

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2024 • том 18 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2024 Vol. 18 No 1

<https://gynecology.ru>

Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-35; эл. почта: info@irbis-4.ru. Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.



Роль взаимодействий генов *SLCO1B1*, *NR2F2*, *JMJD1C* и ожирения при развитии рака молочной железы

К.Н. Пасенов, И.В. Пономаренко, М.И. Чурносков

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»;
Россия, 308015 Белгород, ул. Победы, д. 85

Для контактов: Михаил Иванович Чурносков, e-mail: churnosov@bsu.edu.ru

Резюме

Цель: оценить роль полиморфных вариантов rs4149056 *SLCO1B1*, rs8023580 *NR2F2* и rs7910927 *JMJD1C* при развитии рака молочной железы (РМЖ) у женщин в зависимости от наличия/отсутствия ожирения.

Материалы и методы. Выполнено ретроспективное сравнительное исследование на выборке из 1498 женщин (358 больных РМЖ и 1140 контроля), которые в зависимости от наличия/отсутствия ожирения были разделены на 2 группы: с ожирением (119 больных РМЖ и 253 контроля) и без ожирения (239 больных РМЖ и 887 контроля). Выполнено генотипирование 3 однонуклеотидных полиморфизмов (англ. single nucleotide polymorphism, SNP) – rs7910927 *JMJD1C*, rs8023580 *NR2F2*, rs4149056 *SLCO1B1* и проведен анализ ассоциаций этих локусов и их взаимодействий с РМЖ отдельно в каждой группе женщин – с ожирением и без ожирения.

Результаты. Полиморфизмы rs8023580 *NR2F2*, rs4149056 *SLCO1B1* и rs7910927 *JMJD1C* самостоятельно не ассоциированы с РМЖ у женщин как с ожирением, так и без ожирения, тогда как их межлокусные взаимодействия являются РМЖ-значимыми в каждой из этих групп женщин ($p_{perm} = 0,047$ и $p_{perm} = 0,0012$ соответственно). Среди женщин с ожирением комбинация генотипов TC-TT-GG (для rs8023580–rs4149056–rs7910927) связана с низким риском развития РМЖ ($\beta = -2,45$), а комбинация генотипов TC-TC-GG ассоциирована с повышенным риском возникновения заболевания ($\beta = 1,42$). У женщин без ожирения защитное действие на возникновение РМЖ имеет комбинация генотипов TC-TT-GT ($\beta = -0,47$), а рисковое влияние – TC-TC-GT ($\beta = 0,91$) и TC-CC-GT ($\beta = 1,45$). Появление в генотипе женщины аллеля C rs4149056 и увеличение его «концентрации» приводит к повышению риска возникновения заболевания.

Закключение. Аллельный вариант C rs4149056 при межлокусных взаимодействиях генов *SLCO1B1*, *NR2F2* и *JMJD1C* является «универсальным» фактором, повышающим риск развития РМЖ как у женщин с ожирением, так и без ожирения. Генотип GG rs7910927 является РМЖ-значимым в межлокусных взаимодействиях у женщин с ожирением, а у женщин без ожирения таковым является генотип GT rs7910927.

Ключевые слова: рак молочной железы, РМЖ, ожирение, полиморфизм, rs4149056, ассоциации

Для цитирования: Пасенов К.Н., Пономаренко И.В., Чурносков М.И. Роль взаимодействий генов *SLCO1B1*, *NR2F2*, *JMJD1C* и ожирения при развитии рака молочной железы. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2024;18(1):35–45. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.463>.

An interplay between genes *SLCO1B1*, *NR2F2*, *JMJD1C* and obesity in developing breast cancer

Konstantin N. Pasenov, Irina V. Ponomarenko, Mikhail I. Churnosov

Belgorod National Research University; 85 Pobedy Str., Belgorod 308015, Russia

Corresponding author: Mikhail I. Churnosov, e-mail: churnosov@bsu.edu.ru

Abstract

Aim: to evaluate a role of polymorphic variants rs4149056 *SLCO1B1*, rs8023580 *NR2F2* and rs7910927 *JMJD1C* in developing obesity-related female breast cancer (BC).

Materials and Methods. A retrospective comparative study was performed on a sample of 1,498 women (358 BC patients and 1,140 control subjects) stratified into 2 groups based on verified obesity: obese (119 BC patients and 253 control subjects) and

non-obese (239 BC patients and 887 control subjects). Genotyping of three single nucleotide polymorphisms (SNP) – rs7910927 *JMJD1C*, rs8023580 *NR2F2*, rs4149056 *SLCO1B1* was performed to be further analyzed separately in each group of obese and non-obese women for associations of such loci and interplay with breast cancer.

Results. Polymorphisms rs8023580 *NR2F2*, rs4149056 *SLCO1B1* and rs7910927 *JMJD1C* are not independently associated with BC in obese and non-obese women, whereas their interlocus interactions are BC-significant in each of the examined groups ($p_{\text{perm}} = 0.047$ and $p_{\text{perm}} = 0.0012$, respectively). Among obese women, the combination of TC-TT-GG genotypes (for rs8023580–rs4149056–rs7910927) is associated with a low risk of developing BC ($\beta = -2.45$), whereas the combination of TC-TC-GG genotypes is associated with increased BC risk ($\beta = 1.42$). In non-obese women, a combination of the TC-TT-GT genotypes ($\beta = -0.47$) has a protective effect on the BC occurrence, and the risk effect is coupled to TC-TC-GT ($\beta = 0.91$) and TC-CC-GT ($\beta = 1.45$). The appearance of allele C rs4149056 in female genotype and its increased "concentration" results in higher BC risk.

Conclusion. The allele variant C rs4149056 in the interlocus interactions between the *SLCO1B1*, *NR2F2* and *JMJD1C* genes is a "universal" factor that elevates BC risk in both obese and non-obese women. The genotype GG rs7910927 is BC-significant in interlocus interactions in obese women, whereas in non-obese women it is coupled to the genotype GT rs7910927.

Keywords: breast cancer, BC, obesity, polymorphism, rs4149056, associations

For citation: Pasenov K.N., Ponomarenko I.V., Churnosov M.I. An interplay between genes *SLCO1B1*, *NR2F2*, *JMJD1C* and obesity in developing breast cancer. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024;18(1):35–45. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.463>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Рак молочной железы (РМЖ) – это наиболее часто встречающееся онкологическое заболевание у женщин.
- ▶ Ожирение, половые гормоны и глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), являются значимыми факторами патогенеза РМЖ.
- ▶ Ожирение модифицирует уровень ГСПГ и половых гормонов в организме.

Что нового дает статья?

- ▶ Аллельный вариант C rs4149056 при межлокусных взаимодействиях генов *SLCO1B1*, *NR2F2* и *JMJD1C* является «универсальным» фактором, повышающим риск развития РМЖ как у женщин с ожирением, так и без ожирения.
- ▶ Генотип GG rs7910927 является РМЖ-значимым в межлокусных взаимодействиях у женщин с ожирением, а у женщин без ожирения таковым является генотип GT rs7910927.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Различия в генетической детерминации РМЖ при межгенных взаимодействиях *SLCO1B1*, *NR2F2* и *JMJD1C* (вклад локуса rs7910927) у женщин с ожирением и без ожирения следует учитывать при оценке риска возникновения заболевания.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ Breast cancer (BC) is the most common cancer type in women.
- ▶ Obesity, sex hormones and sex hormone-binding globulin (SHBG) are significant factors in BC pathogenesis.
- ▶ Obesity modifies SHBG and sex hormone level *in vivo*.

What are the new findings?

- ▶ The allele variant C rs4149056 in the interlocus interactions between the *SLCO1B1*, *NR2F2* and *JMJD1C* genes is a "universal" factor that increases BC risk in both obese and non-obese women.
- ▶ The genotype GG rs7910927 is BC-significant in interlocus interactions in obese women, whereas in non-obese women it is coupled to the genotype GT rs7910927.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Differences in BC-related genetic determination upon intergenic interactions between *SLCO1B1*, *NR2F2* and *JMJD1C* (contribution of the rs7910927 locus) in obese and non-obese women should be taken into account while assessing BC risk.

Введение / Introduction

Согласно данным Международного агентства по изучению рака (англ. International Agency for Research on Cancer, IARC), в мире ежегодно регистрируется более 2 млн новых случаев рака молочной железы (РМЖ), и у 685 тысяч женщин РМЖ является причиной смерти [1, 2]. По оценкам экспертов ВОЗ, к 2040 г. ежегодное количество женщин с впервые выявленным РМЖ в мире возрастет до более чем 3 млн человек (прирост составит 39 %), а ежегодное число женщин, умерших от РМЖ, увеличится до 1 млн (прирост составит 49 %) [3]. Не меньшие темпы прироста за-

болеваемости/смертности РМЖ к 2040 г. прогнозируются и для Российской Федерации (РФ): ежегодное количество впервые заболевших возрастет на 37 % и достигнет уровня более 100 тыс., а число умерших от РМЖ увеличится на 49 % и составит около 35 тыс. человек [3].

Рак молочной железы имеет «выраженную» наследственную природу [4–10]. Во-первых, согласно данным близнецовых исследований, выполненных в европейских популяциях и включающих материалы о нескольких десятках [4] и сотнях [5] тысяч пар близнецов, вклад генетических факторов в развитие РМЖ составляет 31 %. Во-вторых, свыше 25 %

наследственных случаев заболевания обусловлены мутациями в высоко пенетрантных (*BRCA1*, *BRCA2*, *PTEN*, *TP53*, *CDH1*, *STK11*) генах, которые повышают риск развития РМЖ до 80 %, и 2–3 % – в умеренно пенетрантных (*CHEK2*, *BRIP1*, *ATM*, *PALB2*) генах, которые обуславливают двукратное увеличение риска возникновения РМЖ [6]. В-третьих, результаты проведенных масштабных полногеномных исследований (англ. genome-wide association study, GWAS) показали ассоциации с заболеванием свыше 220 полиморфных локусов многочисленных генов-кандидатов [8, 9], и эти GWAS однонуклеотидных полиморфизмов (англ. single nucleotide polymorphism, SNP) «объясняют» 18 % наследуемости РМЖ. Однако при этом лишь у 30–40 % заболевших РМЖ имеетсяотягощенный семейный анамнез, и лишь 5 % случаев болезни связаны с мутациями в высоко и умеренно пенетрантных генах [10], а GWAS локусы «описывают» лишь около 44 % предполагаемых генетических детерминант РМЖ (18 % из 41 %) [8], что указывает на наличие проблемы «скрытой» наследственности при РМЖ и определяет актуальность дальнейших генетических исследований заболевания.

Рак молочной железы является гормонозависимым заболеванием, в патофизиологию которого широко вовлечены половые гормоны (эстрогены, тестостерон и др.) [11–13]. Считается, что более высокий уровень половых гормонов повышает риск развития РМЖ, однако эти взаимосвязи (наличие/направленность) зависят от пре- и постменопаузального статуса, индекса массы тела (ИМТ) женщины, рецепторного статуса опухоли и др. [11, 13]. В регуляцию концентрации биодоступных тестостерона и эстрадиола вовлечен глобулин, связывающий половые гормоны (англ. sex hormone-binding globulin, SHBG), высокий уровень которого в организме приводит к снижению содержания свободных («активных») половых гормонов, что имеет важное значение для патофизиологии РМЖ [14, 15].

Значимым фактором риска развития РМЖ у постменопаузальных женщин является ожирение за счет более высокой продукции эстрогенов из андрогенов в жировой ткани [16–18]. При этом уровень SHBG и SHBG-связанных половых гормонов (андрогены и эстрогены) в значительной степени коррелирует с ИМТ: половые гормоны имеют положительные корреляции с ИМТ, а SHBG – отрицательные [19, 20]. Таким образом, можно предположить, что ИМТ, являясь значимым модификатором уровня SHBG и связанных с ним половых гормонов в организме, может оказывать и значимое влияние на характер связи генов-кандидатов SHBG с РМЖ. В рамках данной гипотезы выполнено настоящее исследование.

Цель: оценить роль полиморфных вариантов rs4149056 *SLC01B1*, rs8023580 *NR2F2* и rs7910927 *JMJD1C* при развитии РМЖ у женщин в зависимости от наличия/отсутствия ожирения.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

Проведен ретроспективный сравнительный анализ генетических характеристик (частот аллелей, генотипов и комбинаций генотипов) больных РМЖ и контрольной группы. ОГБУЗ «Белгородский областной онкологический диспансер» в течение 2010–2016 гг. послужил клинической базой, на которой формировалась выборка больных ($n = 358$). ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа» в этот же период времени являлась базой (в ходе проводимой диспансеризации населения) для формирования группы контроля ($n = 1140$). Верификация диагноза РМЖ основывалась на данных иммуногистохимического лабораторного исследования (проводилось сертифицированными врачами-патологоанатомами в ОГБУЗ «Белгородское патологоанатомическое бюро») опухолевого материала, полученного в ходе проведения оперативного вмешательства по поводу данного заболевания [21].

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения для группы с РМЖ: гистологически подтвержденный диагноз «карцинома молочной железы»; впервые выявленное заболевание; принадлежность к русской национальности; проживание/рождение участника исследования в населенных пунктах Центрально-Черноземного региона РФ [22].

Критерии исключения для группы с РМЖ: иные разновидности злокачественных образований молочной железы; принадлежность к иной (не русской) национальности; проживание/рождение участника исследования вне населенных пунктов Центрально-Черноземного региона РФ; близкая степень (1–2 степень) родства между участниками исследования.

Критерии включения для группы контроля: женский пол; принадлежность к русской национальности; проживание/рождение участника исследования в населенных пунктах Центрально-Черноземного региона РФ.

Критерии исключения для группы контроля: наличие злокачественных и тяжелых соматических заболеваний; принадлежность к иной (не русской) национальности; проживание/рождение участника исследования вне населенных пунктов Центрально-Черноземного региона РФ; близкая степень (1–2 степень) родства между участниками исследования.

Группы обследованных / Patient groups

Общий объем изученной выборки составил 1498 женщин (358 больных РМЖ и 1140 контроля), которые в зависимости от наличия/отсутствия ожирения были разделены на 2 группы: с ожирением (119 больных

РМЖ и 253 контроля) и без ожирения (239 больных РМЖ и 887 контроля). Для определения наличия ожирения у каждой женщины был рассчитан ИМТ как отношение массы тела к росту ($\text{кг}/\text{м}^2$). Значение ИМТ > 30 свидетельствовало о наличии ожирения. Показатели ИМТ в изучаемых группах были следующие: больные РМЖ с ожирением – $34,95 \pm 4,76$ и группа контроля с ожирением – $33,66 \pm 4,12$ ($p = 0,007$); больные РМЖ без ожирения – $27,55 \pm 2,85$ и группа контроля без ожирения – $26,54 \pm 2,71$ ($p = 0,01$). Детальная характеристика изучаемых групп женщин приведена в ранее опубликованной работе N. Pavlova с соавт. [23].

Этические аспекты / Ethical aspects

При планировании/проведении данного исследования было получено одобрение этического комитета медицинского института НИУ БелГУ (протокол № 4 от 11.04.2012) и учитывались стандарты, изложенные в Надлежащей клинической практике (англ. Good Clinical Practice, GCP) и Хельсинской декларации. Каждая обследуемая подтвердила согласие (подписано собственноручно) на участие в настоящей работе.

Методы лабораторного генетического исследования / Methods for laboratory genetic study

Проведено генотипирование трех SNP – rs7910927 *JMJD1C*, rs8023580 *NR2F2*, rs4149056 *SLCO1B1*, связь которых с концентрацией SHBG показана в ранее выполненных GWAS [24–27]. Для генотипирования SNP применяли амплификаторы CFX96 и комплекты реагентов, специально разработанных «Тест-Ген» (Тест-Ген, Россия) для данного исследования, использовали метод TaqMan-зондов и методики, приведенные ранее [28].

Методы генетико-статистического анализа / Methods of genetic-statistical analysis

Выполнен анализ ассоциаций rs7910927 *JMJD1C*, rs8023580 *NR2F2*, rs4149056 *SLCO1B1* и их взаимодействий с РМЖ отдельно в каждой изученной группе женщин – с ожирением и без ожирения. Перед процедурой анализа ассоциаций все локусы прошли проверку на соответствие их распределения закономерности Харди–Вайнберга; при показателе $p_{\text{Харди-Вайнберг}} > 0,05$ локус использовали далее в генетических расчетах [29]. При оценке ассоциаций использовали 2 подхода: 1) были рассмотрены ассоциации каждого изученного SNP с заболеванием, вычисляли отношение шансов (ОШ) и его 95 % доверительный интервал (95 % ДИ) [30] в различных генетических моделях (в расчетах использовали программное обеспечение gPLINK (<https://zzz.bwh.harvard.edu/plink/gplink.shtml>) [31]); 2) выполнено в программе MB-MDR (англ. Model Based Multifactor Dimensionality Reduction) одноименным методом анализа [32] моделирование по-

тенциально значимых для РМЖ межлокусных комбинаций генотипов, а также смоделированы конкретные комбинации генотипов, имеющие рисковое или протективное влияние на риск возникновения заболевания. Как при оценке самостоятельных генетических эффектов рассматриваемых локусов, так и при анализе их взаимодействия между собой проводилась коррекция на конфаундер (возраст) и множественные сравнения – выполнялись пермутационные процедуры с расчетом p_{perm} [33]. В качестве «приемлемого» уровня статистической значимости выявляемых отличий в генетических характеристиках между больными и контролем была принята величина $p_{\text{perm}} \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение / Results and Discussion

Оценка главных эффектов SNP при раке молочной железы / Assessment of major SNP-related effects in breast cancer

Полученные данные о распределении генотипов/аллелей rs7910927 *JMJD1C*, rs8023580 *NR2F2*, rs4149056 *SLCO1B1* в группах больных/контроля с ожирением/без ожирения представлены в **таблице 1**. Материалы таблицы позволяет заключить, что, во-первых, соотношение между наблюдаемым/ожидаемым распределением полиморфизмов во всех 4 рассмотренных подгруппах не имеет статистически значимых различий ($p_{\text{Харди-Вайнберг}} > 0,05$), и поэтому полученные экспериментальные данные не имеют никаких ограничений для использования в генетико-статистических расчетах при оценке риска РМЖ. Во-вторых, все 3 рассмотренных полиморфизма (rs7910927 *JMJD1C*, rs8023580 *NR2F2*, rs4149056 *SLCO1B1*) не оказывают самостоятельного статистически значимого влияния на риск развития РМЖ ни в одной из 4 проанализированных генетических моделях ($p_{\text{perm}} > 0,05$).

Моделирование межлокусных взаимодействий, ассоциированных с раком молочной железы / Modeling of breast cancer-associated interlocus interactions

Проведенное методом MB-MDR (в одноименной программе) моделирование межлокусных взаимодействий, связанных с РМЖ, показало статистически достоверные взаимодействия рассматриваемых 3 полиморфизмов (rs8023580–rs4149056–rs7910927) как в подгруппе женщин с ожирением ($p = 0,013$; $p_{\text{perm}} = 0,047$), так и в подгруппе индивидов без ожирения ($p = 0,0002$; $p_{\text{perm}} = 0,0012$). Статистические показатели трехлокусной модели (rs8023580–rs4149056–rs7910927), ассоциированной с риском РМЖ, у женщин с ожирением были следующие: коэффициент регрессии (β) и показатель Вальда (англ. Wald statistic) для комбинаций генотипов рисковой направленности – 1,42 и 3,99 соответственно, для комбинаций

Таблица 1. Распределение полиморфных вариантов SHBG-связанных генов у больных раком молочной железы (РМЖ) и в контроле в зависимости от наличия/отсутствия ожирения.

Table 1. Obesity-coupled distribution of polymorphic variants of SHBG-related genes in patients with breast cancer (BC) and control subjects.

Локус Locus	Генотипы, аллели Genotypes, alleles	Женщины с ожирением (ИМТ ≥ 30) Obese women (BMI ≥ 30)		Женщины без ожирения (ИМТ < 30) Non-obese women (BMI < 30)	
		Больные РМЖ BC patients n = 119 n (%)	Контроль Control n = 253 n (%)	Больные РМЖ BC patients n = 239 n (%)	Контроль Control n = 887 n (%)
rs7910927 JMJD1C	GG	30 (25,42)	60 (24,90)	62 (26,27)	213 (25,03)
	GT	62 (52,54)	134 (55,60)	124 (52,54)	420 (49,35)
	TT	26 (22,04)	47 (19,50)	50 (21,19)	218 (25,62)
	Минорный аллель Т Minor allele T	48,31	47,30	47,46	50,29
	P	0,712	0,093	0,437	0,732
	Показатели ассоциаций Association indicators	OR = 1,04 (0,76–1,42); p = 0,801 (1) OR = 1,03 (0,70–1,51); p = 0,888 (2) OR = 0,98 (0,54–1,78); p = 0,949 (3) OR = 1,10 (0,58–2,09); p = 0,761 (4)		OR = 0,89 (0,73–1,10); p = 0,276 (1) OR = 0,90 (0,70–1,17); p = 0,446 (2) OR = 0,84 (0,56–1,27); p = 0,415 (3) OR = 0,91 (0,59–1,40); p = 0,668 (4)	
rs4149056 SLC01B1	TT	72 (61,02)	133 (58,85)	147 (62,55)	490 (60,80)
	TC	41 (34,75)	86 (38,05)	80 (34,04)	269 (33,37)
	CC	5 (4,23)	7 (3,10)	8 (3,41)	47 (5,83)
	Минорный аллель С Minor allele C	21,61	22,12	20,43	22,52
	P	1,000	0,174	0,552	0,226
	Показатели ассоциаций Association indicators	OR = 0,97 (0,66–1,42); p = 0,877 (1) OR = 0,95 (0,59–1,53); p = 0,831 (2) OR = 0,88 (0,51–1,52); p = 0,646 (3) OR = 1,54 (0,36–6,54); p = 0,557 (4)		OR = 0,88 (0,69–1,14); p = 0,336 (1) OR = 1,03 (0,75–1,42); p = 0,838 (2) OR = 1,08 (0,73–1,58); p = 0,709 (3) OR = 0,88 (0,36–2,14); p = 0,779 (4)	
rs8023580 NR2F2	TT	61 (51,69)	130 (54,85)	126 (53,39)	435 (51,24)
	TC	52 (44,07)	88 (37,13)	95 (40,25)	332 (39,10)
	CC	5 (4,24)	19 (8,02)	15 (6,36)	82 (9,66)
	Минорный аллель С Minor allele C	26,27	26,58	26,48	29,21
	P	0,162	0,505	0,738	0,115
	Показатели ассоциаций Association indicators	OR = 0,98 (0,69–1,40); p = 0,930 (1) OR = 0,82 (0,53–1,27); p = 0,375 (2) OR = 0,82 (0,49–1,39); p = 0,470 (3) OR = 0,63 (0,19–2,11); p = 0,453 (4)		OR = 0,87 (0,69–1,10); p = 0,246 (1) OR = 0,96 (0,72–1,27); p = 0,760 (2) OR = 1,07 (0,74–1,55); p = 0,707 (3) OR = 0,60 (0,29–1,24); p = 0,169 (4)	

Примечание: P – значимость отклонения от равновесия Харди-Вайнберга; в строках «Показатели ассоциаций» приведены данные для аллельной (1), аддитивной (2), доминантной (3) и рецессивной (4) моделей в формате OR (95 % ДИ) – отношение шансов и его 95 % доверительный интервал; p – уровень статистической значимости.

Note: P – significance of deviation from Hardy-Weinberg equilibrium; in the lines “Indicators of associations” the data for allelic (1), additive (2), dominant (3) and recessive (4) models are presented in OR format (95 % CI) – odds ratio and its 9 % confidence interval; p – significance level.

генотипов протективной направленности – $\beta = -2,45$, Wald statistic = 5,09; у женщин без ожирения: для комбинаций генотипов рисковой направленности – $\beta = 1,03$, Wald statistic = 14,07, для комбинаций генотипов протективной направленности – $\beta = -0,62$, Wald statistic = 5,63. Вышеприведенные данные указывают на то, что данная трехлокусная комбинация, во-первых, имеет наиболее выраженный фенотипический

эффект протективной направленности среди женщин с ожирением, о чем свидетельствует наиболее высокое значение $\beta = -2,45$ в этой подгруппе; во-вторых, наиболее существенное статистически подтвержденное влияние (характеризуется максимальными значениями Wald statistic = 14,07) эта комбинация демонстрирует среди женщин без ожирения (рисковый эффект).

Моделирование РМЖ-рисковых/протективных комбинаций генотипов / Modeling of breast cancer risk/protective genotypic combinations

Среди женщин с ожирением были смоделированы 2 трехлокусные комбинации генотипов, ассоциированные с РМЖ, одна протективной направленности (TC rs8023580 – **ТТ** rs4149056 – GG rs7910927; $\beta = -2,45$; $p = 0,024$), другая – рисковой направленности (TC rs8023580 – **ТС** rs4149056 – GG rs7910927; $\beta = 1,42$; $p = 0,046$). Следует отметить, что эти 2 комбинации генотипов (протективная/рисковая) отличаются между собой только по генотипу локуса rs4149056: в протективной комбинации присутствует генотип ТТ этого SNP ($\beta = -2,45$), в рисковой – генотип ТС ($\beta = 1,42$). Таким образом появление в трехлокусной комбинации генотипов лишь одного аллеля С rs4149056 существенно видоизменяет конечный фенотипический эффект данной комбинации генотипов: она из протективной становится рисковой для развития РМЖ.

У женщин без ожирения статистически значимыми для риска РМЖ оказались 3 комбинации генотипов: одна протективная (TC rs8023580 – **ТТ** rs4149056 – GT rs7910927; $\beta = -0,47$; $p = 0,049$), 2 другие – рисковые (TC rs8023580 – **ТС** rs4149056 – GT rs7910927; $\beta = 0,91$; $p = 0,004$ и TC rs8023580 – **СС** rs4149056 – GT rs7910927; $\beta = 1,45$; $p = 0,048$). Обращает на себя внимание наличие у женщин без ожирения такой же закономерности по фенотипическому эффекту генотипов локуса rs4149056, как и у женщин с ожирением, только еще более выраженной. Так, у женщин без ожирения, не имеющих в генотипе аллеля С rs4149056 (генотип ТТ), вышеуказанная трехлокусная комбинация генотипов является протективной по отношению к РМЖ ($\beta = -0,47$); при появлении в генотипе одного аллеля С rs4149056 (генотип ТС) трехлокусная комбинация становится фактором риска развития РМЖ ($\beta = 0,91$), и максимальный рискованный эффект ($\beta = 1,45$) данная трехлокусная комбинация демонстрирует при наличии у женщины в генотипе двух аллелей С rs4149056 (генотип СС).

Итак, на основе вышеприведенных данных можно сделать заключение, что полиморфизм rs4149056 при межлокусных взаимодействиях генов *SLCO1B1*, *NR2F2* и *JMJD1C* является «универсальным» генетическим фактором, определяющим риск развития РМЖ как у женщин с ожирением, так и без ожирения: появление в генотипе женщины аллеля С rs4149056 приводит к повышению риска возникновения заболевания.

Следует отметить одну особенность межлокусных взаимодействий, отличающих между собой подгрупп женщин с ожирением и без ожирения: у женщин с ожирением РМЖ-значимым генотипом, входящим в состав трехлокусной комбинации, связанной с риском развития заболевания, является генотип GG rs7910927, а у женщин без ожирения РМЖ-значимым является генотип GT rs7910927.

Установленное в нашем исследовании «ключевое» универсальное значение rs4149056 *SLCO1B1* в формировании подверженности к РМЖ в межгенных взаимодействиях как у женщин с ожирением, так и у женщин без ожирения согласуется с литературными материалами, посвященными медико-биологическому значению данного локуса. В каталоге GWAS мы обнаружили 172 различных исследования, в которых подтверждена «архиважная» роль этого полиморфизма в организме: выявлено 187 GWAS-значимых ассоциаций этого полиморфизма с 91 различным биологическим путем, в том числе уровень половых гормонов (эстрон; общий и свободный тестостерон; SHBG), гормоны щитовидной железы (тироксин), триглицериды, билирубин, различные метаболиты сыворотки крови (X-12063, X-12456, X-11529, X-11538, X-13429 и др.) и др. [34]. При этом минорный аллель С rs4149056 *SLCO1B1* ассоциирован с более высоким уровнем общего и биодоступного тестостерона, низкой концентрацией SHBG у женщин как пре-, так и постменопаузального возраста [25, 27], а частый аллель Т этого полиморфизма связан, наоборот, с более низким содержанием общего и биодоступного тестостерона, высоким уровнем SHBG у женщин [26]. Согласно GWAS данных A.D. Coviello с соавт., генетический вариант Т rs4149056 *SLCO1B1* маркирует повышенную концентрацию SHBG в суммарной выборке женщин и мужчин ($\beta = 0,029$; $p = 2 \times 10^{-8}$) [24]. Весьма важно, что аллель С rs4149056 *SLCO1B1* показал GWAS-значимые ассоциации с повышенным уровнем конъюгатов эстронов в плазме крови у пациенток с ER (рецепторы эстрогенов; англ. estrogen receptors)-позитивным РМЖ, прооперированных на ранней стадии заболевания ($\beta = 0,5$; $p = 4 \times 10^{-11}$) [35].

Итак, аллельный вариант С rs4149056 *SLCO1B1*, связанный с более высоким уровнем эстронов, общего и биодоступного тестостерона, низкой концентрацией SHBG у женщин (данные ранее выполненных GWAS [24, 25, 27, 35]), при наличии его в генотипе женщины (и повышении его «дозы») в рамках трехлокусных взаимодействий (rs8023580–rs4149056–rs7910927) повышает риск развития РМЖ (данные настоящего исследования), что полностью коррелирует с современными данными о роли половых гормонов в патофизиологии данной опухоли: повышенные концентрации эстрогенов/тестостерона и сниженный уровень SHBG являются фактором риска возникновения РМЖ [11–15]. Эти представления нашли подтверждения и в широкомасштабных генетико-статистических исследованиях (выполнялась менделевская рандомизация GWAS данных), показывающих генетические связи между тестостероном и РМЖ (прямая направленность связи) [12], SHBG и РМЖ (обратная направленность связи) [13, 36]. Причем, согласно нашим результатам, свои однонаправленные фенотипические эффекты в организме (рисковые по отношению

к РМЖ) аллель C rs4149056 *SLCO1B1* проявляет как у женщин с ожирением, так и у женщин без ожирения.

Полиморфизм rs4149056 (521T>C) *SLCO1B1* является миссенс-мутацией и приводит к аминокислотной замене Val174Ala в четвертом трансмембранном сегменте белка *SLCO1B1* [37]. Протеин *SLCO1B1* (переносчик органических анионов, член семейства 1B1 переносчиков растворенных веществ; англ. solute carrier organic anion transporter family member 1B1) кодируется геном *SLCO1B1*, синтезируется преимущественно в печени и является транспортером для многочисленных эндогенных соединений (конъюгаты эстронов и др.) из системного кровообращения в гепатоциты [35]. При этом показано, что аллель C rs4149056 связан со снижением мембранной экспрессии транспортера *SLCO1B1* и, таким образом, со снижением транспортной активности этого белка, что является причиной увеличения концентрации в плазме его субстратов (эстрогенов и др.), и это приводит к их более выраженному фенотипическому проявлению [35].

В нашем исследовании выявлены особенности межлокусных взаимодействий (rs8023580–rs4149056–rs7910927) у женщин с ожирением и без: у женщин с ожирением РМЖ-значимым генотипом, входящим в состав трехлокусной комбинации, связанной с риском развития заболевания, является генотип GG rs7910927, а у женщин без ожирения РМЖ-значимым является генотип GT rs7910927. Согласно ранее полученным GWAS данным, аллель T rs7910927 связан с низким уровнем SHBG в организме ($\beta = -0,048$; $p = 6 \times 10^{-35}$) [24]. Таким образом, у женщин с ожирением (является существенным фактором риска РМЖ [17, 18, 38], в том числе в изученной нами выборке больных преимущественно постменопаузального периода (ОШ = 1,46; $p = 0,01$) [23], и приводит к значительному снижению SHBG [38]) РМЖ-значимые эффекты межлокусных взаимодействий (rs8023580–rs4149056–rs7910927) проявляются без SHBG-понижающего аллеля T rs7910927, тогда как у женщин без ожирения (отсутствует этот значимый фактор риска развития заболевания) для проявления РМЖ-значимых эффектов вышеуказанного межлокусного взаимодействия необходимо наличие в генотипе женщины SHBG-понижающего аллеля T rs7910927. Эти данные могут свидетельствовать о модифицирующем влиянии ожирения на характер межлокусных взаимодействий SHBG-значимых генов – *SLCO1B1*, *NR2F2* и *JMJD1C*, определяющих подверженность к РМЖ.

Связь ИМТ (характеризует содержание жировой ткани в организме) с риском РМЖ известна уже давно [16–18, 38, 39]. При этом считается, что высокий ИМТ имеет рискованное значение для РМЖ у женщин в постменопаузе (за счет более высокой продукции эстрогенов из андрогенов под действием повышенной активности ароматазы, связанной со значительным содержанием жира в организме; повышенной про-

дукции провоспалительных цитокинов; развития гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, приводящих к гиперпродукции инсулиноподобных факторов роста [16–18]) и протективное влияние у женщин в пременопаузе (за счет низких концентраций прогестерона и эстрогенов при более длительном ановуляторном цикле вследствие высокого содержания жира) [38, 39].

Согласно данным литературы, у постменопаузальных женщин уровень SHBG и SHBG-связанных половых гормонов (андрогены и эстрогены) в значительной степени коррелирует с ИМТ [19, 20]. В многочисленных клинико-экспериментальных исследованиях убедительно показано, что у женщин в постменопаузе ИМТ/ожирение положительно связаны как с эстрогенами, так и с андрогенами (в том числе свободными) и отрицательно – с SHBG [40–42]. Интересно, что значительное снижение массы тела у постменопаузальных женщин приводило к существенному уменьшению содержания эстрогенов (эстрон, эстрадиол), свободного эстрадиола, свободного тестостерона и увеличению уровня циркулирующего SHBG [20], в то время как увеличение ИМТ у женщин этой возрастной когорты обуславливало выраженное повышение концентраций эстрогена (на 21–34 %), эстрадиола (на 45–68 %), свободного эстрадиола (на 101 %), свободного тестостерона (на 35 %) и снижение уровня SHBG (на 29–35 %) [19], и данные изменения в концентрациях SHBG и SHBG-связанных половых гормонов имеют первостепенное значение для риска РМЖ у постменопаузальных женщин (пониженный и повышенный риск, соответственно) [43]. Методом менделевской рандомизации показаны «причинные» отрицательные связи между повышенным ИМТ и низким уровнем SHBG ($-0,45$ стандартного отклонения SHBG на 1,00 стандартного отклонения ИМТ) [44].

В ряде ранее выполненных исследований изучены взаимосвязи ИМТ, полиморфизмов SHBG и РМЖ [45, 46]. Интересные данные о модифицирующем влиянии ИМТ на связь полиморфизма SHBG с РМЖ получены в работе Cui Y. с соавт. [45]. Авторы показали, что SNP rs6259 (Asp327Asn) *SHBG* имел наиболее выраженные ассоциации с РМЖ у женщин с низким ИМТ (ОШ = 0,46), а также у индивидуумов ER-позитивной формой заболевания (ОШ = 0,64), тогда как у пациенток с ER-негативным заболеванием данный полиморфизм не был связан с риском РМЖ [45]. Также в работе продемонстрировано существенное влияние rs6259 на уровень SHBG у здоровых женщин постменопаузального возраста, особенно с низким ИМТ: концентрация SHBG у индивидуумов, имеющих в генотипе аллель Asn, на 10 % превышала аналогичный показатель женщин, не имеющих этого аллеля (в генотипе содержалось 2 аллеля Asp), и при этом у женщин с низким ИМТ эти различия в содержании SHBG составляли 20 % [45]. «Защитный» эффект rs6259 (Asp327Asn) в азиатской популяции показан

и в работе В. Zhang с соавт. (анализировалась выборка из 1144 больных и 1256 контроля, Shanghai Breast Cancer Study), причем наиболее выраженные ассоциации этого SNP с РМЖ были зарегистрированы у худощавых (ИМТ < 23) женщин в постменопаузе [46].

Заключение / Conclusion

Полученные результаты свидетельствуют о том, что полиморфизм rs4149056 при межлокусных вза-

имодействиях генов *SLC01B1*, *NR2F2* и *JMJD1C* является «универсальным» генетическим фактором, определяющим риск развития РМЖ как у женщин с ожирением, так и без ожирения: появление в генотипе женщины аллеля C rs4149056 приводит к повышению риска возникновения заболевания. Генотип GG rs7910927 является РМЖ-значимым в межлокусных взаимодействиях у женщин с ожирением, а у женщин без ожирения таковым является генотип GT rs7910927.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 31.10.2023. В доработанном виде: 18.11.2023.	Received: 31.10.2023. Revision received: 18.11.2023.
Принята к печати: 25.12.2023. Опубликована онлайн: 26.12.2023.	Accepted: 25.12.2023. Published online: 26.12.2023.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	Ethics approval
Протокол исследования был согласован с этическим комитетом медицинского института НИУ БелГУ, протокол № 4 от 11.04.2012.	The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Medical Institute of the Belgorod National Research University, Protocol No. 4 dated of April 11, 2012.
Политика раскрытия данных	Clinical Trials Disclosure Policy
План статистического анализа, принципы анализа и данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, представленных в этой статье, после деидентификации (текст, таблицы) будут доступны по запросу исследователей, которые предоставят методологически обоснованное предложение для метаанализа данных индивидуальных участников спустя 3 мес и до 5 лет после публикации статьи. Предложения следует направлять на почтовый ящик churnosov@bsu.edu.ru. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	The statistical analysis plan, analysis principles and data on individual participants that underlie the results presented in this article, after de-identification (text, tables) will be available at the request of researchers who will provide a methodologically sound proposal for a meta-analysis of individual participants' data 3 months later 5 years after the publication of the article. Proposals should be sent to the mailbox churnosov@bsu.edu.ru. In order to gain access, data requesters will need to sign a data access agreement.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

1. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021;149(4):778–89. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>.
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
3. GCO: The Global Cancer Observatory. International Association of Cancer Registries. Available at: <https://gco.iarc.fr>. [Accessed: 21.10.2023].
4. Möller S., Mucci L.A., Harris J.R. et al. The heritability of breast cancer among women in the Nordic Twin Study of Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(1):145–50. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0913>.
5. Mucci L.A., Hjelmborg J.B., Harris J.R. et al.; Nordic Twin Study of Cancer (NorTwinCan) Collaboration. Familial risk and heritability of cancer among twins in Nordic Countries. *JAMA*. 2016;315(1):68–76. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.17703>.
6. Shiovitz S., Korde L.A. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Ann Oncol*. 2015;26(7):1291–9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv022>.
7. Michailidou K., Lindström S., Dennis J. et al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature*. 2017;551(7678):92–4. <https://doi.org/10.1038/nature24284>.
8. Павлова Н.В., Орлова В.С., Батлуккая И.В. и др. Роль высокопентрантных мутаций в генах BRCA1 и CHEK2 в характере ассоциаций полиморфизма генов матричных металлопротеиназ с раком молочной железы. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2022;8(2):180–97. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2022-8-2-0-4>.
9. Adedokun B., Du Z., Gao G. et al. Cross-ancestry GWAS meta-analysis identifies six breast cancer loci in African and European ancestry women. *Nat Commun*. 2021;12(1):4198. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24327-x>.
10. Lilyquist J., Ruddy K.J., Vachon C.M., Couch F.J. Common genetic variation and breast cancer risk – past, present, and future. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018;27(4):380–94. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-1144>.
11. Tin S.T., Reeves G.K., Key T.J. Endogenous hormones and risk of invasive breast cancer in pre- and post-menopausal women: findings from the UK Biobank. *Br J Cancer*. 2021;125(1):126–34. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01392-z>.

12. Tang S.N., Zuber V., Tsilidis K.K. Identifying and ranking causal biochemical biomarkers for breast cancer: a Mendelian randomisation study. *BMC Med.* 2022;20(1):457. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02660-2>.
13. Chen F., Wen W., Long J. et al. Mendelian randomization analyses of 23 known and suspected risk factors and biomarkers for breast cancer overall and by molecular subtypes. *Int J Cancer.* 2022;151(3):372–80. <https://doi.org/10.1002/ijc.34026>.
14. Arthur R.S., Xue X., Rohan T.E. Prediagnostic circulating levels of sex steroid hormones and SHBG in relation to risk of ductal carcinoma in situ of the breast among UK women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2020;29(5):1058–66. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-1302>.
15. Drummond A.E., Swain C.T.V., Brown K.A. et al. Linking physical activity to breast cancer via sex steroid hormones, Part 2: The effect of sex steroid hormones on breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2022;31(1):28–37. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-21-0438>.
16. Bhardwaj P., Au C.C., Benito-Martin A. et al. Estrogens and breast cancer: Mechanisms involved in obesity-related development, growth and progression. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019;189:161–70. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.03.002>.
17. Ajabnoor G.M.A. The molecular and genetic interactions between obesity and breast cancer risk. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(7):1338. <https://doi.org/10.3390/medicina59071338>.
18. Trevellin E., Bettini S., Pilatone A. et al. Obesity, the adipose organ and cancer in humans: association or causation? *Biomedicines.* 2023;11(5):1319. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051319>.
19. Chen Y.W., Hang D., Kværner A.S. et al. Associations between body shape across the life course and adulthood concentrations of sex hormones in men and pre- and postmenopausal women: a multicohort study. *Br J Nutr.* 2022;127(7):1000–9. <https://doi.org/10.1017/S0007114521001732>.
20. de Roon M., May A.M., McTiernan A. et al. Effect of exercise and/or reduced calorie dietary interventions on breast cancer-related endogenous sex hormones in healthy postmenopausal women. *Breast Cancer Res.* 2018;20(1):81. <https://doi.org/10.1186/s13058-018-1009-8>.
21. Pavlova N., Demin S., Churnosov M. et al. Matrix metalloproteinase gene polymorphisms are associated with breast cancer in the Caucasian women of Russia. *Int J Mol Sci.* 2022;23(20):12638. <https://doi.org/10.3390/ijms232012638>.
22. Головченко И.О. Генетические детерминанты уровня половых гормонов у больных эндометриозом. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2023;9(1):5–21. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-1>.
23. Pavlova N., Demin S., Churnosov M. et al. The modifying effect of obesity on the association of matrix metalloproteinase gene polymorphisms with breast cancer risk. *Biomedicines.* 2022;10(10):2617. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102617>.
24. Coviello A.D., Haring R., Wellons M. et al. A genome-wide association meta-analysis of circulating sex hormone-binding globulin reveals multiple Loci implicated in sex steroid hormone regulation. *PLoS Genet.* 2012;8(7):e1002805. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002805>.
25. Harrison S., Davies N.M., Howe L.D., Hughes A. Testosterone and socioeconomic position: Mendelian randomization in 306,248 men and women in UK Biobank. *Sci Adv.* 2021;7(31):eabf8257. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abf8257>.
26. Ruth K.S., Day F.R., Tyrrell J. et al. Using human genetics to understand the disease impacts of testosterone in men and women. *Nat Med.* 2020;26(2):252–8. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0751-5>.
27. Haas C.B., Hsu L., Lampe J.W. et al. Cross-ancestry genome-wide association studies of sex hormone concentrations in pre- and postmenopausal women. *Endocrinology.* 2022;163(4):bqac020. <https://doi.org/10.1210/endo/bqac020>.
28. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносов М.И. Ассоциация полиморфизма rs4986938 гена ESR2 с развитием гиперплазии эндометрия. *Акушерство и гинекология.* 2019;4(4):66–72. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>.
29. 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. *Clin Exp Hypertens.* 2017;39(4):306–11. <https://doi.org/10.1080/10641963.2016.1246562>.
30. Yarosh S.L., Kokhtenko E.V., Churnosov M.I. et al. Joint effect of glutathione S-transferase genotypes and cigarette smoking on idiopathic male infertility. *Andrologia.* 2015;47(9):980–6. <https://doi.org/10.1111/and.12367>.
31. Purcell S., Neale B., Todd-Brown K. et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet.* 2007;81(3):559–75. <https://doi.org/10.1086/519795>.
32. Пономаренко И.В. Использование метода Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) и его модификаций для анализа ген-генных и генно-средовых взаимодействий при генетико-эпидемиологических исследованиях (обзор). *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2019;5(1):4–21. <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-1>.
33. Che R., Jack J.R., Motsinger-Reif A.A., Brown C.C. An adaptive permutation approach for genome-wide association study: evaluation and recommendations for use. *BioData Min.* 2014;7:9. <https://doi.org/10.1186/1756-0381-7-9>.
34. GWAS Catalog: The NHGRI-EBI Catalog of human genome-wide association studies. Available at: <https://www.ebi.ac.uk/gwas/variants/rs4149056>. [Accessed: 21.10.2023].
35. Dudenkov T.M., Ingle J.N., Buzdar A.U. et al. SLC01B1 polymorphisms and plasma estrone conjugates in postmenopausal women with ER+ breast cancer: genome-wide association studies of the estrone pathway. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;164(1):189–99. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4243-3>.
36. Dimou N.L., Papadimitriou N., Gill D. et al. Sex hormone binding globulin and risk of breast cancer: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol.* 2019;48(3):807–16. <https://doi.org/10.1093/ije/dyz107>.
37. Ensembl. Available at: <https://www.ensembl.org/info/about/index.html>. [Accessed: 21.10.2023].
38. Glassman I., Le N., Asif A. et al. The role of obesity in breast cancer pathogenesis. *Cells.* 2023;12(16):2061. <https://doi.org/10.3390/cells12162061>.
39. Ooi B.N.S., Loh H., Ho P.J. et al. The genetic interplay between body mass index, breast size and breast cancer risk: a Mendelian randomization analysis. *Int J Epidemiol.* 2019;48(3):781–94. <https://doi.org/10.1093/ije/dyz124>.
40. Liedtke S., Schmidt M.E., Vrieling A. et al. Postmenopausal sex hormones in relation to body fat distribution. *Obesity (Silver Spring).* 2012;20(5):1088–95. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.383>.
41. Baglietto L., English D.R., Hopper J.L. et al. Circulating steroid hormone concentrations in postmenopausal women in relation to body size and composition. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;115(1):171–9. <https://doi.org/10.1007/s10549-008-0069-3>.
42. Verkasalo P.K., Thomas H.V., Appleby P.N. et al. Circulating levels of sex hormones and their relation to risk factors for breast cancer: a cross-sectional study in 1092 pre- and postmenopausal women (United Kingdom). *Cancer Causes Control.* 2001;12(1):47–9. <https://doi.org/10.1023/a:1008929714862>.
43. Zeleniuch-Jacquotte A., Shore R.E., Koenig K.L. et al. Postmenopausal levels of oestrogen, androgen, and SHBG and breast cancer: long-term results of a prospective study. *Br J Cancer.* 2004;90(1):153–9. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601517>.
44. Goudswaard L.J., Bell J.A., Hughes D.A. et al. Effects of adiposity on the human plasma proteome: observational and Mendelian randomisation estimates. *Int J Obes (Lond).* 2021;45(10):2221–9. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00896-1>.
45. Cui Y., Shu X.O., Cai Q. et al. Association of breast cancer risk with a common functional polymorphism (Asp327Asn) in the sex hormone-binding globulin gene. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(5):1096–101. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-04-0721>.
46. Zhang B., Beeghly-Fadiel A., Lu W. et al. Evaluation of functional genetic variants for breast cancer risk: results from the Shanghai breast cancer study. *Am J Epidemiol.* 2011;173(10):1159–70. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr004>.

References:

1. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021;149(4):778–89. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>.
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
3. GCO: The Global Cancer Observatory. International Association of Cancer Registries. Available at: <https://gco.iarc.fr>. [Accessed: 21.10.2023].
4. Möller S., Mucci L.A., Harris J.R. et al. The heritability of breast cancer among women in the Nordic Twin Study of Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(1):145–50. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0913>.
5. Mucci L.A., Hjelmborg J.B., Harris J.R. et al.; Nordic Twin Study of Cancer (NorTwinCan) Collaboration. Familial risk and heritability of cancer among twins in Nordic Countries. *JAMA*. 2016;315(1):68–76. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.17703>.
6. Shiovitz S., Korde L.A. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Ann Oncol*. 2015;26(7):1291–9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv022>.
7. Michailidou K., Lindström S., Dennis J. et al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature*. 2017;551(7678):92–4. <https://doi.org/10.1038/nature24284>.
8. Pavlova N.V., Orlova V.S., Batlutskaia I.V. 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. [Rol' vysokopenetrantnykh mutacij v genah BRCA1 i CHEK2 v karaktere asociacij polimorfizma genov matriksnykh metalloproteinaz s rakom molochnoj zhelezy]. *Research Results in Biomedicine*. 2022;8(2):180–97. (In Russ.). <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2022-8-2-0-4>.
9. Adedokun B., Du Z., Gao G. et al. Cross-ancestry GWAS meta-analysis identifies six breast cancer loci in African and European ancestry women. *Nat Commun*. 2021;12(1):4198. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24327-x>.
10. Lilyquist J., Ruddy K.J., Vachon C.M., Couch F.J. Common genetic variation and breast cancer risk – past, present, and future. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018;27(4):380–94. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-1144>.
11. Tin S.T., Reeves G.K., Key T.J. Endogenous hormones and risk of invasive breast cancer in pre- and post-menopausal women: findings from the UK Biobank. *Br J Cancer*. 2021;125(1):126–34. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01392-z>.
12. Tang S.N., Zuber V., Tsilidis K.K. Identifying and ranking causal biochemical biomarkers for breast cancer: a Mendelian randomisation study. *BMC Med*. 2022;20(1):457. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02660-2>.
13. Chen F., Wen W., Long J. et al. Mendelian randomization analyses of 23 known and suspected risk factors and biomarkers for breast cancer overall and by molecular subtypes. *Int J Cancer*. 2022;151(3):372–80. <https://doi.org/10.1002/ijc.34026>.
14. Arthur R.S., Xue X., Rohan T.E. Prediagnostic circulating levels of sex steroid hormones and SHBG in relation to risk of ductal carcinoma in situ of the breast among UK women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29(5):1058–66. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-1302>.
15. Drummond A.E., Swain C.T.V., Brown K.A. et al. Linking physical activity to breast cancer via sex steroid hormones, Part 2: The effect of sex steroid hormones on breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2022;31(1):28–37. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-21-0438>.
16. Bhardwaj P., Au C.C., Benito-Martin A. et al. Estrogens and breast cancer: Mechanisms involved in obesity-related development, growth and progression. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019;189:161–70. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.03.002>.
17. Ajabnoor G.M.A. The molecular and genetic interactions between obesity and breast cancer risk. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(7):1338. <https://doi.org/10.3390/medicina59071338>.
18. Trevellin E., Bettini S., Pilatone A. et al. Obesity, the adipose organ and cancer in humans: association or causation? *Biomedicines*. 2023;11(5):1319. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051319>.
19. Chen Y.W., Hang D., Kværner A.S. et al. Associations between body shape across the life course and adulthood concentrations of sex hormones in men and pre- and postmenopausal women: a multicohort study. *Br J Nutr*. 2022;127(7):1000–9. <https://doi.org/10.1017/S0007114521001732>.
20. de Roon M., May A.M., McTiernan A. et al. Effect of exercise and/or reduced calorie dietary interventions on breast cancer-related endogenous sex hormones in healthy postmenopausal women. *Breast Cancer Res*. 2018;20(1):81. <https://doi.org/10.1186/s13058-018-1009-8>.
21. Pavlova N., Demin S., Churnosov M. et al. Matrix metalloproteinase gene polymorphisms are associated with breast cancer in the Caucasian women of Russia. *Int J Mol Sci*. 2022;23(20):12638. <https://doi.org/10.3390/ijms232012638>.
22. Golovchenko I.O. Genetic determinants of sex hormone levels in endometriosis patients. [Geneticheskie determinanty urovnya polovyyh gormonov u bol'nyh endometriozom]. *Research Results in Biomedicine*. 2023;9(1):5–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-1>.
23. Pavlova N., Demin S., Churnosov M. et al. The modifying effect of obesity on the association of matrix metalloproteinase gene polymorphisms with breast cancer risk. *Biomedicines*. 2022;10(10):2617. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102617>.
24. Coviello A.D., Haring R., Wellons M. et al. A genome-wide association meta-analysis of circulating sex hormone-binding globulin reveals multiple Loci implicated in sex steroid hormone regulation. *PLoS Genet*. 2012;8(7):e1002805. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002805>.
25. Harrison S., Davies N.M., Howe L.D., Hughes A. Testosterone and socioeconomic position: Mendelian randomization in 306,248 men and women in UK Biobank. *Sci Adv*. 2021;7(31):eabf8257. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abf8257>.
26. Ruth K.S., Day F.R., Tyrrell J. et al. Using human genetics to understand the disease impacts of testosterone in men and women. *Nat Med*. 2020;26(2):252–8. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0751-5>.
27. Haas C.B., Hsu L., Lampe J.W. et al. Cross-ancestry genome-wide association studies of sex hormone concentrations in pre- and postmenopausal women. *Endocrinology*. 2022;163(4):bqac020. <https://doi.org/10.1210/endo/bqac020>.
28. Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Association of ESR2 RS4986938 polymorphism with the development of endometrial hyperplasia. [Assotsiatsiya polimorfizma rs4986938 gena ESR2 s razvitiem giperplazii endometriya]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;(4):66–72. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>.
29. Polonikov A., Bykanova M., Ponomarenko I. et al. The contribution of CYP2C gene subfamily involved in epoxigenase pathway of arachidonic acids metabolism to hypertension susceptibility in Russian population. *Clin Exp Hypertens*. 2017;39(4):306–11. <https://doi.org/10.1080/10641963.2016.1246562>.
30. Yarosh S.L., Kokhtenko E.V., Churnosov M.I. et al. Joint effect of glutathione S-transferase genotypes and cigarette smoking on idiopathic male infertility. *Andrologia*. 2015;47(9):980–6. <https://doi.org/10.1111/and.12367>.
31. Purcell S., Neale B., Todd-Brown K. et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet*. 2007;81(3):559–75. <https://doi.org/10.1086/519795>.
32. Ponomarenko I.V. Using the method of Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) and its modifications for analysis of gene-gene and gene-environment interactions in genetic-epidemiological studies (review). [Ispol'zovanie metoda Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) i ego modifikacij dlya analiza gen-gennyh i genno-sredovykh vzaimodejstvij pri genetiko-epidemiologicheskikh issledovaniyakh (obzor)]. *Research Results in Biomedicine*. 2019;5(1):4–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-1>.
33. Che R., Jack J.R., Motsinger-Reif A.A., Brown C.C. An adaptive permutation approach for genome-wide association study: evaluation and recommendations for use. *BioData Min*. 2014;7:9. <https://doi.org/10.1186/1756-0381-7-9>.

34. GWAS Catalog: The NHGRI-EBI Catalog of human genome-wide association studies. Available at: <https://www.ebi.ac.uk/gwas/variants/rs4149056>. [Accessed: 21.10.2023].
35. Dudenkov T.M., Ingle J.N., Buzdar A.U. et al. SLC01B1 polymorphisms and plasma estrone conjugates in postmenopausal women with ER+ breast cancer: genome-wide association studies of the estrone pathway. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;164(1):189–99. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4243-3>.
36. Dimou N.L., Papadimitriou N., Gill D. et al. Sex hormone binding globulin and risk of breast cancer: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol.* 2019;48(3):807–16. <https://doi.org/10.1093/ije/dyz107>.
37. Ensembl. Available at: <https://www.ensembl.org/info/about/index.html>. [Accessed: 21.10.2023].
38. Glassman I., Le N., Asif A. et al. The role of obesity in breast cancer pathogenesis. *Cells.* 2023;12(16):2061. <https://doi.org/10.3390/cells12162061>.
39. Ooi B.N.S., Loh H., Ho P.J. et al. The genetic interplay between body mass index, breast size and breast cancer risk: a Mendelian randomization analysis. *Int J Epidemiol.* 2019;48(3):781–94. <https://doi.org/10.1093/ije/dyz124>.
40. Liedtke S., Schmidt M.E., Vrieling A. et al. Postmenopausal sex hormones in relation to body fat distribution. *Obesity (Silver Spring).* 2012;20(5):1088–95. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.383>.
41. Baglietto L., English D.R., Hopper J.L. et al. Circulating steroid hormone concentrations in postmenopausal women in relation to body size and composition. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;115(1):171–9. <https://doi.org/10.1007/s10549-008-0069-3>.
42. Verkasalo P.K., Thomas H.V., Appleby P.N. et al. Circulating levels of sex hormones and their relation to risk factors for breast cancer: a cross-sectional study in 1092 pre- and postmenopausal women (United Kingdom). *Cancer Causes Control.* 2001;12(1):47–9. <https://doi.org/10.1023/a:1008929714862>.
43. Zeleniuch-Jacquotte A., Shore R.E., Koenig K.L. et al. Postmenopausal levels of oestrogen, androgen, and SHBG and breast cancer: long-term results of a prospective study. *Br J Cancer.* 2004;90(1):153–9. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601517>.
44. Goudswaard L.J., Bell J.A., Hughes D.A. et al. Effects of adiposity on the human plasma proteome: observational and Mendelian randomisation estimates. *Int J Obes (Lond).* 2021;45(10):2221–9. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00896-1>.
45. Cui Y., Shu X.O., Cai Q. et al. Association of breast cancer risk with a common functional polymorphism (Asp327Asn) in the sex hormone-binding globulin gene. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(5):1096–101. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-04-0721>.
46. Zhang B., Beeghly-Fadiel A., Lu W. et al. Evaluation of functional genetic variants for breast cancer risk: results from the Shanghai breast cancer study. *Am J Epidemiol.* 2011;173(10):1159–70. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr004>.

Сведения об авторах:

Пасенов Константин Николаевич – аспирант кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0689-4917>.

Пonomarenko Ирина Васильевна – д.м.н., доцент кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>. Scopus Author ID: 57190225823.

Чурносов Михаил Иванович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой медико-биологических дисциплин медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>. Scopus Author ID: 6601948788.

About the authors:

Konstantin N. Pasenov – MD, Postgraduate Student, Department of Medical and Biological Disciplines, Medical Institute, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0689-4917>.

Irina V. Ponomarenko – MD, Dr Med Sci, Associate Professor, Department of Medical and Biological Disciplines, Medical Institute, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>. Scopus Author ID: 57190225823.

Mikhail I. Churnosov – MD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Department of Medical and Biological Disciplines, Medical Institute, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>. Scopus Author ID: 6601948788.