



DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-4

УДК 575.16

# Особенности ассоциаций SHBG-связанных генов с раком молочной железы у женщин в зависимости от наличия наследственной отягощенности и мутаций в генах *BRCA1/CHEK2*

К.Н. Пасенов 

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация  
Автор для переписки: К.Н. Пасенов (944472@bsu.edu.ru)

## Резюме

**Актуальность:** Одним из наиболее распространенных заболеваний женского населения является рак молочной железы (РМЖ), которое является гормон-зависимой патологией и имеет значимый наследственный компонент. Гены-кандидаты, определяющие концентрации белка, транспортирующего половые гормоны (SHBG) в организме, могут являться перспективными генетическими факторами риска развития РМЖ. **Цель исследования:** Оценить особенности ассоциаций SHBG-связанных генов с РМЖ у женщин в зависимости от наличия/отсутствия наследственной отягощенности и мутаций в генах *BRCA1/CHEK2*. **Материалы и методы:** Выборка больных РМЖ (n=358) в зависимости от наличия/отсутствия у них отягощенного семейного анамнеза (n=68 и n=290 соответственно), а так же в зависимости от наличия/отсутствия у них мутаций в генах *BRCA1/CHEK2* (n=26 и n=332 соответственно), была разделена на соответствующие подгруппы для проведения сравнительного генетического анализа с контрольной группой (n=1140). В работе рассмотрены девять полиморфизмов SHBG-значимых генов – *PRMT6* (rs17496332), *GCKR* (rs780093), *PPP1R21* (rs10454142), *BAIAP2L1* (rs3779195), *ZBTB10* (rs440837), *JMJD1C* (rs7910927), *SLCO1B1* (rs4149056), *NR2F2* (rs8023580), *SHBG* (rs12150660). Ассоциации изучались с помощью логистической регрессии. **Результаты:** Установлены существенные различия в вовлеченности в предрасположенность к РМЖ SNP SHBG-связанных генов в зависимости от наличия/отсутствия у больных отягощенного семейного анамнеза и мутаций в генах *BRCA1/CHEK2*. Полиморфизм rs10454142 *PPP1R21* ассоциирован с РМЖ у женщин, не имеющих отягощенного семейного анамнеза по РМЖ (аллель риска – С; аддитивная модель OR=1,32 95%CI=1,03-1,70 p=0,027  $p_{perm}=0,027$ ), и у женщин у которых отсутствовали мутации в генах *BRCA1/CHEK2* (аллель риска – С; аддитивная модель OR=1,34 95%CI=1,05-1,70 p=0,017  $p_{perm}=0,017$ ; рецессивная модель OR=1,74 95%CI=1,05-2,86 p=0,030  $p_{perm}=0,034$ ). При этом среди женщин, у которых есть отягощенная по РМЖ наследственность или мутации в генах *BRCA1/CHEK2*, полиморфные варианты SHBG-связанных генов не оказывают самостоятельного влияния на риск развития заболевания. **Заключение:** Полиморфизм

rs10454142 *PPP1R21* является фактором риска возникновения РМЖ у женщин без отягощенной наследственности и у женщин, не имеющих мутаций в генах *BRCA1/CHEK2*.

**Ключевые слова:** рак молочной железы; SHBG; полиморфизм; ассоциации; rs10454142

**Для цитирования:** Пасенов КН. Особенности ассоциаций SHBG-связанных генов с раком молочной железы у женщин в зависимости от наличия наследственной отягощенности и мутаций в генах *BRCA1/CHEK2*. Научные результаты биомедицинских исследований. 2024;10(1):69-88. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-4

# Features of associations of SHBG-related genes with breast cancer in women, depending on the presence of hereditary burden and mutations in the *BRCA1/CHEK2* genes

Konstantin N. Pasenov 

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

Corresponding author: Konstantin N. Pasenov (944472@bsu.edu.ru)

## Abstract

**Background:** One of the most common diseases of the female population is breast cancer (BC), which is a hormone-dependent pathology and has a significant hereditary component. Candidate genes that determine the concentrations of the protein transporting sex hormones (SHBG) in the body may be promising genetic risk factors for the development of BC. **The aim of the study:** To evaluate the features of associations of SHBG-related genes with BC in women, depending on the presence/absence of hereditary burden and mutations in the *BRCA1/CHEK2* genes. **Materials and methods:** A sample of BC patients (n=358) depending on the presence/absence of a burdened family history (n=68 and n=290, respectively), as well as depending on the presence/absence of mutations in the *BRCA1/CHEK2* genes (n=26 and n=332, respectively), was divided into appropriate subgroups for comparative genetic analysis with the control group (n=1140). The paper considers nine polymorphisms of SHBG-significant genes – *PRMT6* (rs17496332), *GCKR* (rs780093), *PPP1R21* (rs10454142), *BAIAP2L1* (rs3779195), *ZBTB10* (rs440837), *JMJD1C* (rs7910927), *SLCO1B1* (rs4149056), *NR2F2* (rs8023580), *SHBG* (rs12150660). Associations were studied using logistic regression. **Results:** Significant differences were found in the involvement of SNP SHBG-related genes in the predisposition to BC, depending on the presence/absence of a burdened family history and mutations in the *BRCA1/CHEK2* genes in patients. SNP rs10454142 *PPP1R21* is associated with BC in women who do not have a burdened family history of BC (risk allele – C; additive model OR=1.32 95%CI=1.03-1.70 p=0.027 p<sub>perm</sub>=0.027), and in women who had no mutations in the *BRCA1/CHEK2* genes (risk allele – C; additive model OR=1.34 95%CI=1.05-1.70 p=0.017 p<sub>perm</sub>=0.017; recessive model OR=1.74 95%CI=1.05-2.86 p=0.030 p<sub>perm</sub>=0.034). At the same time, among women who have BC-burdened heredity or mutations in the *BRCA1/CHEK2* genes, polymorphic variants of SHBG-related genes do not have an independent effect on the risk of developing the disease. **Conclusion:** rs10454142 *PPP1R21* polymorphism is a risk factor for breast cancer in women without burdened heredity and in women without mutations in the *BRCA1/CHEK2* genes.

**Keywords:** breast cancer; SHBG; polymorphism; associations; rs10454142

**For citation:** Pasenov KN. Features of associations of SHBG-related genes with breast cancer in women, depending on the presence of hereditary burden and mutations in the *BRCA1/CHEK2* genes. Research Results in Biomedicine. 2024;10(1):69-88. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-4

**Введение.** Рак молочной железы (РМЖ) продолжает оставаться одно из значимых медико-социальных проблем как в мире, так и в Российской Федерации в связи с высокой распространенностью заболевания среди женщин и его неуклонным ростом за последние десятилетия, существенным влиянием на показатели смертности [1, 2, 3]. Показатель заболеваемости РМЖ у женского населения РФ («грубые» показатели на 100 тыс. населения) вырос с 74,87 (2011г) до 89,25 (2021г), при этом прирост составил 18,98% при среднегодовом темпе прироста 1,72% [3]. В 2021 г наибольший удельный вес РМЖ в структуре онкопатологии (более 30%) зарегистрирован у женщин в возрасте 35-49 лет (45-49 лет – 33,58%, 40-44 лет – 33,58% и 35-39 лет – 30,08%) и при этом максимальное количество болеющих РМЖ встречается в возрастных группах 60-64 (10793 человек, показатель заболеваемости 181,45 на 100 тыс.) и 65-69 (10758 человек, показатель заболеваемости 181,45 на 100 тыс.) лет [3]. В 2021 г в структуре смертности женского населения от злокачественных новообразований РМЖ занимает 1-ое ранговое место и его доля составляет 15,8% и при этом лидирующие позиции в структуре смертности женщин от онкопатологии РМЖ занимает практически во всех возрастных группах: 30-39 (19,8%), 40-49 (21,8%), 50-59 (19,9%), 60-69 (16,4%), 70 лет и старше (13,7%); риск умереть от рака молочной железы у женщин в 2021 г. составил 1,4% [3].

Многовекторные и разнонаправленные исследования в области РМЖ находятся в области повышенного «внимания» как отдельных исследовательских коллективов, так и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [4]. Цель Глобальной инициативы ВОЗ по борьбе с раком молочной железы заключается в ежегодном сокращении смертности от этого заболевания в мире на 2,5%, что позволит предотвратить

2,5 миллиона случаев смерти от рака молочной железы во всем мире в период с 2020 по 2040 г. Сокращение смертности от рака молочной железы в мире на 2,5% в год позволит предотвратить 25% случаев смерти от этого вида рака к 2030 г. и 40% случаев – к 2040 г. среди женщин в возрасте до 70 лет. Тремя основными компонентами, необходимыми для достижения этих целей являются: меры по укреплению здоровья; своевременная диагностика; комплексное лечение рака молочной железы [4]. С целью более раннего выявления РМЖ в мире активно развиваются программы скрининга заболевания: согласно данных международного проекта CanScreen5 за 2022 г. среди 84 стран-участников данной программы скрининг на РМЖ осуществлялся в 57 странах, но при этом эффективность реализации программы, по мнению ее координаторов, является еще недостаточной [5]. Одним из подходов повышения эффективности скрининга РМЖ и его своевременной диагностики, является выделение среди женщин групп высокого риска развития заболевания и уже в этих группах обеспечение 100% охвата мероприятиями, направленными на раннее выявление заболевания и своевременное его лечение на ранних стадиях. С этой целью необходим поиск новых биологических (генетических) маркеров, позволяющих эффективно формировать среди женщин групп повышенного риска развития заболевания. Одними из таких перспективных генетических маркеров могут стать однонуклеотидные полиморфизмы генов, детерминирующих концентрацию SHBG организме [6] в связи с тем, что данный белок является «эффективным регулятором» уровня активных половых гормонов (тестостерон/эстрогены) роль которых в патофизиологии РМЖ на сегодняшнем этапе развития науки очевидна и доказана в многочисленных научных исследованиях [7-10].

**Цель исследования.** Изучение роли высокопенетрантных мутаций в генах *BRCA1* и *CHEK2* в характере ассоциаций полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ с раком молочной железы.

**Материалы и методы исследования.** Настоящее исследование выполнено на выборке из 358 больных РМЖ и 1140 индивидуумов контроля. Выборка больных РМЖ ( $n=358$ ) в зависимости от наличия/отсутствия у них отягощенного семейного анамнеза ( $n=68$  и  $n=290$  соответственно), а также в зависимости от наличия/отсутствия у них мутаций в генах *BRCA1/CHEK2* ( $n=26$  и  $n=332$  соответственно), была разделена на соответствующие подгруппы для проведения сравнительного генетического анализа с контрольной группой. Детальная характеристика мутаций, выявленных в изучаемой выборке больных РМЖ ( $n=26$ ) представлена в ранее опубликованной работе Павловой Н.В. и др. [11] Группа больных была сформирована специалистами-онкологами Белгородского областного онкологического диспансера (2010-2016 гг.) с учетом обязательной верификации диагноза заболевания гистологическим методом (у всех больных проведено морфологическое исследование образцов опухоли). Детальная характеристика группы больных представлена в работах Pavlova N.V. et al. [12, 13]. В контрольную группу были включены женщины, не имеющие РМЖ (использовались клиничко-анамнестические материалы, полученные при проф. осмотрах в Белгородской областной клинической больнице). Все обследуемые были русскими и проживали в Центральном Черноземье РФ (критерии включения) [14]. Работа выполнялась при контроле со стороны этического комитета БелГУ и обязательным условием являлось получение согласия в письменной форме от всех участников исследования.

В работе рассмотрены девять полиморфизмов SHBG-значимых генов - *PRMT6* ( $rs17496332$ ), *GCKR* ( $rs780093$ ), *PPP1R21* ( $rs10454142$ ), *BAIAP2L1* ( $rs3779195$ ), *ZBTB10* ( $rs440837$ ), *JMJD1C* ( $rs7910927$ ), *SLCO1B1* ( $rs4149056$ ), *NR2F2* ( $rs8023580$ ),

*SHBG* ( $rs12150660$ ), которые согласно результатам, ранее выполненного Coviello A.D. et al. GWAS были ассоциированы с концентрацией SHBG в организме среди европейского населения [6]. Для генотипирования использовались образцы ДНК из биобанка кафедры медико-биологических дисциплин, амплификаторы CFX96-Bio-Rad, и реагенты, разработанные «Тест-Ген» (методика генотипирования представлена ранее [15]).

Ассоциации изучались с помощью логистической регрессии на основе расчета показателей OR и 95%CI (отношение шансов и его доверительный интервал) [16] для 4 моделей (аллельная; аддитивная; доминантная; рецессивная) в программе gPLINK; учитывался возраст в качестве ковариаты и проводилось пермутационное тестирование. Финальное значение  $p_{perm} < 0,05$  было принято в качестве статистически значимого [17]. Для РМЖ-ассоциированного локуса ( $rs10454142$  *PPP1R21*) оценена его связь с экспрессией (eQTL) и сплайсингом (sQTL) генов (были использованы данные GTExpress [18]).

**Результаты и их обсуждение.** Результаты проведенного исследования представлены в таблицах 1 и 2 (для групп пациенток в зависимости от наличия/отсутствия у них отягощенного семейного анамнеза) и таблицах 3 и 4 (для групп пациенток в зависимости от наличия/отсутствия у них мутаций в генах *BRCA1/CHEK2*). Анализ полученных данных показывает, что, во-первых, распределение всех рассматриваемых SNP SHBG-связанных генов во всех четырех изученных подгруппах в полной мере согласуется с законом Харди-Вайнберга – фактические показатели  $p$  были на уровне  $\geq 0,187$  среди пациенток с РМЖ с наследственной отягощенностью,  $\geq 0,126$  у больных без отягощенного семейного анамнеза,  $\geq 0,134$  у пациенток с мутациями в генах *BRCA1/CHEK2* и  $\geq 0,063$  у больных без мутаций в генах *BRCA1/CHEK2*.

Во-вторых, для двух анализируемых подгрупп женщин в зависимости от наличия/отсутствия у них отягощенного семейного анамнеза достоверные ассоциации

были выявлены только для женщин, не имеющих отягощенной наследственности по РМЖ (таблица 2), тогда как среди женщин с отягощенным семейным анамнезом по РМЖ SNP SHBG-связанных генов не были связаны с риском развития заболевания (таблицы 1 и 2). Согласно полученных данных полиморфизм rs10454142 *PPP1R21*

ассоциирован с РМЖ согласно аддитивной модели (CCvsTCvsTT; OR=1,32;95% CI=1,03-1,70;p=0,027;p<sub>perm</sub>=0,027), при этом редкий аллельный вариант этого полиморфизма – аллель С, является генетическим фактором риска развития заболевания у женщин без отягощенной наследственности (таблица 2).

Таблица 1

**Аллели SNP генов-кандидатов SHBG и риск РМЖ у женщин в зависимости от наличия/отсутствия отягощенного семейного анамнеза**

Table 1

**SNP alleles of SHBG candidate genes and the risk of breast cancer in women depending on the presence/absence of a family history**

Ген, SNP (аллели-ref/alt), хромосома	OR*	95% CI*		P*
		L95*	U95*	
Пациентки с отягощенным семейным анамнезом по РМЖ				
<i>PRMT6</i> ,rs17496332 (ref-A/alt-G),1xp.	0,78	0,54	1,14	0,194
<i>GCKR</i> ,rs780093 (ref-C/alt-T),2xp.	0,85	0,59	1,22	0,370
<i>PPP1R21</i> ,rs10454142 (ref-T/alt-C),2xp.	1,14	0,79	1,65	0,481
<i>BAIAP2L1</i> ,rs3779195 (ref-T/alt-A),7xp.	1,25	0,80	1,94	0,322
<i>ZBTB10</i> ,rs440837 (ref-A/alt-G),8xp.	0,84	0,55	1,29	0,416
<i>JMJD1C</i> ,rs7910927 (ref-G/alt-T),10xp.	1,02	0,72	1,44	0,934
<i>SLCO1B1</i> ,rs4149056 (ref-T/alt-C),12xp.	0,75	0,48	1,19	0,222
<i>NR2F2</i> ,rs8023580 (ref-T/alt-C),15xp.	0,92	0,62	1,36	0,659
<i>SHBG</i> ,rs12150660 (ref-G/alt-T),17xp.	1,05	0,71	1,56	0,808
Пациентки без отягощенного семейного анамнеза по РМЖ				
<i>PRMT6</i> ,rs17496332 (ref-A/alt-G),1xp.	0,98	0,81	1,19	0,852
<i>GCKR</i> ,rs780093 (ref-C/alt-T),2xp.	0,98	0,81	1,19	0,848
<i>PPP1R21</i> ,rs10454142 (ref-T/alt-C),2xp.	1,17	0,96	1,42	0,118
<i>BAIAP2L1</i> ,rs3779195 (ref-T/alt-A),7xp.	1,02	0,80	1,29	0,905
<i>ZBTB10</i> ,rs440837 (ref-A/alt-G),8xp.	0,94	0,76	1,17	0,587
<i>JMJD1C</i> ,rs7910927 (ref-G/alt-T),10xp.	0,91	0,76	1,09	0,302
<i>SLCO1B1</i> ,rs4149056 (ref-T/alt-C),12xp.	0,95	0,76	1,19	0,636
<i>NR2F2</i> ,rs8023580 (ref-T/alt-C),15xp.	0,89	0,72	1,10	0,270
<i>SHBG</i> ,rs12150660 (ref-G/alt-T),17xp.	0,99	0,80	1,22	0,895

Примечание: \* – расчеты выполнены с коррекцией на ковариаты, OR – отношение шансов, 95%OR – доверительный интервал отношения шансов (L95– нижний предел и U95 – верхний предел доверительного интервала), P – уровень значимости, жирным выделены статистически значимые показатели с учетом результатов проведенного адаптивного пермутационного теста.

Note: \* – calculations were performed with correction for covariates, OR – odds ratio, 95%OR – confidence interval of odds ratio (L95 – lower limit and U95 – upper limit of the confidence interval), P – level of significance, statistically significant indicators are highlighted in bold, taking into account results of the adaptive permutation test.

Таблица 2

Генотипы SNP генов-кандидатов SHBG и риск РМЖ у женщин в зависимости от наличия/отсутствия отягощенного семейного анамнеза

Table 2

SNP genotypes of SHBG candidate genes and the risk of breast cancer in women depending on the presence/absence of a family history

Ген, SNP (аллели-ref/alt), хромосома	N	*ADD				*DOM				*REC			
		OR*	95%CI*		P*	OR*	95%CI*		P*	OR*	95%CI*		P*
			L95*	U95*			L95*	U95*			L95*	U95*	
Пациентки с отягощенным семейным анамнезом по РМЖ													
<i>PRMT6</i> ,rs17496332 (ref-A/alt-G),1xp.	1137	0,83	0,55	1,25	0,369	0,72	0,42	1,23	0,233	1,00	0,43	2,32	0,991
<i>GCKR</i> ,rs780093 (ref-C/alt-T),2xp.	1159	0,79	0,53	1,18	0,255	0,88	0,50	1,53	0,652	0,50	0,20	1,22	0,127
<i>PPP1R21</i> ,rs10454142 (ref-T/alt-C),2xp.	1143	1,25	0,82	1,09	0,292	1,31	0,76	2,24	0,333	1,36	0,54	3,41	0,511
<i>BAIAP2L1</i> ,rs3779195 (ref-T/alt-A),7xp.	1141	1,26	0,79	2,02	0,327	1,29	0,74	2,27	0,371	1,52	0,42	5,48	0,522
<i>ZBTB10</i> ,rs440837 (ref-A/alt-G),8xp.	1124	0,86	0,54	1,38	0,537	0,87	0,51	1,50	0,621	0,66	0,15	2,88	0,582
<i>JMJD1C</i> ,rs7910927 (ref-G/alt-T),10xp.	1159	1,05	0,71	1,56	0,805	1,05	0,56	1,97	0,884	1,09	0,58	2,05	0,800
<i>SLCO1B1</i> ,rs4149056 (ref-T/alt-C),12xp.	1099	0,78	0,48	1,28	0,320	0,70	0,39	1,23	0,214	1,13	0,31	4,09	0,858
<i>NR2F2</i> ,rs8023580 (ref-T/alt-C),15xp.	1153	0,93	0,61	1,43	0,743	1,01	0,59	1,71	0,983	0,60	0,18	2,03	0,410
<i>SHBG</i> ,rs12150660 (ref-G/alt-T),17xp.	1165	0,99	0,64	1,52	0,957	1,00	0,59	1,70	0,998	0,93	0,31	2,79	0,897
Пациентки без отягощенного семейного анамнеза по РМЖ													
<i>PRMT6</i> ,rs17496332 (ref-A/alt-G),1xp.	1355	1,02	0,81	1,29	0,837	0,92	0,66	1,27	0,601	1,30	0,83	2,02	0,252
<i>GCKR</i> ,rs780093 (ref-C/alt-T),2xp.	1378	0,95	0,76	1,20	0,688	0,96	0,69	1,35	0,827	0,90	0,58	1,40	0,641
<i>PPP1R21</i> ,rs10454142 (ref-T/alt-C),2xp.	1357	<b>1,32</b>	<b>1,03</b>	<b>1,70</b>	<b>0,027</b>	1,36	0,98	1,89	0,065	1,06	0,95	2,70	0,077
<i>BAIAP2L1</i> ,rs3779195 (ref-T/alt-A),7xp.	1357	1,04	0,78	1,41	0,774	1,13	0,80	1,59	0,498	0,63	0,23	1,73	0,369
<i>ZBTB10</i> ,rs440837 (ref-A/alt-G),8xp.	1342	0,93	0,71	1,21	0,589	0,78	0,56	1,08	0,133	1,66	0,91	3,02	0,097
<i>JMJD1C</i> ,rs7910927 (ref-G/alt-T),10xp.	1379	0,92	0,74	1,16	0,499	0,85	0,59	1,22	0,378	0,96	0,66	1,41	0,838
<i>SLCO1B1</i> ,rs4149056 (ref-T/alt-C),12xp.	1318	1,08	0,81	1,43	0,600	1,09	0,78	1,52	0,603	1,10	0,50	2,43	0,815
<i>NR2F2</i> ,rs8023580 (ref-T/alt-C),15xp.	1373	0,92	0,71	1,19	0,533	0,99	0,72	1,36	0,937	0,64	0,33	1,24	0,183
<i>SHBG</i> ,rs12150660 (ref-G/alt-T),17xp.	1385	0,92	0,71	1,19	0,527	0,88	0,64	1,22	0,448	0,98	0,52	1,83	0,943

Примечание: \* – расчеты выполнены с коррекцией на ковариаты, ADD-аддитивная, DOM-доминантная, REC-рецессивная генетические модели, OR – отношение шансов, 95%OR- доверительный интервал отношения шансов (L95 – нижний предел и U95 – верхний предел доверительного интервала), P – уровень значимости, жирным выделены статистически значимые показатели с учетом результатов проведенного адаптивного пермутационного теста.

Note: \* – calculations were performed with correction for covariates, ADD-additive, DOM-dominant, REC-recessive genetic models, OR – odds ratio, 95%OR – confidence interval of the odds ratio (L95 – lower limit and U95 – upper limit of the confidence interval), P – significance level, statistically significant indicators are highlighted in bold, taking into account the results of the adaptive permutation test.

Итак, выполненный в данной работе генетико-статистический анализ, показал существенные различия в вовлеченности в предрасположенность к РМЖ SNP SHBG-связанных генов в зависимости от наличия/отсутствия у больных отягощенного семейного анамнеза и мутаций в генах *BRCA1/CHEK2*. Полиморфизм SHBG-связанных генов и в частности rs10454142 *PPP1R21*, являлся значимым фактором риска возникновения заболевания как у женщин, не имеющих отягощенного семейного анамнеза по РМЖ (для минорного аллеля С OR=1,32), так и у женщин у которых отсутствовали мутации в генах *BRCA1/CHEK2* (для минорного аллеля С OR=1,34-1,74). При этом среди женщин, у

которых есть отягощенная по РМЖ наследственность или мутации в генах *BRCA1/CHEK2*, полиморфные варианты SHBG-связанных генов не оказывают самостоятельного влияния на риск развития заболевания.

В-третьих, выявлены различия в вовлеченности в формирование РМЖ у женщин в зависимости от наличия/отсутствия у них мутаций в генах *BRCA1/CHEK2* – значимые ассоциации регистрировались в группе женщин, не имеющих мутаций в генах *BRCA1/CHEK2* (таблица 4) и отсутствовали среди женщин, у которых были диагностированы различные мутации генах *BRCA1/CHEK2* (таблицы 3 и 4).

Таблица 3

**Аллели SNP генов-кандидатов SHBG и риск РМЖ у женщин в зависимости от наличия/отсутствия мутаций в генах *BRCA1/CHEK2***

Table 3

**SNP alleles of SHBG candidate genes and the risk of breast cancer in women depending on the presence/absence of mutations in the *BRCA1/CHEK2* genes**

Ген, SNP (аллели-ref/alt), хромосома	OR*	95% CI*		P*
		L95*	U95*	
Пациентки с мутациями в генах <i>BRCA1/CHEK2</i>				
<i>PRMT6</i> ,rs17496332 (ref-A/alt-G),1xp.	0,96	0,54	1,72	0,894
<i>GCKR</i> ,rs780093 (ref-C/alt-T),2xp.	1,00	0,57	1,75	0,989
<i>PPP1R21</i> ,rs10454142 (ref-T/alt-C),2xp.	0,80	0,43	1,50	0,490
<i>BAIAP2L1</i> ,rs3779195 (ref-T/alt-A),7xp.	1,03	0,49	2,13	0,948
<i>ZBTB10</i> ,rs440837 (ref-A/alt-G),8xp.	1,09	0,58	2,07	0,787
<i>JMJD1C</i> ,rs7910927 (ref-G/alt-T),10xp.	0,94	0,54	1,63	0,824
<i>SLCO1B1</i> ,rs4149056 (ref-T/alt-C),12xp.	0,76	0,37	1,57	0,457
<i>NR2F2</i> ,rs8023580 (ref-T/alt-C),15xp.	0,59	0,30	1,19	0,137
<i>SHBG</i> ,rs12150660 (ref-G/alt-T),17xp.	1,10	0,59	2,04	0,775
Пациентки без мутаций в генах <i>BRCA1/CHEK2</i>				
<i>PRMT6</i> ,rs17496332 (ref-A/alt-G),1xp.	0,94	0,78	1,13	0,503
<i>GCKR</i> ,rs780093 (ref-C/alt-T),2xp.	0,95	0,80	1,14	0,589
<i>PPP1R21</i> ,rs10454142 (ref-T/alt-C),2xp.	1,20	0,99	1,44	0,057
<i>BAIAP2L1</i> ,rs3779195 (ref-T/alt-A),7xp.	1,06	0,84	1,33	0,621
<i>ZBTB10</i> ,rs440837 (ref-A/alt-G),8xp.	0,91	0,74	1,12	0,368
<i>JMJD1C</i> ,rs7910927 (ref-G/alt-T),10xp.	0,93	0,78	1,10	0,388
<i>SLCO1B1</i> ,rs4149056 (ref-T/alt-C),12xp.	0,92	0,74	1,14	0,453
<i>NR2F2</i> ,rs8023580 (ref-T/alt-C),15xp.	0,92	0,76	1,12	0,409
<i>SHBG</i> ,rs12150660 (ref-G/alt-T),17xp.	0,99	0,81	1,21	0,925

Примечание: \* – расчеты выполнены с коррекцией на ковариаты, OR – отношение шансов, 95%OR – доверительный интервал отношения шансов (L95 – нижний предел и U95 – верхний предел доверительного интервала), P – уровень значимости, жирным выделены статистически значимые показатели с учетом результатов проведенного адаптивного пермутационного теста.

Note: \* – calculations were performed with correction for covariates, OR – odds ratio, 95%OR – confidence interval of the odds ratio (L95 – lower limit and U95 – upper limit of the confidence interval), P – significance level, statistically significant indicators are highlighted in bold, taking into account results of the adaptive permutation test.

Таблица 4

**Генотипы SNP генов-кандидатов SHBG и риск РМЖ у женщин в зависимости от наличия/отсутствия мутаций в генах BRCA1/CHEK2**

Table 4

**SNP genotypes of SHBG candidate genes and the risk of breast cancer in women depending on the presence/absence of mutations in the BRCA1/CHEK2 genes**

Ген, SNP (аллели-ref/alt), хромосома	N	*ADD				*DOM				*REC			
		OR*	95%CI*		P*	OR*	95%CI*		P*	OR*	95%CI*		P*
			L95*	U95*			L95*	U95*			L95*	U95*	
Пациентки с мутациями в генах BRCA1/CHEK2													
PRMT6,rs17496332 (ref-A/alt-G),1xp.	1095	0,98	0,54	1,78	0,953	0,98	0,54	1,78	0,953	1,31	0,44	3,92	0,631
GCKR,rs780093 (ref-C/alt-T),2xp.	1118	0,98	0,55	1,73	0,940	0,98	0,55	1,73	0,940	0,94	0,32	2,77	0,904
PPP1R2I,rs10454142 (ref-T/alt-C),2xp.	1102	0,84	0,44	1,61	0,600	0,84	0,44	1,61	0,600	0,00	0,00	-	0,994
BAIAP2L1,rs3779195 (ref-T/alt-A),7xp.	1102	1,04	0,50	2,15	0,915	1,04	0,50	2,15	0,915	1,15	0,15	8,86	0,891
ZBTB10,rs440837 (ref-A/alt-G),8xp.	1083	1,09	0,57	2,09	0,800	1,09	0,57	2,09	0,800	2,44	0,70	8,52	0,161
JMJD1C,rs7910927 (ref-G/alt-T),10xp.	1118	0,95	0,54	1,69	0,862	0,95	0,54	1,69	0,862	1,03	0,40	2,62	0,954
SLCO1B1,rs4149056 (ref-T/alt-C),12xp.	1057	0,80	0,38	1,68	0,551	0,80	0,38	1,68	0,551	1,01	0,13	7,76	0,991
NR2F2,rs8023580 (ref-T/alt-C),15xp.	1112	0,61	0,31	1,24	0,172	0,61	0,31	1,24	0,172	0,00	0,00	-	0,994
SHBG,rs12150660 (ref-G/alt-T),17xp.	1124	1,06	0,57	1,98	0,859	1,06	0,57	1,98	0,859	1,16	0,27	5,07	0,844
Пациентки без мутаций в генах BRCA1/CHEK2													
PRMT6,rs17496332 (ref-A/alt-G),1xp.	1397	1,01	0,80	1,26	0,961	0,90	0,66	1,23	0,500	1,27	0,82	1,96	0,290
GCKR,rs780093 (ref-C/alt-T),2xp.	1419	0,90	0,72	1,13	0,366	0,93	0,67	1,29	0,677	0,77	0,50	1,20	0,250
PPP1R2I,rs10454142 (ref-T/alt-C),2xp.	1398	<b>1,34</b>	<b>1,05</b>	<b>1,70</b>	<b>0,017</b>	1,34	0,98	1,84	0,070	<b>1,74</b>	<b>1,05</b>	<b>2,86</b>	<b>0,030</b>
BAIAP2L1,rs3779195 (ref-T/alt-A),7xp.	1396	1,08	0,81	1,44	0,589	1,17	0,84	1,63	0,361	0,71	0,28	1,79	0,464
ZBTB10,rs440837 (ref-A/alt-G),8xp.	1383	0,92	0,71	1,19	0,505	0,80	0,58	1,10	0,169	1,42	0,77	2,62	0,256
JMJD1C,rs7910927 (ref-G/alt-T),10xp.	1420	0,95	0,76	1,19	0,651	0,90	0,63	1,28	0,553	0,98	0,67	1,41	0,894
SLCO1B1,rs4149056 (ref-T/alt-C),12xp.	1360	1,01	0,77	1,33	0,942	1,01	0,73	1,40	0,932	1,00	0,46	2,17	0,998
NR2F2,rs8023580 (ref-T/alt-C),15xp.	1414	0,94	0,73	1,20	0,628	0,99	0,73	1,35	0,962	0,71	0,38	1,33	0,287
SHBG,rs12150660 (ref-G/alt-T),17xp.	1426	0,92	0,72	1,19	0,537	0,90	0,66	1,24	0,527	0,92	0,50	1,69	0,779

Примечание: \* – расчеты выполнены с коррекцией на ковариаты, ADD-аддитивная, DOM-доминантная, REC-рецессивная генетические модели, OR – отношение шансов, 95%OR – доверительный интервал отношения шансов (L95 – нижний предел и U95 – верхний предел доверительного интервала), P – уровень значимости, жирным выделены статистически значимые показатели с учетом результатов проведенного адаптивного пермутационного теста.

Note: \* – calculations were performed with correction for covariates, ADD-additive, DOM-dominant, REC-recessive genetic models, OR – odds ratio, 95%OR – confidence interval of the odds ratio (L95 – lower limit and U95 – upper limit of the confidence interval), P – significance level, statistically significant indicators are highlighted in bold, taking into account the results of the adaptive permutation test.



Полиморфный вариант rs10454142 *PPP1R21* был связан повышенным риском РМЖ согласно аддитивной ( $CC_{vs}TC_{vs}TT$ ;  $OR=1,34$ ;  $95\%CI=1,05-1,70$ ;  $p=0,017$ ;  $p_{perm}=0,017$ ) и рецессивной ( $CC_{vs}TC+TT$ ;  $OR=1,74$ ;  $95\%CI=1,05-2,86$ ;  $p=0,030$ ;  $p_{perm}=0,034$ ) моделям (таблица 4).

Полученные нами *in silico* результаты позволяют заключить, что SNP rs10454142 *PPP1R21* в целом в организме является eQTL и sQTL значимым для 9 (*FOXN2, GTF2AIL, LHCGR, MSH6, PPP1R21, RP11-460M2.1, STON1-GTF2AIL, FSHR, STON,*) и 4 (*GTF2AIL, PPP1R21, STON1, STON1-GTF2AIL*) генов соответственно (материалы базы данных GTE portal), при чем эти функциональные эффекты rs10454142 *PPP1R21* проявляет в том числе и в культуре клеток фибробластов, имеющих важное патогенетическое значение при заболевании [19]. Аллельный вариант С rs10454142, определяющий повышенный риск развития РМЖ у женщин, не имеющихотягощенного семейного анамнеза по РМЖ ( $OR=1,32$ ) и у женщин у которых отсутствовали мутации в генах *BRCA1/CHEK2* ( $OR=1,34-1,74$ ), ассоциирован с низкой транскрипционной активностью 3 генов - *GTF2AIL* ( $NES=-0,42$ ;  $p=3,5e-13$ ), *FOXN2* ( $NES=-0,11$ ;  $p=0,000048$ ), *MSH6* ( $NES=-0,06$ ;  $p=0,00013$ ), и высокой экспрессией гена *PPP1R21* ( $NES=0,25$ ;  $p=2,4e-12$ ), а так же, наоборот, низким уровнем sQTL гена *PPP1R21* (IntronID:48505596:48505718:clu\_38732;  $NES=-0,43$ ;  $p=2,6e-10$ ) в культуре клеток фибробластов (Рис. 1, 2).

Материалы, представленные в базе GTE portal, показывают влияние rs10454142 *PPP1R21* на экспрессию генов как в висцеральной, так и в подкожной жировой ткани. Рисковый для РМЖ аллельный вариант С rs10454142 ассоциирован с пониженной транскрипцией 3-х генов – *GTF2AIL* ( $NES=-0,46$ ;  $p=1,6e-11$ ), *RP11-460M2.1* ( $NES=-0,39$ ;  $p=1,8e-8$ ), *STON1-GTF2AIL* ( $NES=-0,37$ ;  $p=7,2e-8$ ) в висцеральной жировой ткани и 2-х генов – *GTF2AIL* ( $NES=-0,55$ ;  $p=2,1e-22$ ), *STON1-GTF2AIL* ( $NES=-0,36$ ;  $p=1,7e-9$ ) в подкожной жировой ткани. Так же этот генетический вариант связан с уровнем сплайсинга 4-х генов (*GTF2AIL, STON1, PPP1R21, STON1-GTF2AIL*) в висцеральной и 3-х генов (*GTF2AIL, STON1, PPP1R21*) в подкожной жировой ткани. Причем, аллель С маркирует пониженный уровень сплайсинга гена *PPP1R21* как в висцеральной (IntronID:48505857:48507269:clu\_47092;  $NES=-0,37$ ;  $p=1,3e-10$ ) так и в подкожной (IntronID:48505857:48507269:clu\_48393;  $NES=-0,41$ ;  $p=8,7e-12$ ) жировой ткани и повышенные величины альтернативного сплайсинга генов *GTF2AIL* (IntronID:48591855:48595228:clu\_47096;  $NES=0,49$ ;  $p=1,1e-10$ ), *STON1* (IntronID:48591855:48595228:clu\_47096;  $NES=0,49$ ;  $p=1,1e-10$ ), *STON1-GTF2AIL* (IntronID:48769074:48776280:clu\_47101;  $NES=0,32$ ;  $p=0,000025$ ) в висцеральной жировой ткани и генов *GTF2AIL* (IntronID:48591855:48595228:clu\_48397;  $NES=0,50$ ;  $p=5,5e-14$ ), *STON1* (IntronID:48591855:48595228:clu\_48397;  $NES=0,50$ ;  $p=5,5e-14$ ) в подкожной жировой ткани.

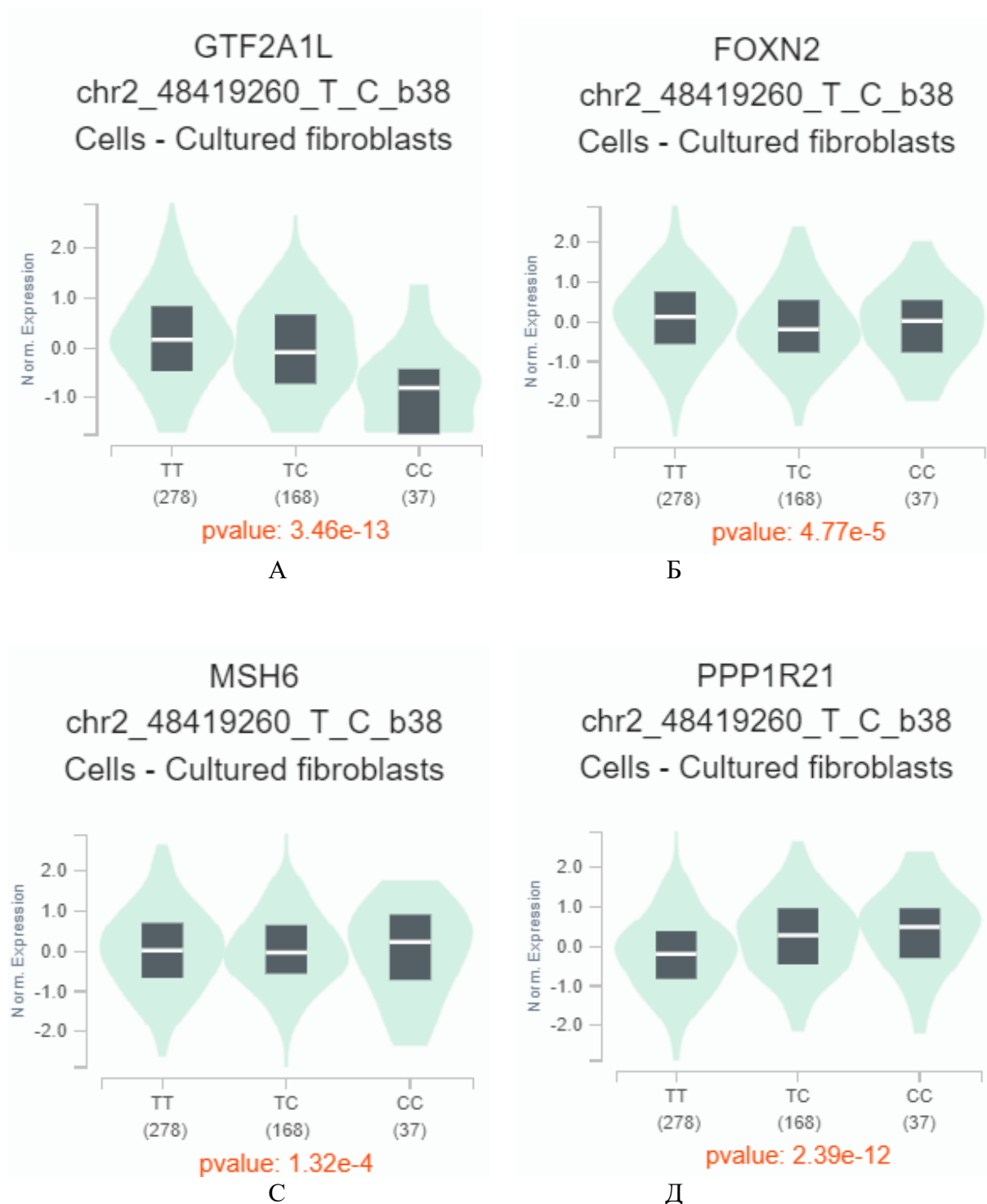


Рис. 1. SNP rs10454142 *PPP1R21* и экспрессия генов *GTF2A1L* (А), *FOXN2* (Б), *MSH6* (С) и *PPP1R21* (Д) в фибробластах (дата доступа 10.08.2023; <http://www.gtexportal.org/>)

Fig. 1. SNP rs10454142 *PPP1R21* and expression of the genes *GTF2A1L* (A), *FOXN2* (B), *MSH6* (C) and *PPP1R21* (D) in fibroblasts (access date: 8 August 2023; <http://www.gtexportal.org/>)

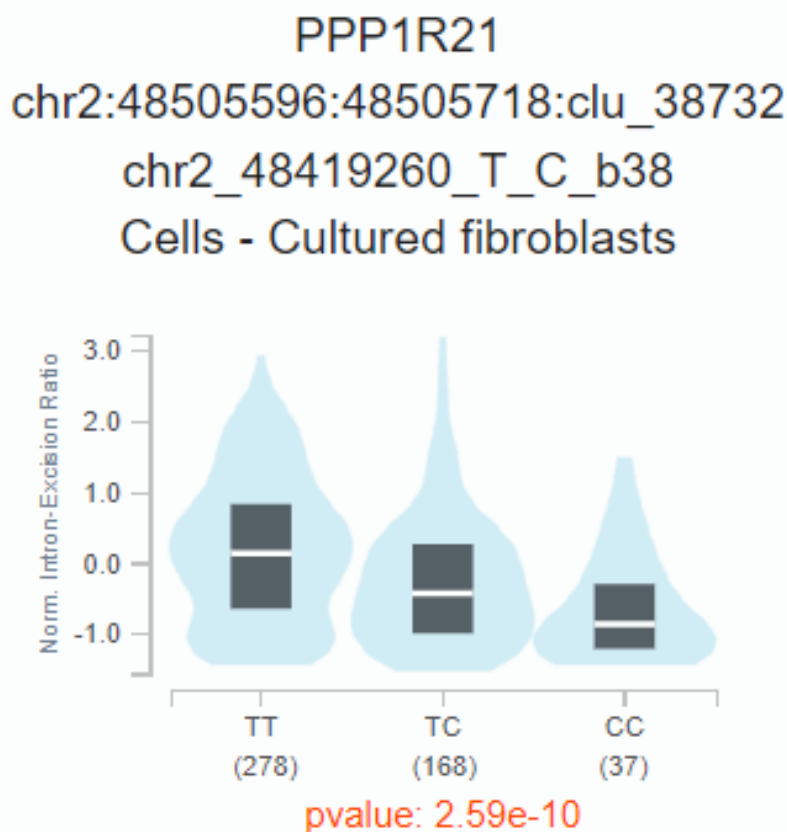


Рис. 2. SNP rs10454142 *PPP1R21* и альтернативный сплайсинг гена *PPP1R21* в фибробластах (дата доступа 10.08.2023; <http://www.gtexportal.org/>)

Fig. 2. SNP rs10454142 *PPP1R21* and alternative splicing of the *PPP1R21* gene in fibroblasts (access date: 8 August 2023; <http://www.gtexportal.org/>)

Ген *PPP1R21* (расположен в 2p16.3; в регионе данного гена находится РМЖ-ассоциированный rs10454142, который, согласно нашим *in silico* данным, влияет на экспрессию и сплайсинг данного гена) кодирует белок – регуляторную субъединицу 1 протеинфосфатазы 21, который относится к группе широко представленных в организме и достаточно многочисленных фосфопротеинфосфатаз 1 (PhosphoProtein Phosphatase 1 - PPP1) (к настоящему времени идентифицировано более 200 PPP1) [20]. PPP1s могут выступать в качестве целевых субъединиц, субстратов, регуляторов активности в процессах обратимого фосфорилирования различных белков (этап дефосфорилирования), участвующих во внутриклеточных механизмах передачи сигналов в различных сигнальных путях, «задействованных» в регуляции клеточного роста, клеточного цикла, апоптоза и других

сигнал-значимых клеточных реакциях [20]. Наряду с этим, предполагается важная роль *PPP1R21* в процессах функционирования эндосом (лизосом) и, в том числе, в сортировке и созревании эндосом, что имеет первостепенное значение в обеспечении эффективной работы внутриклеточной эндосомально-аутофагически-лизосомальной системы [20].

В многочисленных ранее проведенных клинико-экспериментальных исследованиях показана связь *PPP1R21* (*PPP1R21*) с развитием различных опухолей и в том числе таких как колоректальная карцинома, рак ротовой полости, карцинома щитовидной железы, рак легких, опухоль тонкой кишки, рак желудка [21, 22, 23 и др.]. Обращает на себя внимание наличие подтверждений вовлеченности *PPP1R21* в онкогенез (колоректальный рак) в полногеномных исследованиях [21].

В ряде работ продемонстрирована корреляция *PPP1R21* и с формированием РМЖ [24, 25]. Согласно материалам Sebrià-Costa J.P. et al., экспрессия гена *PPP1R21* повышается в клеточных линиях с «выключенным» геном *LOXL2* при TNBC форме РМЖ [24]. Наоборот, в работе Horvath A., et al. продемонстрирована очень низкая плотность «экспрессируемых» SNP в регионе chr2:48000000-48999999, содержащем гены *PPP1R21*, *MSH6*, *FBX011*, *FOXN2*, *STON1*, *GTF2AIL*, *LHCGR* у пациентов со всеми тремя проанализированными подтипами РМЖ (TNBC, non-TNBC, HER2 позитивный) [25]. Имеются данные о связи повышенной экспрессии еще одного представителя фосфопроteinфосфатаз 1 – *PPP1R14C*, с повышенным риском развития и плохим прогнозом (метастазирование) при TNBC варианте РМЖ [26].

Следует отметить, что полиморфизмы, локализованные в регионе генов *PPP1R21/FOXN2/PPP1R21-DT*, ассоциированы на полно-геномном уровне достоверности ( $p \leq 5 \cdot 10^{-8}$ ) с такими РМЖ-значимыми признаками как концентрация циркулирующего SHBG (rs200883214 [27], rs4497915 [28], rs11690748 [27, 29]), антропометрические показатели (рост (rs4953579, rs7566996 [30], rs76154567 [31]), окружность талии (rs72820455 [32]), содержание жира в организме (rs4497915 [28])), показатели липидного профиля (триглицериды, липопротеиды высокой и низкой плотности (rs4497915 [28]), липопротеиды высокой плотности (rs12713007 [33])). Имеются GWAS данные о связи SNP этого региона генома с уровнем печеночных ферментов в сыворотке крови (аланинаминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза (rs4497915 [28]), аланинаминотрансфераза (rs10208627 [31], rs4290706 [34]), гамма-глутамилтранспептидаза (rs13429377 [31]), гамма-глутамилтрансфераза (rs62137009 [34]) щелочная фосфатаза (rs6749773 [31, 34])). При этом важно подчеркнуть, что печень является основным местом образования SHBG организме [35] и состояние печени, оцениваемое по уровню печеночных ферментов,

будет напрямую коррелировать с продукцией ею SHBG.

Ген *STON1* кодирует белок стонин 1, являющийся важным компонентом эндоцитарного аппарата и принимающий за счет этого участие в молекулярных механизмах эндоцитоза белков клеточной поверхности [<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=STON1>]. Считается, что стонин 1, участвуя в процессах локальной адгезии на поверхности клеток и являясь специфическим адаптером онкогенного протеогликана нейрон-глиального антигена 2 (служит ко-рецептором интегринов и рецептора фактора роста тромбоцитов), может модулировать подвижность опухолевых клеток и способствовать тем самым росту опухоли [36, 37]. Экспериментально доказано, что при отсутствии стонина 1 нейрон-глиальный антиген 2 накапливается на поверхности клеток, что приводит к «активизации» миграции клеток, и, наоборот, присутствие стонина 1 улучшает интернализацию нейрон-глиального антигена 2 (за счет стонин 1-опосредованного эндоцитоза этого онкогенного протеогликана), что нарушает «работу» системы локальной адгезии и приводит к снижению уровня клеточной сигнализации этой системы и уменьшению подвижности клеток (в т.ч. опухолевых) [36].

Результаты многочисленных эпидемиологических и биоинформатических исследований убедительно показывают связь гена *STON1* (его экспрессии) с РМЖ (на модели РМЖ-специфических клеточных линиях (MCF-7)) [25, 38, 39], а так же с другими различными онкологическими заболеваниями: аденокарцинома протоков поджелудочной железы, рак легких, колоректальный рак, папиллярная почечно-клеточная карцинома, карцинома толстой кишки (метастазы в печень), базально-клеточный рак кожи, светлоклеточная карцинома почки, карцинома мочевого пузыря, глиома [37, 40, 41, 42, 43 и др.], и в том числе в полногеномных исследованиях (рак легких [40]).

В нашей работе выявлены значительные регуляторные эффекты SHBG-значимых РМЖ-ассоциированных локусов

в фибробластах по отношению к 18 генам (eQTL (17 генов): *ATRAID*, *AC074117.10*, *BAIAP2L1*, *BRI3*, *FOXN2*, *GPN1*, *MRPL35P2*, *JMJD1C-AS1*, *RP11-307C18.1*, *NRBF2*, *NRBP1*, *JMJD1C*, *GTF2A1L*, *MSH6*, *PPP1R21*, *PRMT6*, *SLC5A6*; sQTL (2 гена): *FNDC4*, *PPP1R21*). Материалы, представленные в литературе, свидетельствуют о важной роли фибробластов в опухолевом процессе и в том числе при РМЖ [19]. Фибробласты в норме располагаются в строме большинства органов и при формировании опухоли (развитии воспаления и фиброза в опухолях) они «активируются» (начинают продуцировать различные компоненты внеклеточного матрикса, матриксные металлопротеиназы, приводящие к деградации внеклеточного матрикса и др.) и при этом трансформируются в опухоль-ассоциированные фибробласты, являющиеся основой опухолевой стромы (обеспечивают регуляторную, питательную, «каркасную» функции для опухоли), которая непрерывно взаимодействует с опухолевыми клетками, способствуя развитию друг друга и приводя в конечном счете к прогрессированию опухоли [19]. Опухоль-ассоциированные фибробласты, обуславливая развитие “десмопластической реакции” (образуется большое количество коллагенов I,III,IV,V типов, фибринолитического белка, ламинина, гиалуроновой кислоты, секретируются различные протеазы, матриксные металлопротеиназы, что приводит к выраженному ремоделированию внеклеточного матрикса и др.), определяют формирование каркасной структуры опухоли (происходит упрочнение тканей и фиброз стромальных клеток), которая лежит в основе уклонения опухоли от иммунитета (предотвращает проникновение иммунных клеток) и обеспечивает «оптимальную» среду для взаимодействия между опухолевыми клетками и цитокинами, усиливая миграцию, инвазию раковых клеток, способствуя тем самым прогрессированию опухоли и в том числе при РМЖ [19]. Итак, установленные нами существенные функциональные эффекты SHBG-значимых РМЖ-ассоциированных локусов в фибробластах по отношению к 18

генам могут быть медико-биологической основой вовлеченности фибробластов в патогенез РМЖ за счет регуляторных эффектов локусов, контролирующих образование SHBG в организме. Следует отметить, что в ранее проведенном исследовании РМЖ, выполненном на этой же выборке больных/контроля, показаны значимые ассоциации ряда функционально значимых полиморфных локусов гена матриксной металлопротеиназы 9 (rs17576, rs2250889) в формировании заболевания [12].

Литературные материалы, указывают на то, что регион генома в области rs10454142 *PPP1R21* (гены *STON1*, *STON1-GTF2A1L*, *GTF2A1L* и др.) является потенциально связанным с метаболизмом адипоцитов [44-47]. В нашем исследовании показано важное eQTL и sQTL rs10454142 *PPP1R21* в жировой ткани (*GTF2A1L*, *STON1*, *PPP1R21*, *STON1-GTF2A1L*, *RP11-460M2.1*). Cao C.H. et al. проведя глубокий комплексный генетический функциональный анализ (3D взаимодействия генома на основе технологии захвата конформации хромосом с высокой проходимостью (Hi-C), eQTL, RNA-Seq, DNase-Seq, ChIP-Seq, sing-cell секвенирование) доказали связь *STON1*-коэкспрессируемых генов (*PPP1R21*, *LHCGR*, *FOXN2*, *STON1-GTF2A1L*, *GTF2A1L* и др.) с метаболическими процессами в адипоцитах ( $P=0,0001$ ), что было подтверждено в жировой ткани ( $P<0,0001$ ) и яичниках ( $P=0,0035$ ) мышей, питавшихся жирами [44]. Так же авторы выявили выраженные разнонаправленные пол-специфические корреляции между экспрессией *STON1* и ИМТ в мужских и женских адипоцитах: в мужских адипоцитах ИМТ положительно коррелировал с экспрессией *STON1*, в женских адипоцитах, наоборот, эти корреляции были отрицательными [44]. Особенности экспрессии циркулирующей РНК *STON1-GTF2A1L* в эпикардальной жировой ткани у индивидуумов с/без сердечной недостаточности показаны в работе He S. et al. [45]. Экспериментальные и биоинформатические исследования продемонстрировали, что регион генома в области генов *STON1-*

*GTF2AIL*, *GTF2AIL* является таргетным в процессах фруктозо-зависимого изменения метиллирования генов в адипоцитах и связан за счет этого с трансформацией морфологически дифференцирующихся адипоцитов в более зрелые и метаболически устойчивые [46]. Различия в дифференциальной экспрессии гена *GTF2AIL* (гипоэкспрессия) при сравнении метаболически «нездоровых» пациентов, страдающих ожирением, и здоровых индивидуумов с ожирением, обнаружены Prashanth G. et al. [47].

Результаты достаточно большого числа GWAS свидетельствуют об ассоциациях SNP, расположенных в регионах генов *STON1-GTF2AIL*, *GTF2AIL*, *STON1* с такими РМЖ-значимыми ИМТ-связанными признаками рост, вес, окружность талии, соотношение талии к бедрам, объем ягодично-бедерной жировой ткани, индекс формы тела, ИМТ, размер тела взрослых [30, 31, 48 и др.]. Так же представляется важным, что данный регион генома является GWAS-ассоциированным с такими РМЖ-, адипоцит-, гормон-, ИМТ-значимыми признаками как возраст менопаузы женщин, липидный профиль (триглицериды, ЛПВП, ЛПНП) [31, 33, 49, 50 и др.], а также с адипоцит-, гормон-, ИМТ-значимым заболеванием, характеризующимся гиперандрогенным статусом, как поликистоз яичников [51]. Сао С.Н. et al. в эксперименте с мышами, послужившими моделью для поликистоза яичников, выявили связь такого фактора транскрипции как рецепторы андрогенов с уровнем экспрессии гена *STON1* в яичниках экспериментальных животных [44]. Авторы показали, что у пациенток с поликистозом яичников высокая экспрессия *STON1* может быть ответственна за гиперандрогенный фенотип, связанный с выраженными метаболическими нарушениями [44]. Различия в уровнях экспрессии (гиперэкспрессия) и метиллирования (гипометиллирование) гена *STON1-GTF2AIL* у больных поликистозом яичников продемонстрированы и в работе Jones M.R. et al. [52]. Полиморфизмы, локализованные в регионах генов *STON1-GTF2AIL*, *GTF2AIL*, *STON1*, согласно результатов

GWAS, ассоциированы также с уровнем тестостерона [27, 29].

**Заключение.** В результате проведенного исследования установлены существенные различия в вовлеченности в предрасположенность к РМЖ SNP SHBG-связанных генов в зависимости от наличия/отсутствия у больных отягощенного семейного анамнеза и мутаций в генах *BRCA1/CHEK2*. Полиморфизм rs10454142 *PPP1R21* являлся значимым фактором риска возникновения заболевания у женщин, не имеющих отягощенного семейного анамнеза по РМЖ (для минорного аллеля С OR=1,32), и у женщин у которых отсутствовали мутации в генах *BRCA1/CHEK2* (для минорного аллеля С OR=1,34-1,74). При этом среди женщин, у которых есть отягощенная по РМЖ наследственность или мутации в генах *BRCA1/CHEK2*, полиморфные варианты SHBG-связанных генов не оказывают самостоятельного влияния на риск развития заболевания.

### Информация о финансировании

*Финансирование данной работы не проводилось.*

### Financial support

*No financial support has been provided for this work.*

### Конфликт интересов

*Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.*

### Conflict of interests

*The author has no conflict of interest to declare.*

### Список литературы

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International Journal of Cancer*. 2021;149(4):778-789. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers

in 185 countries. *Ca-A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209-249. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

3. Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО, редакторы. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022.

4. Рак молочной железы. Информационные материалы ВОЗ [Электронный ресурс], 2023 [дата обращения 20.10.2023]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>

5. Zhang L, Mosquera I, Lucas E, et al. Can-Screen5, a global repository for breast, cervical and colorectal cancer screening programs. *Nature Medicine*. 2023;29:1135-1145. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02315-6>

6. Coviello AD, 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 Genetics*. 2012;8(7):e1002805. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002805>

7. Tin Tin S, Reeves GK, Key TJ. Endogenous hormones and risk of invasive breast cancer in pre- and post-menopausal women: findings from the UK Biobank. *British Journal of Cancer*. 2021;125(1):126-134. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01392-z>

8. Arthur RS, Xue X, Rohan TE. 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 Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2020;29(5):1058-1066. DOI: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-1302>

9. Tang SN, Zuber V, Tsilidis KK. Identifying and ranking causal biochemical biomarkers for breast cancer: a Mendelian randomisation study. *BMC Medicine*. 2022;20(1):457. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02660-2>

10. Dimou NL, Papadimitriou N, Gill D, et al. Sex hormone binding globulin and risk of breast cancer: a Mendelian randomization study. *International Journal of Epidemiology*. 2019;48(3):807-816. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/dyz107>

11. Павлова НВ, Орлова ВС, Батлуцкая ИВ, и др. Роль высокопенетрантных мутаций в генах BRCA1 и CHEK2 в характере ассоциаций полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ с раком молочной железы. Научные результаты биомедицинских исследований.

2022;8(2):180-197. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2022-8-2-0-4>

12. Pavlova N, Demin S, Churnosov M, et al. Matrix Metalloproteinase Gene Polymorphisms Are Associated with Breast Cancer in the Caucasian Women of Russia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(20):12638. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232012638>

13. 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. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102617>

14. Krivoshei IV, Altuchova OB, Golovchenko OV, et al. Genetic factors of hystero-myoma. *Research Journal of Medical Sciences*. 2015;9(4):182-185. DOI: <https://doi.org/10.3923/rjmsci.2015.182.185>

15. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносов МИ. Ассоциация полиморфизма rs4986938 гена ESR2 с развитием гиперплазии эндометрия. *Акушерство и гинекология*. 2019;4:66-72. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>

16. Yarosh SL, Kokhtenko EV, Churnosov MI, et al. Joint effect of glutathione S-transferase genotypes and cigarette smoking on idiopathic male infertility. *Andrologia*. 2015;47(9):980-986. DOI: <https://doi.org/10.1111/and.12367>

17. Пономаренко ИВ, Решетников ЕА, Полоников АВ, и др. Полиморфный локус rs314276 гена LIN28B ассоциирован с возрастом менархе у женщин Центрального Черноземья России. *Акушерство и гинекология*. 2019;2:98-104. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104>

18. GTEx Consortium. The GTEx Consortium atlas of genetic regulatory effects across human tissues. *Science*. 2020;369(6509):1318-1330. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aaz1776>

19. Hu D, Li Z, Zheng B, et al. Cancer-associated fibroblasts in breast cancer: Challenges and opportunities. *Cancer Communications*. 2022;42(5):401-434. DOI: <https://doi.org/10.1002/cac2.12291>

20. Figueiredo J, da Cruz E Silva OA, Fardilha M. Protein phosphatase 1 and its complexes in carcinogenesis. *Current Cancer Drug Targets*. 2014;14(1):2-29. DOI: <https://doi.org/10.2174/15680096113136660106>

21. Lu Y, Kweon SS, Tanikawa C, et al. Large-Scale Genome-Wide Association Study of East Asians Identifies Loci Associated With Risk for Colorectal Cancer. *Gastroenterology*.

- 2019;156(5):1455-1466. DOI:  
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.066>
22. Wu Q, Hu Q, Hai Y, et al. METTL13 facilitates cell growth and metastasis in gastric cancer via an eEF1A/HN1L positive feedback circuit. *Journal of Cell Communication and Signaling*. 2023;17(1):121-135. DOI:  
<https://doi.org/10.1007/s12079-022-00687-x>
23. Zhao L, Nathenson MJ, Nowak JA, et al. ALK rearrangement in a gastrointestinal stromal tumour of the small bowel. *Histopathology*. 2020;77(3):513-515.  
<https://doi.org/10.1111/his.14133>
24. Cebrià-Costa JP, Pascual-Reguant L, Gonzalez-Perez A, et al. LOXL2-mediated H3K4 oxidation reduces chromatin accessibility in triple-negative breast cancer cells. *Oncogene*. 2020;39(1):79-121. DOI:  
<https://doi.org/10.1038/s41388-019-0969-1>
25. Horvath A, Pakala SB, Mudvari P, et al. Novel insights into breast cancer genetic variance through RNA sequencing. *Scientific Reports*. 2013;3:2256. DOI:  
<https://doi.org/10.1038/srep02256>
26. Jian Y, Kong L, Xu H, et al. Protein phosphatase 1 regulatory inhibitor subunit 14C promotes triple-negative breast cancer progression via sustaining inactive glycogen synthase kinase 3 beta. *Clinical and Translational Medicine*. 2022;12(1):e725. DOI:  
<https://doi.org/10.1002/ctm2.725>
27. Ruth KS, Day FR, Tyrrell J, et al. Using human genetics to understand the disease impacts of testosterone in men and women. *Nature Medicine*. 2020;26(2):252-258. DOI:  
<https://doi.org/10.1038/s41591-020-0751-5>
28. Martin S, Cule M, Bastý N, et al. Genetic Evidence for Different Adiposity Phenotypes and Their Opposing Influences on Ectopic Fat and Risk of Cardiometabolic Disease. *Diabetes*. 2021;70(8):1843-1856. DOI:  
<https://doi.org/10.2337/db21-0129>
29. Haas CB, Hsu L, Lampe JW, et al. Cross-ancestry Genome-wide Association Studies of Sex Hormone Concentrations in Pre- and Postmenopausal Women. *Endocrinology*. 2022;163(4):bqac020. DOI:  
<https://doi.org/10.1210/endo/bqac020>
30. Yengo L, Vedantam S, Marouli E, et al. A saturated map of common genetic variants associated with human height. *Nature*. 2022;610(7933):704-712. DOI:  
<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05275-y>
31. Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. *Nature Genetics*. 2021;53(10):1415-1424. DOI:  
<https://doi.org/10.1038/s41588-021-00931-x>
32. Zhu Z, Guo Y, Shi H, et al. Shared genetic and experimental links between obesity-related traits and asthma subtypes in UK Biobank [published correction appears in *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2022;149(4):1486-1489]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;145(2):537-549. DOI:  
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.09.035>
33. Richardson TG, Sanderson E, Palmer TM, et al. Evaluating the relationship between circulating lipoprotein lipids and apolipoproteins with risk of coronary heart disease: A multivariable Mendelian randomisation analysis. *PLoS Medicine*. 2020;17(3):e1003062. DOI:  
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003062>
34. Pazoki R, Vujkovic M, Elliott J, et al. Genetic analysis in European ancestry individuals identifies 517 loci associated with liver enzymes. *Nature Communications*. 2021;12(1):2579. DOI:  
<https://doi.org/10.1038/s41467-021-22338-2>
35. Hammond GL. Plasma steroid-binding proteins: primary gatekeepers of steroid hormone action. *Journal of Endocrinology*. 2016;230(1):R13-R25. DOI:  
<https://doi.org/10.1530/JOE-16-0070>
36. Feutlinske F, Browarski M, Ku MC, et al. Stonin1 mediates endocytosis of the proteoglycan NG2 and regulates focal adhesion dynamics and cell motility. *Nature Communications*. 2015;6:8535. DOI:  
<https://doi.org/10.1038/ncomms9535>
37. Zheng A, Bai J, Ha Y, et al. Integrated analysis of the relation to tumor immune microenvironment and predicted value of Stonin1 gene for immune checkpoint blockage and targeted treatment in kidney renal clear cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2023;23:135. DOI:  
<https://doi.org/10.1186/s12885-023-10616-9>
38. Shanle EK, Zhao Z, Hawse J, et al. Research resource: global identification of estrogen receptor  $\beta$  target genes in triple negative breast cancer cells. *Molecular Endocrinology*. 2013;27(10):1762-1775. DOI:  
<https://doi.org/10.1210/me.2013-1164>
39. Liu M, Fan J, Wang S, et al. Transcriptional profiling of Chinese medicinal formula Si-Wu-Tang on breast cancer cells reveals phytoestrogenic activity. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2013;13:11. DOI:  
<https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-11>
40. Nazarian A, Arbeevev KG, Yashkin AP, et al. Genome-wide analysis of genetic predisposition



to common polygenic cancers. *Journal of Applied Genetics*. 2022;63(2):315-325. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13353-021-00679-4>

41. Zhang C, Li Z, Zhang Y, et al. Genomic Variations and Immune-Related Features of TMB, PD-L1 Expression and CD8+ T Cell Infiltration in Chinese Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma. *International Journal of General Medicine*. 2022;15:4209-4220. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S357659>

42. Zhang Y, Hua S, Jiang Q, et al. Identification of Feature Genes of a Novel Neural Network Model for Bladder Cancer. *Frontiers in Genetics*. 2022;13:912171. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.912171>

43. Zheng H, Liu H, Li H, et al. Characterization of stem cell landscape and identification of stemness-relevant prognostic gene signature to aid immunotherapy in colorectal cancer. *Stem Cell Research and Therapy*. 2022;13(1):244. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-022-02913-0>

44. Cao CH, Wei Y, Liu R, et al. Three-Dimensional Genome Interactions Identify Potential Adipocyte Metabolism-Associated Gene STON1 and Immune-Correlated Gene FSHR at the rs13405728 Locus in Polycystic Ovary Syndrome. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12:686054. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.686054>

45. He S, Zhu H, Zhang J, et al. Genome-wide screening for circRNAs in epicardial adipose tissue of heart failure patients with preserved ejection fraction. *American Journal of Translational Research*. 2023;15(7):4610-4619.

46. Tini G, Varma V, Lombardo R, et al. DNA methylation during human adipogenesis and the impact of fructose. *Genes and Nutrition*. 2020;15(1):21. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12263-020-00680-2>

47. Prashanth G, Vastrad B, Tengli A, et al. Investigation of candidate genes and mechanisms underlying obesity associated type 2 diabetes mellitus using bioinformatics analysis and screening of small drug molecules. *BMC Endocrine Disorders*. 2021;21(1):80. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00718-5>

48. Agrawal S, Wang M, Klarqvist MDR, et al. Inherited basis of visceral, abdominal subcutaneous and gluteofemoral fat depots. *Nature Communications*. 2022;13(1):3771. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30931-2>

49. Graham SE, Clarke SL, Wu KH, et al. The power of genetic diversity in genome-wide association studies of lipids [published correction ap-

pears in *Nature*. 2023;618(7965):E19-E20]. *Nature*. 2021;600(7890):675-679. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04064-3>

50. Zhang L, Wei XT, Niu JJ, et al. Joint Genome-Wide Association Analyses Identified 49 Novel Loci For Age at Natural Menopause. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2021;106(9):2574-2591. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab377>

51. Shi Y, Zhao H, Shi Y, et al. Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome. *Nature Genetics*. 2012;44(9):1020-1025. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.2384>

52. Jones MR, Brower MA, Xu N, et al. Systems Genetics Reveals the Functional Context of PCOS Loci and Identifies Genetic and Molecular Mechanisms of Disease Heterogeneity. *PLoS Genet*. 2015;11(8):e1005455. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005455>

## References

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International Journal of Cancer*. 2021;149(4):778-789. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>

2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Ca-A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209-249. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

3. Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO, editors. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITS radiologii» Minzdrava Rossii; 2022. Russian.

4. Breast cancer. WHO information materials [Internet], 2023 [cited 2023 Oct 10]. Russian. Available from: <https://www.who.int/ru/newsroom/fact-sheets/detail/breast-cancer>

5. Zhang L, Mosquera I, Lucas E, et al. Can-Screen5, a global repository for breast, cervical and colorectal cancer screening programs. *Nature Medicine*. 2023;29:1135-1145. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02315-6>

6. Coviello AD, 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 Genetics*. 2012;8(7):e1002805. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002805>

7. Tin Tin S, Reeves GK, Key TJ. Endogenous hormones and risk of invasive breast cancer

in pre- and post-menopausal women: findings from the UK Biobank. *British Journal of Cancer*. 2021;125(1):126-134. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01392-z>

8. Arthur RS, Xue X, Rohan TE. 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 Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2020;29(5):1058-1066. DOI: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-1302>

9. Tang SN, Zuber V, Tsilidis KK. Identifying and ranking causal biochemical biomarkers for breast cancer: a Mendelian randomisation study. *BMC Medicine*. 2022;20(1):457. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02660-2>

10. Dimou NL, Papadimitriou N, Gill D, et al. Sex hormone binding globulin and risk of breast cancer: a Mendelian randomization study. *International Journal of Epidemiology*. 2019;48(3):807-816. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/dyz107>

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

12. Pavlova N, Demin S, Churnosov M, et al. Matrix Metalloproteinase Gene Polymorphisms Are Associated with Breast Cancer in the Caucasian Women of Russia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(20):12638. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232012638>

13. 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. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102617>

14. Krivoshei IV, Altuchova OB, Golovchenko OV, et al. Genetic factors of hystero-myoma. *Research Journal of Medical Sciences*. 2015;9(4):182-185. DOI: <https://doi.org/10.3923/rjmsci.2015.182.185>

15. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Association of ESR2 rs4986938 polymorphism with the development of endometrial hyperplasia. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;4:66-72. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>

16. Yarosh SL, Kokhtenko EV, Churnosov MI, et al. Joint effect of glutathione S-transferase genotypes and cigarette smoking on idiopathic

male infertility. *Andrologia*. 2015;47(9):980-986. DOI: <https://doi.org/10.1111/and.12367>

17. Ponomarenko IV, Reshetnikov EA, Polonikov AV, et al. 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. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;2:98-104. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104>

18. GTEx Consortium. The GTEx Consortium atlas of genetic regulatory effects across human tissues. *Science*. 2020;369(6509):1318-1330. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aaz1776>

19. Hu D, Li Z, Zheng B, et al. Cancer-associated fibroblasts in breast cancer: Challenges and opportunities. *Cancer Communications*. 2022;42(5):401-434. DOI: <https://doi.org/10.1002/cac2.12291>

20. Figueiredo J, da Cruz E Silva OA, Fardilha M. Protein phosphatase 1 and its complexes in carcinogenesis. *Current Cancer Drug Targets*. 2014;14(1):2-29. DOI: <https://doi.org/10.2174/15680096113136660106>

21. Lu Y, Kweon SS, Tanikawa C, et al. Large-Scale Genome-Wide Association Study of East Asians Identifies Loci Associated With Risk for Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1455-1466. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.066>

22. Wu Q, Hu Q, Hai Y, et al. METTL13 facilitates cell growth and metastasis in gastric cancer via an eEF1A/HN1L positive feedback circuit. *Journal of Cell Communication and Signaling*. 2023;17(1):121-135. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12079-022-00687-x>

23. Zhao L, Nathenson MJ, Nowak JA, et al. ALK rearrangement in a gastrointestinal stromal tumour of the small bowel. *Histopathology*. 2020;77(3):513-515. DOI: <https://doi.org/10.1111/his.14133>

24. Cebrià-Costa JP, Pascual-Reguant L, Gonzalez-Perez A, et al. LOXL2-mediated H3K4 oxidation reduces chromatin accessibility in triple-negative breast cancer cells. *Oncogene*. 2020;39(1):79-121. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41388-019-0969-1>

25. Horvath A, Pakala SB, Mudvari P, et al. Novel insights into breast cancer genetic variance through RNA sequencing. *Scientific Reports*. 2013;3:2256. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep02256>

26. Jian Y, Kong L, Xu H, et al. Protein phosphatase 1 regulatory inhibitor subunit 14C promotes triple-negative breast cancer progression via sustaining inactive glycogen synthase kinase 3

- beta. *Clinical and Translational Medicine*. 2022;12(1):e725. DOI: <https://doi.org/10.1002/ctm2.725>
27. Ruth KS, Day FR, Tyrrell J, et al. Using human genetics to understand the disease impacts of testosterone in men and women. *Nature Medicine*. 2020;26(2):252-258. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0751-5>
28. Martin S, Cule M, Bastly N, et al. Genetic Evidence for Different Adiposity Phenotypes and Their Opposing Influences on Ectopic Fat and Risk of Cardiometabolic Disease. *Diabetes*. 2021;70(8):1843-1856. DOI: <https://doi.org/10.2337/db21-0129>
29. Haas CB, Hsu L, Lampe JW, et al. Cross-ancestry Genome-wide Association Studies of Sex Hormone Concentrations in Pre- and Postmenopausal Women. *Endocrinology*. 2022;163(4):bqac020. DOI: <https://doi.org/10.1210/endo/bqac020>
30. Yengo L, Vedantam S, Marouli E, et al. A saturated map of common genetic variants associated with human height. *Nature*. 2022;610(7933):704-712. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05275-y>
31. Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. *Nature Genetics*. 2021;53(10):1415-1424. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00931-x>
32. Zhu Z, Guo Y, Shi H, et al. Shared genetic and experimental links between obesity-related traits and asthma subtypes in UK Biobank [published correction appears in *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2022;149(4):1486-1489]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;145(2):537-549. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.09.035>
33. Richardson TG, Sanderson E, Palmer TM, et al. Evaluating the relationship between circulating lipoprotein lipids and apolipoproteins with risk of coronary heart disease: A multivariable Mendelian randomisation analysis. *PLoS Medicine*. 2020;17(3):e1003062. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003062>
34. Pazoki R, Vujkovic M, Elliott J, et al. Genetic analysis in European ancestry individuals identifies 517 loci associated with liver enzymes. *Nature Communications*. 2021;12(1):2579. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22338-2>
35. Hammond GL. Plasma steroid-binding proteins: primary gatekeepers of steroid hormone action. *Journal of Endocrinology*. 2016;230(1):R13-R25. DOI: <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0070>
36. Feutlinske F, Browarski M, Ku MC, et al. Stonin1 mediates endocytosis of the proteoglycan NG2 and regulates focal adhesion dynamics and cell motility. *Nature Communications*. 2015;6:8535. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms9535>
37. Zheng A, Bai J, Ha Y, et al. Integrated analysis of the relation to tumor immune microenvironment and predicted value of Stonin1 gene for immune checkpoint blockage and targeted treatment in kidney renal clear cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2023;23:135. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10616-9>
38. Shanle EK, Zhao Z, Hawse J, et al. Research resource: global identification of estrogen receptor  $\beta$  target genes in triple negative breast cancer cells. *Molecular Endocrinology*. 2013;27(10):1762-1775. DOI: <https://doi.org/10.1210/me.2013-1164>
39. Liu M, Fan J, Wang S, et al. Transcriptional profiling of Chinese medicinal formula Si-Wu-Tang on breast cancer cells reveals phytoestrogenic activity. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2013;13:11. DOI: <https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-11>
40. Nazarian A, Arbeevev KG, Yashkin AP, et al. Genome-wide analysis of genetic predisposition to common polygenic cancers. *Journal of Applied Genetics*. 2022;63(2):315-325. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13353-021-00679-4>
41. Zhang C, Li Z, Zhang Y, et al. Genomic Variations and Immune-Related Features of TMB, PD-L1 Expression and CD8+ T Cell Infiltration in Chinese Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma. *International Journal of General Medicine*. 2022;15:4209-4220. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S357659>
42. Zhang Y, Hua S, Jiang Q, et al. Identification of Feature Genes of a Novel Neural Network Model for Bladder Cancer. *Frontiers in Genetics*. 2022;13:912171. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.912171>
43. Zheng H, Liu H, Li H, et al. Characterization of stem cell landscape and identification of stemness-relevant prognostic gene signature to aid immunotherapy in colorectal cancer. *Stem Cell Research and Therapy*. 2022;13(1):244. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-022-02913-0>
44. Cao CH, Wei Y, Liu R, et al. Three-Dimensional Genome Interactions Identify Potential Adipocyte Metabolism-Associated Gene STON1 and Immune-Related Gene FSHR at the rs13405728 Locus in Polycystic Ovary Syndrome. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12:686054. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.686054>

45. He S, Zhu H, Zhang J, et al. Genome-wide screening for circRNAs in epicardial adipose tissue of heart failure patients with preserved ejection fraction. *American Journal of Translational Research*. 2023;15(7):4610-4619.

46. Tini G, Varma V, Lombardo R, et al. DNA methylation during human adipogenesis and the impact of fructose. *Genes and Nutrition*. 2020;15(1):21. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12263-020-00680-2>

47. Prashanth G, Vastrad B, Tengli A, et al. Investigation of candidate genes and mechanisms underlying obesity associated type 2 diabetes mellitus using bioinformatics analysis and screening of small drug molecules. *BMC Endocrine Disorders*. 2021;21(1):80. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00718-5>

48. Agrawal S, Wang M, Klarqvist MDR, et al. Inherited basis of visceral, abdominal subcutaneous and gluteofemoral fat depots. *Nature Communications*. 2022;13(1):3771. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30931-2>

49. Graham SE, Clarke SL, Wu KH, et al. The power of genetic diversity in genome-wide association studies of lipids [published correction appears in *Nature*. 2023;618(7965):E19-E20]. *Nature*. 2021;600(7890):675-679. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04064-3>

50. Zhang L, Wei XT, Niu JJ, et al. Joint Genome-Wide Association Analyses Identified 49 Novel Loci For Age at Natural Menopause. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2021;106(9):2574-2591. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab377>

51. Shi Y, Zhao H, Shi Y, et al. Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome. *Nature Genetics*. 2012;44(9):1020-1025. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.2384>

52. Jones MR, Brower MA, Xu N, et al. Systems Genetics Reveals the Functional Context of PCOS Loci and Identifies Genetic and Molecular Mechanisms of Disease Heterogeneity. *PLoS Genet*. 2015;11(8):e1005455. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005455>

Статья поступила в редакцию 10 июля 2023 г.  
Поступила после доработки 5 сентября 2023 г.  
Принята к печати 20 сентября 2023 г.

Received 10 July 2023  
Revised 5 September 2023  
Accepted 20 September 2023

#### Информация об авторе

**Константин Николаевич Пасенов**, аспирант по научной специальности 1.5.7 – Генетика ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: [944472@bsu.edu.ru](mailto:944472@bsu.edu.ru), ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0689-4917>.

#### Information about the author

**Konstantin N. Pasenov**, Post-graduate Student in Scientific Specialty 1.5.7 – Genetics, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: [944472@bsu.edu.ru](mailto:944472@bsu.edu.ru), ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0689-4917>.