation and recommendations for use. *BioData Mining*. 2014;7:9. DOI: <https://doi.org/10.1186/1756-0381-7-9>
38. Yarosh SL, Kokhtenko EV, Churnosov MI, et al. Joint effect of glutathione S-transferase genotypes and cigarette smoking on idiopathic male infertility. *Andrologia*. 2015;47(9):980-986. DOI: <https://doi.org/10.1111/and.12367>
39. Polonikov A, Bykanova M, Ponomarenko I, et al. The contribution of CYP2C gene subfamily involved in epoxygenase pathway of arachidonic acids metabolism to hypertension susceptibility in Russian population. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2017;39(4):306-311. DOI: <https://doi.org/10.1080/10641963.2016.1246562>
40. GTEx Consortium. The GTEx Consortium atlas of genetic regulatory effects across human tissues. *Science*. 2020;369(6509):1318-1330. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aaz1776>
41. Decock J, Long JR, Laxton RC, et al. Association of matrix metalloproteinase-8 gene variation with breast cancer prognosis. *Cancer Research*. 2007;67(21):10214-10221. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-1683>
42. Wang K, Zhou Y, Li G, et al. MMP8 and MMP9 gene polymorphisms were associated with breast cancer risk in a Chinese Han population. *Scientific Reports*. 2018;8(1):13422. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31664-3>
43. Mavaddat N, Dunning AM, Ponder BA, et al. Common genetic variation in candidate genes and susceptibility to subtypes of breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2009;18(1):255-259. DOI: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0704>
44. Pharoah PD, Tyrer J, Dunning AM, et al. Association between common variation in 120 candidate genes and breast cancer risk. *PLoS Genetics*. 2007;3(3):e42. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0030042>
45. Juurikka K, Butler GS, Salo T, et al. The Role of MMP8 in Cancer: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(18):4506. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20184506>
46. Москаленко МИ. Вовлеченность генов матриксных металлопротеиназ в формирование артериальной гипертензии и еесложнений (обзор). *Научный результат. Медицина и фармация*. 2018;4(1):53-69. DOI: <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-1-53-69>
47. Chahil JK, Munretnam K, Samsudin N, et al. Genetic polymorphisms associated with breast cancer in malaysian cohort. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2015;30(2):134-9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12291-013-0414-0>
48. Fu F, Wang C, Chen LM, et al. The influence of functional polymorphisms in matrix metalloproteinase 9 on survival of breast cancer patients in a Chinese population. *DNA and Cell Biology*. 2013;32(5):274-82. DOI: <https://doi.org/10.1089/dna.2012.1928>
49. Al-Eitan LN, Jamous RI, Khasawneh RH. Candidate Gene Analysis of Breast Cancer in the Jordanian Population of Arab Descent: A Case-Control Study. *Cancer Investigation*. 2017;35(4):256-270. DOI: <https://doi.org/10.1080/07357907.2017.1289217>
50. Slattery ML, John E, Torres-Mejia G, et al. Matrix metalloproteinase genes are associated with breast cancer risk and survival: The Breast Cancer Health Disparities Study. *PLoS ONE*. 2013;8:e63165. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063165>
51. Resler AJ, Malone KE, Johnson LG, et al. Genetic variation in TLR or NFκB pathways and the risk of breast cancer: a case-control study. *BMC Cancer*. 2013;13:219. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-219>
52. Oliveira VA, Chagas DC, Amorim JR, et al. Association between matrix metalloproteinase-9 gene polymorphism and breast cancer in Brazilian women. *Clinics*. 2020;75:e1762. DOI: <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e1762>

References

1. Gradishar WJ, Anderson BO, Blair SL, et al. Breast cancer version 3.2014. Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN. 2014;12(4):542-590. DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2014.0058>
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. International Journal of Cancer. 2021;149:778-789. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. Ca-A Cancer Journal for Clinicians. 2021;71(3):209-249. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
4. Health care in Russia. 2021. Statistical compendium. Moscow: Rosstat; 2021. Russian.
5. Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV, editors. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITS radiologii» Minzdrava Rossii; 2019. Russian.
6. Lilyquist J, Ruddy KJ, Vachon CM, et al. Common Genetic Variation and Breast Cancer Risk-Past, Present, and Future. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention. 2018;27(4):380-394. DOI: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-1144>
7. Shiovitz S, Korde LA. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. Annals of Oncology. 2015;26(7):1291-1299. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv022>
8. Valova YV, Mingazheva ET, Prokofieva DS, et al. Ovarian cancer as part of hereditary cancer syndromes (review). Research Results in Biomedicine. 2021;7(4):330-362. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-2>
9. Michailidou K, Lindström S, Dennis J, et al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. Nature. 2017;551(7678):92-94. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature24284>
10. Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, et al. Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2016;315(1):68-76. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.17703>
11. Zhang H, Ahearn TU, Lecarpentier J, et al. Genome-wide association study identifies 32 novel breast cancer susceptibility loci from overall and subtype-specific analyses. Nature Genetics. 2020;52(6):572-581. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-020-0609-2>
12. Ahearn TU, Zhang H, Michailidou K, et al. Common variants in breast cancer risk loci predispose to distinct tumor subtypes. Breast Cancer Research. 2022;24(1):2. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13058-021-01484-x>
13. Lee JY, Kim J, Kim SW, et al. BRCA1/2-negative, high-risk breast cancers (BRCAx) for Asian women: genetic susceptibility loci and their potential impacts. Scientific Reports. 2018;8(1):15263. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31859-8>
14. Dofara SG, Chang SL, Diorio C. Gene Polymorphisms and Circulating Levels of MMP-2 and MMP-9: A Review of Their Role in Breast Cancer Risk. Anticancer Research. 2020;40(7):3619-3631. DOI: <https://doi.org/10.21873/anticanres.14351>
15. Przybylowska K, Kluczna A, Zadrożny M, et al. Polymorphisms of the promoter regions of matrix metalloproteinases genes MMP-1 and MMP-9 in breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment. 2006;95(1):65-72. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-005-9042-6>
16. Radisky ES, Radisky DC. Matrix metalloproteinases as breast cancer drivers and therapeutic targets. Frontiers in Bioscience - Landmark. 2015;20(7):1144-1163. DOI: <https://doi.org/10.2741/4364>
17. Eiro N, Gonzalez LO, Fraile M, et al. Breast Cancer Tumor Stroma: Cellular Components, Phenotypic Heterogeneity, Intercellular Communication, Prognostic Implications and Therapeutic Opportunities. Cancers. 2019;11(5):664. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers11050664>
18. Baker EA, Stephenson TJ, Reed MWR, et al. Expression of proteinases and inhibitors in human breast cancer progression and survival. Molecular pathology : MP. 2002;55(5):300-304. DOI: <https://doi.org/10.1136/mp.55.5.300>
19. McColgan P, Sharma P. Polymorphisms of matrix metalloproteinases 1, 2, 3 and 9 and susceptibility to lung, breast and colorectal cancer in over 30,000 subjects. International Journal of Cancer. 2009;125(6):1473-8. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.24441>
20. Zhou P, Du LF, Lv GQ, et al. Current evidence on the relationship between four polymorphisms in the matrix metalloproteinases (MMP) gene and breast cancer risk: a meta-analysis. Breast Cancer Research and Treatment. 2011;127(3):813-

818. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1294-0>
21. Liu D, Guo H, Li Y, et al. Association between polymorphisms in the promoter regions of matrix metalloproteinases (MMPs) and risk of cancer metastasis: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2012;7(2):e31251. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031251>
22. Białkowska K, Marciak W, Muszyńska M, et al. Polymorphisms in MMP-1, MMP-2, MMP-7, MMP-13 and MT2A do not contribute to breast, lung and colon cancer risk in polish population. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. 2020;18:16. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13053-020-00147-w>
23. Zhang X, Jin G, Li J, Zhang L. Association between four MMP-9 polymorphisms and breast cancer risk: a meta-analysis. *Medical Science Monitor*. 2015;21:1115-1123. DOI: <https://doi.org/10.12659/MSM.893890>
24. Xu T, Zhang S, Qiu D, et al. Association between matrix metalloproteinase 9 polymorphisms and breast cancer risk: An updated meta-analysis and trial sequential analysis. *Gene*. 2020;759:144972. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144972>
25. Yan C, Sun C, Lu D, et al. Estimation of associations between MMP9 gene polymorphisms and breast cancer: Evidence from a meta-analysis. *International Journal of Biological Markers*. 2022;37(1):17246008221076145. DOI: <https://doi.org/10.1177/17246008221076145>
26. Lei H, Hemminki K, Altieri A, et al. Promoter polymorphisms in matrix metalloproteinases and their inhibitors: few associations with breast cancer susceptibility and progression. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2007;103(1):61-69. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-006-9345-2>
27. Rohe AV, Frazzon APG, Agnes G, et al. Detection of polymorphisms in the promoters of matrix metalloproteinases 2 and 9 genes in breast cancer in South Brazil: preliminary results. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2007;102(1):123-124. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-006-9273-1>
28. Beeghly-Fadiel A, Lu W, Shu XO, et al. MMP9 polymorphisms and breast cancer risk: a report from the Shanghai Breast Cancer Genetics Study. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2011;126(2):507-13. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1119-1>
29. Shevchenko AV, Konenkov VI, Garbukov Elu, et al. Associating of polymorphism in the promoter regions of genes of metalloproteinase (MMP2, MMP3, MMP9) with options of the clinical course of breast cancer in Russian women. *Voprosy onkologii*. 2014;60(5):630-635. Russian. DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2014-60-5-630-635>
30. Churnosov MI, Altuchova OB, Demakova NA, et al. Associations of cytokines genetic variants with myomatous knots sizes. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2014;5(6):1344-1347.
31. Krivoshei IV, Altuchova OB, Golovchenko OV, et al. Genetic factors of hysteromyoma. *Research Journal of Medical Sciences*. 2015;9(4):182-185. DOI: <https://doi.org/10.3923/rjmsci.2015.182.185>
32. Moskalenko MI, Ponomarenko IV, Polonikov AV, et al. Polymorphic locus rs652438 of the MMP12 gene is associated with the development of hypertension in women. *Arterial Hypertension*. 2019;25(1):60-65. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-1-60-65>
33. Bushueva O, Solodilova M, Churnosov M, et al. The Flavin-Containing Monooxygenase 3 Gene and Essential Hypertension: The Joint Effect of Polymorphism E158K and Cigarette Smoking on Disease Susceptibility. *International Journal of Hypertension*. 2014;712169. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/712169>
34. Golovchenko O, Abramova M, Ponomarenko I, et al. Functionally significant polymorphisms of ESR1 and PGR and risk of intrauterine growth restriction in population of Central Russia. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*. 2020;253:52-57. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.07.045>
35. Ward LD, Kellis M. HaploReg v4: systematic mining of putative causal variants, cell types, regulators and target genes for human complex traits and disease. *Nucleic Acids Research*. 2016;44(D1):D877-D881. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1340>
36. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Association of ESR2 rs4986938 polymorphism with the development of endometrial hyperplasia. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;4:66-72. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>

37. Che R, Jack JR, Motsinger-Reif AA, et al. An adaptive permutation approach for genome-wide association study: evaluation and recommendations for use. *BioData Mining*. 2014;7:9. DOI: <https://doi.org/10.1186/1756-0381-7-9>
38. Yarosh SL, Kokhtenko EV, Churnosov MI, et al. Joint effect of glutathione S-transferase genotypes and cigarette smoking on idiopathic male infertility. *Andrologia*. 2015;47(9):980-986. DOI: <https://doi.org/10.1111/and.12367>
39. Polonikov A, Bykanova M, Ponomarenko I, et al. The contribution of CYP2C gene subfamily involved in epoxygenase pathway of arachidonic acids metabolism to hypertension susceptibility in Russian population. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2017;39(4):306-311. DOI: <https://doi.org/10.1080/10641963.2016.1246562>
40. GTEx Consortium. The GTEx Consortium atlas of genetic regulatory effects across human tissues. *Science*. 2020;369(6509):1318-1330. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aaz1776>
41. Decock J, Long JR, Laxton RC, et al. Association of matrix metalloproteinase-8 gene variation with breast cancer prognosis. *Cancer Research*. 2007;67(21):10214-10221. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-1683>
42. Wang K, Zhou Y, Li G, et al. MMP8 and MMP9 gene polymorphisms were associated with breast cancer risk in a Chinese Han population. *Scientific Reports*. 2018;8(1):13422. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31664-3>
43. Mavaddat N, Dunning AM, Ponder BA, et al. Common genetic variation in candidate genes and susceptibility to subtypes of breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2009;18(1):255-259. DOI: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0704>
44. Pharoah PD, Tyrer J, Dunning AM, et al. Association between common variation in 120 candidate genes and breast cancer risk. *PLoS Genetics*. 2007;3(3):e42. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0030042>
45. Juurikka K, Butler GS, Salo T, et al. The Role of MMP8 in Cancer: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(18):4506. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20184506>
46. Moskalenko MI. The involvement of genes of matrix metalloproteinases in the development of arterial hypertension and its complication (review). *Research Result. Medicine and Pharmacy*. 2018;4(1):53-69. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-1-53-69>
47. Chahil JK, Munretnam K, Samsudin N, et al. Genetic polymorphisms associated with breast cancer in malaysian cohort. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2015;30(2):134-9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12291-013-0414-0>
48. Fu F, Wang C, Chen LM, et al. The influence of functional polymorphisms in matrix metalloproteinase 9 on survival of breast cancer patients in a Chinese population. *DNA and Cell Biology*. 2013;32(5):274-82. DOI: <https://doi.org/10.1089/dna.2012.1928>
49. Al-Eitan LN, Jamous RI, Khasawneh RH. Candidate Gene Analysis of Breast Cancer in the Jordanian Population of Arab Descent: A Case-Control Study. *Cancer Investigation*. 2017;35(4):256-270. DOI: <https://doi.org/10.1080/07357907.2017.1289217>
50. Slattery ML, John E, Torres-Mejia G, et al. Matrix metalloproteinase genes are associated with breast cancer risk and survival: The Breast Cancer Health Disparities Study. *PLoS ONE*. 2013;8:e63165. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063165>
51. Resler AJ, Malone KE, Johnson LG, et al. Genetic variation in TLR or NFkappaB pathways and the risk of breast cancer: a case-control study. *BMC Cancer*. 2013;13:219. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-219>
52. Oliveira VA, Chagas DC, Amorim JR, et al. Association between matrix metalloproteinase-9 gene polymorphism and breast cancer in Brazilian women. *Clinics*. 2020;75:e1762. DOI: <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e1762>

Статья поступила в редакцию 12 января 2022 г.
Поступила после доработки 25 февраля 2022 г.
Принята к печати 2 марта 2022 г.

Received 12 January 2022

Revised 25 February 2022

Accepted 2 March 2022

Информация об авторах

Надежда Витальевна Павлова, соискатель по научной специальности 1.5.7 – Генетика ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: doc.ss@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7754-5231>.

Валентина Семеновна Орлова, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры

акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: orlova@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3882-9191>.

Ирина Витальевна Батлутская, доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой биотехнологии и микробиологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: bat@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0068-6586>.

Ольга Алексеевна Ефремова, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой факультетской терапии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: efremova@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6395-1626>.

Ирина Васильевна Пономаренко, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры медико-биологических дисциплин ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: ponomarenko_i@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>.

Information about the authors

Nadezhda V. Pavlova, Applicant in Scientific Specialty 1.5.7 – Genetics, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: doc.ss@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7754-5231>.

Valentina S. Orlova, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: orlova@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3882-9191>.

Irina V. Bathutskaya, Doct. Sci. (Biology), Associate Professor, Head of the Department of Biotechnology and Microbiology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: bat@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0068-6586>.

Olga A. Efremova, Doct. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: efremova@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6395-1626>.

Irina V. Ponomarenko, Doct. Sci. (Medicine), Associate Professor, Professor at the Department of Biomedical Disciplines, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: ponomarenko_i@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>.