



# Особенности ассоциаций полиморфизма генов, связанных с уровнем белка, транспортирующего половые гормоны, с раком молочной железы различных молекулярно-биологических подтипов

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](mailto:churnosov@bsu.edu.ru)

## Резюме

**Цель:** установить особенности ассоциаций полиморфизма генов, связанных с уровнем белка, связывающего половые гормоны (англ. sex hormone-binding globulin, SHBG), с раком молочной железы (РМЖ) различных молекулярно-биологических подтипов.

**Материалы и методы.** Выполнено ретроспективное сравнительное исследование с участием 1401 женщины: выборка была представлена 261 больной РМЖ с двумя молекулярно-биологическими подтипами опухоли – люминальными A/B (n = 153) и тройным негативным (n = 108); в контрольную группу вошли 1140 женщин. Всем обследованным выполнено молекулярно-генетическое исследование четырех однонуклеотидных полиморфных локусов (англ. single nucleotide polymorphism, SNP), показавшим связь с концентрацией циркулирующего SHBG в организме в ранее проведенных полно-геномных исследованиях (англ. genome-wide association study, GWAS): rs12150660 *SHBG*, rs10454142 *PPP1R21*, rs780093 *GCKR*, rs17496332 *PRMT6*.

**Результаты.** Проведенный анализ показал ассоциации SNP генов-кандидатов SHBG с риском РМЖ у пациенток с люминальными A/B подтипами и отсутствие статистически значимых связей изучаемых локусов с заболеванием у больных с тройным негативным подтипом. Наличие у женщины генотипа CC rs10454142 *PPP1R21* более чем в 2 раза повышало риск возникновения РМЖ люминальных A/B подтипов (рецессивная модель [CC vs. TC+TT]; отношение шансов = 2,07; 95 % доверительный интервал = 1,14–3,77; p = 0,017; p<sub>perm</sub> = 0,018). Данный SNP локализуется в функционально «значимых» участках генома (энхансеры/активные энхансеры, промоторы/активные промоторы) и влияет на уровень метилирования ряда участков ДНК [cg15846641 (chr2:48541264)] в гепатоцитах.

**Заключение.** Генетический вариант rs10454142 *PPP1R21* ассоциирован с риском развития РМЖ люминальных A/B подтипов и не связан с возникновением заболевания тройного негативного подтипа.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, РМЖ, люминальные A/B подтипы, полиморфизм, rs10454142, ассоциации

**Для цитирования:** Пасенов К.Н., Пономаренко И.В., Чурносков М.И. Особенности ассоциаций полиморфизма генов, связанных с уровнем белка, транспортирующего половые гормоны, с раком молочной железы различных молекулярно-биологических подтипов. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2023;17(6):729–739. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.455>.

## Features of gene polymorphism associations linked with sex hormone binding globulin level and breast cancer of various molecular biological subtypes

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 identify specific associations between genes polymorphism associated with sex hormone-binding globulin (SHBG) level and breast cancer (BC) of various molecular biological subtypes.**Materials and Methods.** The retrospective comparative study was conducted using specimens collected from 261 patients with BC of two molecular biological subtypes – luminal A/B (n = 153) and triple negative (n = 108) as well as 1140 women in control group. All study participants (n = 1401) underwent a molecular genetic study of four single nucleotide polymorphism (SNP) loci, which showed a relationship with circulating SHBG level in previously conducted genome-wide association study (GWAS): rs12150660 SHBG, rs10454142 PPP1R21, rs780093 GCKR, rs17496332 PRMT6.**Results.** The analysis revealed an association between SHBG SNP candidate genes and a BC risk in patients with luminal A/B subtypes and lacked significant associations between the loci assessed and triple negative BC subtype. CC female genotype of rs10454142 PPP1R21 increased a risk of luminal A/B subtypes BC by more than 2-fold (recessive model [CC vs. TC+TT]; odds ratio = 2.07; 95 % confidence interval = 1.14–3.77; p = 0.017; p<sub>perm</sub> = 0.018). This SNP is localized in functionally "significant" regions of the genome (enhancers/active enhancers, promoters/active promoters) and affects methylation level in several hepatocyte DNA sites [cg15846641 (chr2:48541264)].**Conclusion.** The genetic variant rs10454142 PPP1R21 is associated with the risk of developing BC luminal A/B subtypes, but not with BC triple negative subtype.**Keywords:** breast cancer, BC, luminal A/B subtypes, polymorphism, rs10454142, associations**For citation:** Pasenov K.N., Ponomarenko I.V., Churnosov M.I. Features of gene polymorphism associations linked with sex hormone binding globulin level and breast cancer of various molecular biological subtypes. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023;17(6):729–739. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.455>.**Основные моменты****Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Рак молочной железы (PMЖ) представляет собой наиболее распространенную злокачественную опухоль у женского населения.
- ▶ В формирование PMЖ вовлечены половые гормоны, активность которых зависит от белка, связывающего половые гормоны (SHBG).
- ▶ Генетические детерминанты, «контролирующие» содержание SHBG в организме, могут являться значимыми генетическими факторами риска развития PMЖ.

**Что нового дает статья?**

- ▶ Генетический вариант rs10454142 PPP1R21 ассоциирован с риском развития PMЖ люминальных A/B подтипов и не связан с возникновением заболевания тройного негативного подтипа.

**Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?**

- ▶ Лocus rs10454142 PPP1R21 в перспективе может использоваться в клинической практике для оценки риска развития PMЖ люминальных A/B подтипов.

**Highlights****What is already known about this subject?**

- ▶ Breast cancer (BC) is the most common malignant tumor in female population.
- ▶ BC formation involves sex hormones, which activity depends on sex hormone-binding globulin (SHBG).
- ▶ Genetic determinants that "control" SHBG level in vivo may represent significant genetic risk factors for BC development.

**What are the new findings?**

- ▶ The genetic variant rs10454142 PPP1R21 is associated with the risk of developing BC luminal A/B subtypes, but not with emergence of triple negative subtype disease.

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

- ▶ The rs10454142 PPP1R21 locus can be used in future clinical practice to assess a risk of developing BC luminal A/B subtypes.

**Введение / Introduction**

Рак молочной железы (PMЖ) представляет собой наиболее распространенную злокачественную опухоль у женского населения, происходящую из эпителия молочной железы [1, 2]. Согласно статистическим материалам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), PMЖ является наиболее частым раком – в 2020 г. в мире на учете состояло 7,8 млн женщин,

у которых за последние 5 лет было диагностировано данное заболевание, и число утраченных лет здоровой жизни (англ. disability-adjusted life years, DALYs) у женщин с этим диагнозом в мире превышает аналогичный показатель в отношении любого другого вида рака [3]. В Российской Федерации (РФ) в 2021 г. PMЖ занимал первое место в структуре онкологической патологии у женского населения (22,1 %), причем максимального значения данный показатель достигал

среди женщин в возрасте 30–59 лет (29,0 %) [1]. За 10-летний период (2011–2021 гг.) абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов РМЖ у женщин в России выросло в 1,21 раза – с 57534 случаев в 2011 г. до 69714 случаев в 2021 г. [1].

Результаты детального анализа этиопатогенетических механизмов возникновения РМЖ, полученные различными научными коллективами, указывают на вовлеченность наследственных факторов в возникновение заболевания: считается, что в 30 % генетические влияния в той или иной мере определяют риск развития РМЖ [4–8]. Показано, что ряд случаев заболевания (примерно у каждой двадцатой женщины) являются результатом мутаций в группе так называемых высоко- и среднепенетрантных генов (BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2 и др.), наличие которых в организме женщины существенно повышает риск появления РМЖ [8, 9]. Данные многочисленных полногеномных исследований (англ. genome-wide association study, GWAS), направленных на поиск генетических причин РМЖ, позволяют говорить о более 200 конкретных генетических детерминантах, связанных с риском возникновения заболевания (объясняют не более 18 % наследственности РМЖ) [6, 7], которые могут зависеть от молекулярно-биологического подтипа опухоли, связанного с «особенностями» ее рецепторного статуса [10]. Однако, несмотря на вышеприведенные факты, существенная доля генетических детерминант РМЖ (не менее 40 %) на сегодняшний период времени остается «скрытой» и непонятной (так называемая «недостающая» наследственность), что диктует важность и актуальность продолжения исследовательских работ по данной тематике.

Среди основных механизмов патогенеза РМЖ, детально описанных в литературе, роль половых гормонов, как факторов риска заболевания, является неоспоримой [11–13]. Указывается на наличие прямых корреляций между содержанием таких половых гормонов, как эстрогены и тестостерон, и высокими рисками возникновения РМЖ, однако данные связи могут зависеть от молекулярно-биологического подтипа опухоли (чувствительность рецепторов к эстрогенам и прогестерону) [11–13]. Значимым фактором, модулирующим активность половых гормонов, является глобулин, связывающий половые гормоны (англ. sex hormone-binding globulin, SHBG), который, связываясь с тестостероном и эстрогенами, в значительной степени регулирует содержание их свободных (т. е. биологически активных) форм в организме, и эти процессы имеют важную роль в патофизиологии РМЖ [11, 12, 14, 15]. Таким образом, генетические детерминанты, «контролирующие» содержание SHBG в организме, могут являться значимыми генетическими факторами риска развития РМЖ, что показано в ряде работ [16–18]; однако в других работах таких связей выявлено не было [19–21]. Имеющаяся неоднознач-

ность по этому вопросу, а также отсутствие данных работ в российских популяциях определили актуальность настоящего генетического исследования.

**Цель:** установить особенности ассоциаций полиморфизма генов, связанных с уровнем SHBG, с РМЖ различных молекулярно-биологических подтипов.

## Материалы и методы / Materials and Methods

### Дизайн исследования / Study design

Исследование основано на ретроспективном сравнительном изучении генетических характеристик больных РМЖ (изучены пациентки с люминальными А/В и тройным негативным подтипом опухоли) и контрольной группы.

### Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

**Критерии включения:** карцинома молочной железы, выявленная впервые и имеющая люминальные А/В или тройной негативный молекулярно-биологические подтипы; самоидентифицированная русская национальность; место рождения и проживание на территории Центрально-Черноземного региона РФ [22, 23].

**Критерии исключения:** иные молекулярно-биологические подтипы (не люминальные А/В или тройной негативный) и морфологические формы заболевания (не карцинома); иная, чем русская национальность; место рождения или проживания за пределами Центрально-Черноземного региона РФ; близкие родственные связи.

### Группы обследованных / Patient groups

Выборка больных РМЖ для настоящего исследования включала 261 женщину – пациентки с люминальными А/В (n = 153) и тройным негативным (n = 108) молекулярно-биологическими подтипами и формировалась в течение 2010–2016 гг. в профильных отделениях ОГБУЗ «Белгородский областной онкологический диспансер». Объединение люминального А и люминального В подтипов в одну подгруппу (люминальные А/В) было выполнено с целью повышения репрезентативности данной подгруппы за счет увеличения ее численности и повышения вследствие этого мощности проводимого ассоциативного анализа. Группа сравнения (контрольная группа) для двух вышеуказанных подгрупп больных (люминальные А/В и тройной негативный молекулярно-биологические подтипы) была одинакова и включала 1140 женщин.

Диагноз заболевания и его молекулярно-биологический подтип верифицировались на основе результатов иммуногистохимического изучения образцов опухоли [24] (проводилось в профильном иммуногистохимическом отделении ОГБУЗ «Белгородское

патологоанатомическое бюро»), взятых на исследование при проведении оперативного вмешательства (интраоперационно). Контрольная группа включала женщин без клинико-анамнестических данных о наличии РМЖ и была сформирована по результатам плановых ежегодных профилактических осмотров (диспансеризации), проводимых в перинатальном центре ОГБУЗ «Белгородская ОКБ Святителя Иоасафа»; у каждой женщины с ее информированного согласия производился отбор венозной крови в специальные пробирки – вакутейнеры, как для общего и биохимического (содержание глюкозы и др.) анализа (согласно стандартам диспансеризации), так и для последующего получения (выделения) ДНК (использовались вакутейнеры с ЭДТА).

### Этические аспекты / Ethical aspects

Настоящее исследование выполнялось в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики (англ. good clinical practice, GCP) и принципами Хельсинской декларации при подписанном согласии на участие в исследовании каждой участницей. Протокол исследования № 4 от 11.04.2012 был одобрен этическим комитетом медицинского института НИУ БелГУ.

### Методы экспериментального генетического анализа / Methods of experimental genetic analysis

Выполнено генотипирование образцов ДНК пациенток с РМЖ ( $n = 261$ ) и женщин контрольной группы ( $n = 1401$ ). Для экспериментального исследования отобрано 4 однонуклеотидных полиморфных локуса (англ. single nucleotide polymorphism, SNP), показавших связь с концентрацией циркулирующего SHBG в организме в ранее проведенных GWAS [25–27]: rs12150660 *SHBG*, rs10454142 *PPP1R21*, rs780093 *GCKR*, rs17496332 *PRMT6*. Генотипирование проводилось на амплификаторе CFX96 с использованием наборов реагентов, предназначенных для детекции методом TaqMan зондов и разработанных ООО «Тест-Ген» (Ульяновск, Россия) по методике, изложенной ранее [28].

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

С целью оценки «качества» проведенного генотипирования было проведено сопоставление показателей наблюдаемого и ожидаемого распределения генотипов при выполнении равновесия закона Харди–Вайнберга по всем 4 изучаемым локусам отдельно в двух подгруппах больных и в контроле [29]. Ассоциации SNP SHBG-связанных генов с РМЖ разных молекулярно-биологических подтипов выявлялись методом логистической регрессии [30] с расчетом таких показателей ассоциации, как отношение шансов (ОШ) и 95 % доверительный интервал ОШ (95 % ДИ) при коррек-

ции на конфаундер (возраст) [31] и учете рисков ложноположительных результатов (для снижения их вероятности использовалось пермутационное тестирование с вычислением  $p_{perm}$  [32]). Для всех локусов были проведены вычисления в рамках 4 «общепринятых» в генетических исследованиях моделей ассоциативных связей: аллельная, рецессивная, доминантная, аддитивная; расчеты выполнялись в специализированной программе gPLINK [33], и статистически значимыми считались результаты, соответствующие  $p_{perm} \leq 0,05$  [31]. На завершающем этапе работы была проведена комплексная оценка функционального значения РМЖ-ассоциированного SHBG-значимого локуса на основе современных биоинформатических ресурсов QTLbase [34] и HaploReg [35].

### Результаты и обсуждение / Results and Discussion

#### Распределение молекулярно-генетических маркеров и их связь с раком молочной железы / Distribution of molecular genetic markers and their association with breast cancer

При изучении распределения генотипов полиморфных локусов rs12150660 *SHBG*, rs10454142 *PPP1R21*, rs780093 *GCKR*, rs17496332 *PRMT6* в рассматриваемых двух подгруппах больных РМЖ и в контроле на предмет сопоставления показателей наблюдаемого и ожидаемого их распределения при выполнении равновесия закона Харди–Вайнберга не выявлено статистически значимых отклонений среди больных с РМЖ люминальными A/B подтипами и в контроле: значения « $p$ » для всех локусов превышали пороговый уровень  $p \leq 0,05$  (табл. 1). У пациенток с РМЖ тройного негативного подтипа показатель значимости для локуса rs10454142 *PPP1R21* составил  $p = 0,027$ , и при введении соответствующей поправки Бонферрони, учитывающей число изучаемых локусов ( $n = 4$ ), данные различия оказались статистически незначимыми –  $p(\text{bonf}) \geq 0,0125$  ( $0,05/4$ ). Эти данные позволяют говорить о «достаточном» для проведения последующего ассоциативного анализа качестве проведенного экспериментального генетического исследования.

Выполненный анализ ассоциаций SNP SHBG-значимых генов с РМЖ разных молекулярно-биологических подтипов показал наличие значимых ассоциаций с риском РМЖ у пациенток с люминальным A/B подтипами и отсутствие статистически достоверных связей изучаемых локусов с заболеванием у больных с тройным негативным подтипом (табл. 2). В группе больных с люминальными A/B подтипами с риском РМЖ был ассоциирован полиморфный локус rs10454142 *PPP1R21*. Генотип CC данного полиморфизма являлся фактором риска развития РМЖ люминальных A/B подтипов согласно рецессивной генетической модели (CC vs. TC+TT). Наличие у женщины

**Таблица 1.** Распределение полиморфизма SHBG-связанных генов у больных раком молочной железы (РМЖ) с различными молекулярно-биологическими подтипами и у женщин контрольной группы.**Table 1.** Distribution of SHBG-related gene polymorphism in patients with breast cancer (BC) of various molecular biological subtypes and control group.

Лocus Locus	Генотипы, аллели, генетические модели Genotypes, alleles, genetic models	Больные РМЖ с различными молекулярно-биологическими подтипами BC patients with various molecular biological subtypes		Контрольная группа Control group n = 1140 n (%)
		люминальные А и В luminal A and B n = 153 n (%)	тройной негативный triple negative n = 108 n (%)	
rs12150660 SHBG	GG	87 (58,00)	53 (49,53)	626 (57,01)
	GT	53 (35,33)	48 (44,86)	391 (35,61)
	ТТ	10 (6,67)	6 (5,61)	81 (7,38)
	Минорный аллель Т / Minor allele T	24,31	28,02	25,24
	P	0,657	0,339	0,078
rs10454142 PPP1R21	ТТ	65 (44,22)	43 (40,19)	507 (47,12)
	ТС	63 (42,86)	58 (54,21)	462 (42,94)
	СС	19 (12,92)	6 (5,60)	107 (9,94)
	Минорный аллель С / Minor allele C	34,44	32,74	31,42
	P	0,584	0,027	0,888
rs780093 GCKR	СС	49 (32,89)	42 (38,89)	392 (35,90)
	СТ	81 (54,36)	52 (48,15)	516 (47,25)
	ТТ	19 (12,75)	14 (12,96)	184 (16,85)
	Минорный аллель Т / Minor allele T	33,92	37,03	40,53
	P	0,126	0,838	0,530
rs17496332 PRMT6	AA	63 (42,57)	43 (39,81)	432 (40,37)
	AG	65 (43,92)	47 (43,52)	486 (45,42)
	GG	20 (13,51)	18 (16,67)	152 (14,21)
	Минорный аллель G / Minor allele G	35,53	38,41	36,92
	P	0,595	0,419	0,431

**Примечание:** SHBG – глобулин, связывающий половые гормоны; P – значимость отклонения от равновесия Харди-Вайнберга.

**Note:** SHBG – sex hormone-binding globulin; P – significant deviation from Hardy-Weinberg equilibrium.

генотипа CC rs10454142 *PPP1R21* более чем в 2 раза повышало риск возникновения РМЖ люминальных A/B подтипов (ОШ = 2,07; 95 % ДИ = 1,14–3,77;  $p = 0,017$ ;  $p_{perm} = 0,018$ ) (табл. 2).

### Функциональные эффекты РМЖ-ассоциированного полиморфизма / Functional effects of BC-associated polymorphisms

Материалы базы HaploReg указывают на функциональную значимость rs10454142 *PPP1R21* в гепатоцитах – данный SNP локализуется в функционально «значимых» участках генома, таких как энхансеры и активные энхансеры (маркируются фракциями гистоновых белков H3K4me1 и H3K27ac соответственно, в области которых находится рассматриваемый нами locus), промоторы и активные промоторы (маркируются фракциями гистоновых белков H3K4me3 и H3K9ac соответственно). Наряду с этим, согласно данным базы QTLbase, rs10454142 *PPP1R21* оказывает влияние на уровень метилирования ряда участ-

ков генома [cg15846641 (chr2:48541264)] в печени (карцинома печени). Следует отметить, что печень является основным местом продукции SHBG в организме, и вышеуказанные *in silico* данные дают основание предполагать, что за счет своих существенных эпигенетических эффектов в гепатоцитах rs10454142 *PPP1R21* может влиять на уровень экспрессии генов, контролирующих синтез SHBG.

Аллельный вариант С rs10454142 *PPP1R21*, который в соответствии с результатами данной работы более чем в 2 раза повышает риск развития РМЖ люминальных A/B подтипов (ОШ = 2,07), согласно GWAS материалов A.D. Coviello с соавт., связан с низкой концентрацией циркулирующего SHBG [25]. На основе метода менделевской рандомизации N.L. Dimou с соавт. была выявлена генетическая связь между высоким уровнем SHBG и низким риском РМЖ в целом (ОШ = 0,94) и ER (рецепторы эстрогенов; англ. estrogen receptors)-позитивного варианта опухоли (ОШ = 0,92), но высоким риском ER-негативной фор-

Особенности ассоциаций полиморфизма генов, связанных с уровнем белка, транспортирующего половые гормоны, с раком молочной железы различных молекулярно-биологических подтипов

**Таблица 2.** Показатели ассоциации полиморфизма SHBG-связанных генов с раком молочной железы (PMЖ) различных молекулярно-биологических подтипов.

**Table 2.** Association parameters between SHBG-related gene polymorphisms and breast cancer of various molecular biological subtypes.

Локус Locus	Генотипы, аллели, генетические модели Genotypes, alleles, genetic models	Показатели ассоциации, ОШ (95 % ДИ), р Association parameters, OR (95% CI), p	
		PMЖ люминальных A/B подтипов Luminal A/B subtypes of breast cancer	PMЖ тройного негативного подтипа Triple negative subtype of breast cancer
rs12150660 <i>SHBG</i>	T vs. G (1)	ОШ = 0,96 (0,72–1,27) p = 0,750	ОШ = 1,16 (0,85–1,58) p = 0,360
	GG vs. GT vs. TT (2)	ОШ = 0,86 (0,62–1,19) p = 0,354	ОШ = 1,09 (0,77–1,54) p = 0,636
	GG vs. GT + TT (3)	ОШ = 0,80 (0,53–1,19) p = 0,270	ОШ = 1,19 (0,77–1,84) p = 0,439
	GG + GT vs. TT (4)	ОШ = 0,95 (0,44–2,08) p = 0,904	ОШ = 0,84 (0,33–2,11) p = 0,709
rs10454142 <i>PPP1R21</i>	C vs. T(1)	ОШ = 1,14 (0,88–1,48) p = 0,310	ОШ = 1,06 (0,79–1,43) p = 0,697
	TT vs. CT vs. CC (2)	ОШ = 1,29 (0,96–1,75) p = 0,096	ОШ = 1,15 (0,81–1,62) p = 0,449
	TT vs. CT + CC (3)	ОШ = 1,17 (0,78–1,75) p = 0,447	ОШ = 1,29 (0,83–2,01) p = 0,260
	TT + CT vs. CC (4)	<b>ОШ = 2,07 (1,14–3,77) p = 0,017</b>	ОШ = 0,85 (0,35–2,07) p = 0,714
rs780093 <i>GCKR</i>	T vs. C (1)	ОШ = 0,98 (0,76–1,25) p = 0,859	ОШ = 0,87 (0,65–1,16) p = 0,325
	CC vs. CT vs. TT (2)	ОШ = 0,99 (0,74–1,33) p = 0,955	ОШ = 0,81 (0,59–1,12) p = 0,202
	CC vs. CT + TT (3)	ОШ = 1,10 (0,72–1,68) p = 0,654	ОШ = 0,75 (0,48–1,18) p = 0,214
	CC + CT vs. TT (4)	ОШ = 0,82 (0,46–1,44) p = 0,489	ОШ = 0,78 (0,42–1,46) p = 0,437
rs17496332 <i>PRMT6</i>	G vs. A (1)	ОШ = 0,94 (0,73–1,21) p = 0,629	ОШ = 1,07 (0,80–1,42) p = 0,661
	AA vs. AG vs. GG (2)	ОШ = 1,02 (0,76–1,36) p = 0,920	ОШ = 1,10 (0,80–1,51) p = 0,561
	AA vs. AG + GG (3)	ОШ = 0,93 (0,62–1,38) p = 0,712	ОШ = 0,98 (0,63–1,53) p = 0,938
	AA + AG vs. GG (4)	ОШ = 1,24 (0,70–2,19) p = 0,456	ОШ = 1,46 (0,81–2,63) p = 0,206

**Примечание:** данные получены методом логистического регрессионного анализа с коррекцией на возраст; ОШ – отношение шансов; 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал ОШ; p – уровень значимости; выделены статистически значимые различия, подтвержденные пермутационным тестом.

Приведены данные по четырем генетическим моделям: аллельная (1), аддитивная (2), доминантная (3), рецессивная (4); выделены значимые различия.

**Note:** age-adjusted data obtained by logistic regression analysis; OR – odds ratio; 95 % CI – 95 % confidence interval of OR; p – level of significance; significant differences confirmed by permutation test are highlighted. Data for four genetic models are presented: allelic (1), additive (2), dominant (3), recessive (4); significant differences are highlighted.

мы заболевания (ОШ = 1,09) у постменопаузальных женщин [16]. С использованием метода менделевской рандомизации в работе F. Chen с соавт. показаны обратные генетические связи между уровнем SHBG и ER-позитивным PMЖ, но прямые корреляции между SHBG и ER-негативным PMЖ [14]. Следует отметить, что PMЖ люминальных A/B подтипов является ER-позитивным [24], и таким образом, установленные в нашей работе ассоциации SHBG-понижающего аллельного варианта C rs10454142 *PPP1R21* с повышенным риском PMЖ люминальных A/B подтипов согласуются в полной мере с вышеприведенными литературными материалами по этому вопросу.

SHBG является гликопротеином (90–100 кДа), состоящим из двух одинаковых пептидных цепей, каждая из которых содержит стероид-связывающие сайты [36]. SHBG продуцируется в основном в печени (гепатоцитами) (важные регуляторные эффекты rs10454142 *PPP1R21* обнаружены нами при *in silico* исследовании в печени), однако имеются данные о его образовании в молочной железе, головном мозге, матке, яичниках, плаценте и других органах [37]. Показано, что гормоны щитовидной железы, эстрогены повышают выработку SHBG, а провоспалительные цитокины, наоборот, снижают образование SHBG (за счет регуляции экспрессии ядерного фактора гепато-

цитов 4-альфа) [36]. Благодаря наличию стероид-связывающих сайтов, SHBG связывает и транспортирует тестостерон, эстрадиол и другие половые стероиды в плазме, влияя таким образом на их биодоступность [37]. Между концентрацией циркулирующего SHBG и содержанием биодоступных (активных) тестостерона и эстрогенов в организме женщины имеются обратные корреляции [37].

Многочисленные литературные данные свидетельствуют о важной патогенетической роли SHBG при РМЖ [11, 12, 14–16, 38, 39]. Убедительно показано, что повышенное содержание циркулирующего SHBG имеет протективное значение для развития заболевания, однако данные взаимосвязи (их наличие и направленность) могут зависеть от пре- и постменопаузального статуса женщин, молекулярного подтипа опухоли [11, 12, 14–16]. Так, в метаанализе, выполненном A.E. Drummond с соавт., показана дозозависимая ассоциация высоких уровней SHBG с низким риском развития РМЖ у постменопаузальных женщин (ОШ = 0,54) и отсутствие значимых взаимосвязей у пременопаузальных женщин (ОШ = 0,96;  $p > 0,05$ ) и в группах больных с разным ER статусом (позитивным/негативным) [15]. Аналогичные данные получены и в работе R.S. Arthur с соавт. для протоковой карциномы *in situ*: уровень SHBG имел обратные взаимосвязи с риском заболевания у постменопаузальных женщин (ОШ = 0,75) и не был ассоциирован с болезнью в группе пременопаузальных женщин [12]. Несколько иные результаты получены в исследовании S.T. Tin с соавт., в котором установлено однонаправленное влияние SHBG (протективное значение повышенного уровня этого белка при РМЖ) как у пременопаузальных (ОШ = 0,96), так и постменопаузальных (ОШ = 0,89) женщин [11]. В работе F. Chen с соавт. показаны обратные ассоциации SHBG с ER-позитивной опухолью (ОШ = 0,83) и прямые ассоциации с ER-негативной (ОШ = 1,12) и тройной негативной (ОШ = 1,19) опухолями [14]. Аналогично, N.L. Dimou с соавт. продемонстрировали протективное значение высокого содержания SHBG при РМЖ в целом (ОШ = 0,94) и при ER-позитивной опухоли (ОШ = 0,92) и рисковое значение при ER-негативном раке (ОШ = 1,09) [16].

В основе корреляции SHBG с риском РМЖ могут лежать следующие механизмы. Во-первых, SHBG имеет первостепенное значение в регуляции уровня биодоступных (активных) тестостерона и эстрогенов в женском организме [36–38] и за счет этого (модуляция фенотипических эффектов тестостерона и эстрогенов) может быть вовлечен в патофизиологию РМЖ [15, 38, 39]. Причем высокое содержание циркулирующего SHBG будет обуславливать его «максимальное» связывание с тестостероном и эстрогенами и приводить к низким уровням биодоступных (активных) половых гормонов в организме женщины, что в конечном итоге проявится в минимально выражен-

ных фенотипических эффектах тестостерона и эстрогенов [37].

Во-вторых, SHBG самостоятельно может потенцировать различные внутриклеточные эффекты (увеличение внутриклеточного цАМФ, активация протеинкиназы А, ингибирование MAP-киназных путей и др.) за счет связывания со специфическими, высокоаффинными мембранными рецепторами в различных тканях человека (гипоталамус, эндометрий, плацента и др.) [39]. Важно, что только SHBG, не связанный с половыми гормонами, может взаимодействовать с мембранными рецепторами, и при этом если половые стероиды изначально связываются с SHBG, то они предотвращают его взаимодействие с клеточными рецепторами и соответственно блокируют его внутриклеточные эффекты [39]. Имеются экспериментальные данные о взаимодействии «SHBG-мембраны» в эстрогензависимых клетках РМЖ линии MCF-7 [39]. Конечным результатом внутриклеточных эффектов SHBG является снижение пролиферативной активности клеток и индукция апоптоза, что имеет протективное значение при развитии РМЖ [38].

В-третьих, SHBG может ингибировать действие эстрогенов в клетках РМЖ [39]. Этот эффект может достигаться двумя путями: а) считается, что после связывания с мембранным рецептором SHBG может опять связывать стероиды с таким же сродством, как и в растворе [39]. Таким образом, дополнительный «антиэстрогеновый» эффект SHBG будет проявляться при соблюдении «правильной» последовательности его связывания – вначале с мембраной клеток (приводит к реализации каскада внутриклеточных антипролиферативных процессов), а затем со свободными стероидами, что будет приводить к уменьшению количества их биодоступных форм и соответственно к менее выраженным их самостоятельным фенотипическим эффектам в организме (снижение риска РМЖ); б) SHBG может модулировать активность эстрогензависимых генов в организме, участвующих в процессах роста и апоптоза клеток, приводя таким образом к ингибированию генов, подавляющих апоптоз (*bcl-2*, *c-myc*, *EGF-R*, *PR* и др.), обуславливая, в конечном итоге, восстановление апоптоза в клетках РМЖ [39]. Таким образом, в конечном итоге действие SHBG направлено на ингибирование эстрогенопосредованной клеточной пролиферации и анти-апоптоза.

Материалы, полученные в ранее проведенных работах по поиску ассоциаций SHBG-значимых SNP с РМЖ, неоднозначны. В результате исследования, проведенного Y. Cui с соавт. на выборке из 1106 больных РМЖ и 1180 контроля (шанхайская популяция Китая), показана связь функционально значимого полиморфизма SHBG (Asp327Asn) с заболеванием у постменопаузальных женщин (ОШ = 0,73) (у пременопаузальных женщин ассоциаций выявлено не было) с наиболее выраженными эффектами у индивиду-

Особенности ассоциаций полиморфизма генов, связанных с уровнем белка, транспортирующего половые гормоны, с раком молочной железы различных молекулярно-биологических подтипов

умов с низкой массой тела (ОШ = 0,46) и пациенток с ER-позитивной опухолью (ОШ = 0,64) (у больных с ER-негативной опухолью ассоциаций выявлено не было) [17]. Авторы показали, что у постменопаузальных женщин контрольной группы, имеющих аллельный вариант *Asn*, содержание SHBG в крови было на 10 % выше, чем у женщин без данного аллеля, а у постменопаузальных женщин с низкой массой тела различия в концентрации SHBG достигали 20 % [17]. Материалы, полученные D.J. Thompson с соавт., показали связь 10 SNP, расположенных в области гена SHBG (вблизи/внутри гена), с уровнем данного белка (изучено 1134 здоровых постменопаузальных женщин), но при этом лишь один из этих локусов (*rs6257*) был ассоциирован с РМЖ (изучена выборка из 6622 больных и 6784 контроля) [18]. A.M. Dunning с соавт. не выявили ассоциаций с РМЖ двух полиморфизмов, связанных с уровнем SHBG (5'UTR регион – определяет 2,4 % дисперсии SHBG и *D356N* – определяет 0,6 % дисперсии SHBG) у постменопаузальных женщин Великобритании (Anglian Breast Cancer Study) [19]. Также не обнаружено ассоциаций полиморфных вариантов гена SHBG с РМЖ среди женщин США (Северная Каролина) – изучены 1972 больных и 1776 контроля [20] и Китая (Чжэцзян) – рассмотрен *rs6259* у 336 больных и 390 контроля [21].

Полученные в работе результаты дают основание полагать, что локус *rs10454142 PPP1R21* (после проведения дополнительных клинико-генетических

исследований в других популяциях России для подтверждения (репликации) выявленных закономерностей) может являться одним из перспективных генетических маркеров для использования в клинической практике для «выделения» среди клинически здоровых женщин группы риска по развитию РМЖ люминальных A/B подтипов и последующей реализации в этой группе женщин комплекса мероприятий, направленных как на профилактику возникновения РМЖ («устранение» средовых факторов риска развития заболевания), так и на его раннюю диагностику и своевременное проведение лечения на ранних стадиях заболевания.

## Заключение / Conclusion

Результаты проведенного генетического анализа показали, что полиморфный вариант *rs10454142 PPP1R21* ассоциирован с риском развития РМЖ люминальных A/B подтипов и не связан с возникновением заболевания тройного негативного подтипа. Наличие у женщины генотипа *CC rs10454142 PPP1R21* более чем в 2 раза повышало риск возникновения РМЖ люминальных A/B подтипов. Данный SNP локализуется в функционально «значимых» участках генома (энхансеры/активные энхансеры, промоторы/активные промоторы) и влияет на уровень метилирования ряда участков ДНК [*cg15846641 (chr2:48541264)*] в гепатоцитах.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 08.10.2023. В доработанном виде: 21.10.2023.	Received: 08.10.2023. Revision received: 21.10.2023.
Принята к печати: 30.10.2023. Опубликована онлайн: 01.11.2023.	Accepted: 30.10.2023. Published online: 01.11.2023.
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 № 4 от 11.04.2012 был одобрен этическим комитетом медицинского института НИУ БелГУ.	The study Protocol No. 4 dated of April 11, 2012 was approved by the Ethics Committee of the Medical Institute of the Belgorod National Research University.
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 <a href="mailto:churnosov@bsu.edu.ru">churnosov@bsu.edu.ru</a> . 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 <a href="mailto:churnosov@bsu.edu.ru">churnosov@bsu.edu.ru</a> . 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. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с. Режим доступа: [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g\\_zabolevaemost-i-smernost.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smernost.pdf). [Дата обращения: 10.09.2023].
2. Giaquinto A.N., Sung H., Miller K.D. et al. Breast Cancer Statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(6):524–41. <https://doi.org/10.3322/caac.21754>.
3. Breast cancer. World Health Organization, 2023. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>. [Дата обращения: 10.09.2023].
4. Moller 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. Michailidou K., Lindstrom 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>.
7. 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>.
8. 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>.
9. Павлова Н.В., Орлова В.С., Батлуцкая И.В. и др. Роль высокопентрантных мутаций в генах BRCA1 и CHEK2 в характере ассоциаций полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ с раком молочной железы. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2022;8(2):180–97. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2022-8-2-0-4>.
10. Nyante S.J., Gammon M.D., Kaufman J.S. et al. Genetic variation in estrogen and progesterone pathway genes and breast cancer risk: an exploration of tumor subtype-specific effects. *Cancer Causes Control.* 2015;26(1):121–31. <https://doi.org/10.1007/s10552-014-0491-2>.
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. 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>.
13. 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>.
14. 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>.
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. 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>.
17. 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>.
18. Thompson D.J., Healey C.S., Baynes C. et al. Identification of common variants in the SHBG gene affecting sex hormone-binding globulin levels and breast cancer risk in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(12):3490–8. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0734>.
19. Dunning A.M., Dowsett M., Healey C.S. et al. Polymorphisms associated with circulating sex hormone levels in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(12):936–45. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh167>.
20. Nyante S.J., Gammon M.D., Kaufman J.S. et al. Genetic variation in estrogen and progesterone pathway genes and breast cancer risk: an exploration of tumor subtype-specific effects. *Cancer Causes Control.* 2015;26(1):121–31. <https://doi.org/10.1007/s10552-014-0491-2>.
21. Pan Z., Fu Z., Song Q. et al. Genetic polymorphisms and haplotype of hormone-related genes are associated with the risk of breast cancer in Chinese women. *Genet Mol Res.* 2016;15(2). <https://doi.org/10.4238/gmr.15028640>.
22. Krivoshei I.V., Altuchova O.B., Golovchenko O.V. et al. Genetic factors of hysteromyoma. *Res J Med Sci.* 2015;9(4):182–5. <https://doi.org/10.36478/rjmsci.2015.182.185>.
23. 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>.
24. Клинические рекомендации – Рак молочной железы – 2021-2022-2023 (20.01.2023). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 94 с. Режим доступа: [http://disuria.ru/\\_ld/12/1279\\_kr21D05C50MZ.pdf](http://disuria.ru/_ld/12/1279_kr21D05C50MZ.pdf). [Дата обращения: 10.09.2023].
25. 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>.
26. Ohlsson C., Wallaschovski H., Lunetta K.L. et al. Genetic determinants of serum testosterone concentrations in men. *PLoS Genet.* 2011;7(10):e1002313. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002313>.
27. 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>.
28. Пономаренко И.В., Решетников Е.А., Полоников А.В., Чурносов М.И. Полиморфный локус rs314276 гена LIN28B ассоциирован с возрастом менархе у женщин Центрального Черноземья России. *Акушерство и гинекология.* 2019;(2):98–104. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104>.
29. 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>.
30. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносов М.И. Ассоциация полиморфизма rs4986938 гена ESR2 с развитием гиперплазии эндометрия. *Акушерство и гинекология.* 2019;(4):66–72. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>.
31. 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>.
32. Che R., Jack J.R., Moutsinger-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>.
33. 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>.
34. Zheng Z., Huang D., Wang J. et al. QTLbase: an integrative resource for quantitative trait loci across multiple human 846 molecular phenotypes. *Nucleic Acids Res.* 2020;48(D1):D983–D991. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz888>.

35. Ward L.D., Kellis M. HaploReg v4: systematic mining of putative causal variants, cell types, regulators and target genes for human complex traits and disease. *Nucleic Acids Res.* 2016;44(D1):D877–81. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1340>.
36. Hammond G.L. Plasma steroid-binding proteins: primary gatekeepers of steroid hormone action. *J Endocrinol.* 2016;230(1):R13–R25. <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0070>.
37. Hammond G.L. Diverse roles for sex hormone-binding globulin in reproduction. *Biol Reprod.* 2011;85(3):431–41. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.111.092593>.
38. Fortunati N., Catalano M.G. Sex hormone-binding globulin (SHBG) and estradiol cross-talk in breast cancer cells. *Horm Metab Res.* 2006;38(4):236–40. <https://doi.org/10.1055/s-2006-925337>.
39. Fortunati N., Catalano M.G., Bocuzzi G., Frairia R. Sex hormone-binding globulin (SHBG), estradiol and breast cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;316(1):86–92. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.09.012>.

## References:

1. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, A.O. Shahzadovoj]. Moscow: MNIOI im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.). Available at: [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g\\_zabolevaemost-i-smertnost.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smertnost.pdf). [Accessed: 10.09.2023].
2. Giaquinto A.N., Sung H., Miller K.D. et al. Breast Cancer Statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(6):524–41. <https://doi.org/10.3322/caac.21754>.
3. Breast cancer. World Health Organization, 2023. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>. [Accessed: 10.09.2023].
4. Moller 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. 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. Michailidou K., Lindstrom 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>.
7. 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>.
8. 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>.
9. 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' vysokopenetranntnykh mutacij v genah BRCA1 i CHEK2 v karaktere associacij 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>.
10. Nyante S.J., Gammon M.D., Kaufman J.S. et al. Genetic variation in estrogen and progesterone pathway genes and breast cancer risk: an exploration of tumor subtype-specific effects. *Cancer Causes Control.* 2015;26(1):121–31. <https://doi.org/10.1007/s10552-014-0491-2>.
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. 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>.
13. 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>.
14. 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>.
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. 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>.
17. 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>.
18. Thompson D.J., Healey C.S., Baynes C. et al. Identification of common variants in the SHBG gene affecting sex hormone-binding globulin levels and breast cancer risk in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(12):3490–8. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0734>.
19. Dunning A.M., Dowsett M., Healey C.S. et al. Polymorphisms associated with circulating sex hormone levels in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(12):936–45. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh167>.
20. Nyante S.J., Gammon M.D., Kaufman J.S. et al. Genetic variation in estrogen and progesterone pathway genes and breast cancer risk: an exploration of tumor subtype-specific effects. *Cancer Causes Control.* 2015;26(1):121–31. <https://doi.org/10.1007/s10552-014-0491-2>.
21. Pan Z., Fu Z., Song Q. et al. Genetic polymorphisms and haplotype of hormone-related genes are associated with the risk of breast cancer in Chinese women. *Genet Mol Res.* 2016;15(2). <https://doi.org/10.4238/gmr.15028640>.
22. Krivoshei I.V., Altuchova O.B., Golovchenko O.V. et al. Genetic factors of hysteromyoma. *Res J Med Sci.* 2015;9(4):182–5. <https://doi.org/10.36478/rjmsci.2015.182.185>.
23. Golovchenko I.O. Genetic determinants of sex hormone levels in endometriosis patients. [Geneticheskie determinanty urovnya polovykh 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>.
24. Clinical guidelines – Breast cancer – 2021-2022-2023 (20.01.2023). [Klinicheskie rekomendacii – Rak molochnoj zhelezy – 2021-2022-2023 (20.01.2023)]. Moscow: Ministerstvo zdorvoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2021. 94 p. (In Russ.). Available at: [http://disuria.ru/\\_Id/12/1279\\_kr21D05C50MZ.pdf](http://disuria.ru/_Id/12/1279_kr21D05C50MZ.pdf). [Accessed: 10.09.2023].
25. 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>.
26. Ohlsson C., Wallaschowski H., Lunetta K.L. et al. Genetic determinants of serum testosterone concentrations in men. *PLoS Genet.* 2011;7(10):e1002313. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002313>.
27. 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>.
28. Ponomarenko I.V., Reshetnikov E.A., Polonikov A.V., Churnosov M.I. The polymorphic locus rs314276 of the LIN28B gene is associated with the age of menarche in women of the Central Black Earth Region of Russia. [Polimorfnyj lokus rs314276 gena LIN28B associirovan s vozrastom menarhe u zhenshchin Central'nogo Chernozem'ya Rossii]. *Akushersvo i ginekologiya.* 2019;(2):98–104. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104>.

29. 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>.
30. Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Association of ESR2 RS4986938 polymorphism with the development of endometrial hyperplasia. [Associaciya 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>.
31. 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>.
32. 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>.
33. 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>.
34. Zheng Z., Huang D., Wang J. et al. QTLbase: an integrative resource for quantitative trait loci across multiple human 846 molecular phenotypes. *Nucleic Acids Res*. 2020;48(D1):D983–D991. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz888>.
35. Ward L.D., Kellis M. HaploReg v4: systematic mining of putative causal variants, cell types, regulators and target genes for human complex traits and disease. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(D1):D877–81. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1340>.
36. Hammond G.L. Plasma steroid-binding proteins: primary gatekeepers of steroid hormone action. *J Endocrinol*. 2016;230(1):R13–R25. <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0070>.
37. Hammond G.L. Diverse roles for sex hormone-binding globulin in reproduction. *Biol Reprod*. 2011;85(3):431–41. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.111.092593>.
38. Fortunati N., Catalano M.G. Sex hormone-binding globulin (SHBG) and estradiol cross-talk in breast cancer cells. *Horm Metab Res*. 2006;38(4):236–40. <https://doi.org/10.1055/s-2006-925337>.
39. Fortunati N., Catalano M.G., Boccuzzi G., Frairia R. Sex hormone-binding globulin (SHBG), estradiol and breast cancer. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;316(1):86–92. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.09.012>.

**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 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 ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия. E-mail: [churnosov@bsu.edu.ru](mailto: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](mailto:churnosov@bsu.edu.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>. Scopus Author ID: 6601948788.