

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-2-50-62>

Современный взгляд на роль генетических факторов в этиопатогенезе рака молочной железы

Н.В. Павлова^{1,2}, С.С. Дёмин^{1,2}, М.И. Чурносов², И.В. Пономаренко²

¹ОГБУЗ «Белгородский областной онкологический диспансер»; Россия, 308010 Белгород, ул. Куйбышева, 1;

²ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; Россия, 308015 Белгород, ул. Победы, 85

Контакты: Сергей Сергеевич Дёмин doctor.dyomin@gmail.com

Целью настоящего обзора является обобщение современных представлений о генетических факторах риска развития рака молочной железы (РМЖ), оценка роли герминальных мутаций и однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с заболеванием по данным полногеномных (GWAS) и других ассоциативных исследований.

Поиск необходимых источников осуществлялся в системах PubMed, Medline, Cochrane Library, eLIBRARY и NHGRI-EBI Catalog of GWAS. В анализ включены работы, опубликованные в период с января 2007 г. по декабрь 2022 г. Найдены 197 источников, посвященных изучению роли генетических факторов в развитии РМЖ. Поисковые запросы включали данные об ассоциациях различных молекулярно-генетических маркеров – герминальных мутаций, а также однонуклеотидных полиморфизмов с формированием РМЖ. Из этой совокупности работ в настоящий обзор вошли 45 исследований. Критерием включения в анализ было наличие данных GWAS и ассоциативных исследований, выполненных на репрезентативных выборках пациентов с необходимой мощностью. Также оценивались результаты, характеризующие клинико-патологическое значение (связь с молекулярными подтипами РМЖ, особенностями терапии, прогнозом заболевания) генетических факторов РМЖ. Исключены из анализа данные ассоциативных исследований генов-кандидатов злокачественных новообразований молочной железы, морфологически не являющихся карциномами, в которые вошли малочисленные (нерепрезентативные) выборки пациентов и группы контроля.

Мутации в генах с высокой и умеренной пенетрантностью (*BRCA1/2*, *CHEK2*, *PALB2* и др.) в 5 % случаев связаны с возникновением РМЖ. При этом их доля среди семей, в которых 2 и более члена страдают РМЖ, достигает лишь 30–40 %. В рамках GWAS выявлена роль более 180 полиморфных локусов, ассоциированных с РМЖ, которые определяют показатель наследуемости в 18 % случаев. По итогам близнецовых исследований этот показатель в 1,7 раза выше и достигает 31 %. При этом вклад средовых факторов – не более 16 %. Доля неустановленных наследственных факторов в формировании РМЖ составляет примерно 8 %, вместе с тем современные исследования ассоциаций различных генов-кандидатов (*ESR1/2*, *IGF1*, *EGFR*, *VEGF*, *TNFα*, *MMPs* и др.), чьи сигнальные пути регулируют опухолевую прогрессию РМЖ, показывают их вовлеченность в канцерогенез. Таким образом, неизвестная наследственность в формировании РМЖ может достигать 40 %.

Доля герминальных мутаций основных генов предрасположенности к РМЖ в популяции невысока, при этом генетические изменения внутри одного и того же гена (например, *BRCA1*) демонстрируют этническое или территориальное разнообразие. Вместе с тем значительная часть наследуемости РМЖ определяется различными генами-кандидатами, роль которых в формировании индивидуального риска РМЖ продемонстрирована GWAS. Активно накапливается фактический материал по вовлеченности основных генов-регуляторов канцерогенеза в развитие РМЖ. Каждая из трех рассмотренных групп генетических факторов имеет большое клинико-патологическое значение и способна влиять на течение и прогноз заболевания.

Ключевые слова: рак молочной железы, факторы риска, биологические механизмы, матриксные металлопротеиназы, полногеномные ассоциативные исследования, гены-кандидаты, герминальные мутации

Для цитирования: Павлова Н.В., Дёмин С.С., Чурносов М.И., Пономаренко И.В. Современный взгляд на роль генетических факторов в этиопатогенезе рака молочной железы. Успехи молекулярной онкологии 2024;11(2):50–62.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-2-50-62>

A modern view of the role of genetic factors in the etiopathogenesis of breast cancer

N.V. Pavlova¹, S.S. Dyomin^{1,2}, M.I. Churnosov², I.V. Ponomarenko²

¹Belgorod Regional Oncological Dispensary; 1 Kuibysheva St., Belgorod 308010, Russia;

²Belgorod National Research University; 85 Pobedy St., Belgorod 308015, Russia

Contacts: Sergey Sergeevich Demin doctor.dyomin@gmail.com

The aim of this review is to summarize current understandings of the genetic risk factors for the development of breast cancer (BC), evaluate the role of germline mutations and single nucleotide polymorphisms associated with the disease, based on genome-wide association studies (GWAS) and other associative studies.

The search for relevant sources was conducted in PubMed, Medline, Cochrane Library, eLIBRARY, and the NHGRI-EBI Catalog of GWAS. The analysis includes works published from January 2007 to December 2022. A total of 197 sources focused on the role of genetic factors in the development of BC were found. Search queries included data on associations of various molecular-genetic markers – germline mutations, and single nucleotide polymorphisms – with the formation of BC. From this body of work, 45 studies were included in the current review. The inclusion criterion for the analysis was the presence of GWAS data and associative studies conducted among patients with representative samples with the necessary power. Additionally, results characterizing the clinical-pathological significance (association with molecular subtypes of BC, therapy features, disease prognosis) of BC genetic factors were evaluated. Excluded from the analysis were data from associative studies of candidate genes for malignant breast neoplasms that are morphologically not carcinomas, performed on small (non-representative) patient samples and control groups.

Mutations in genes with high and moderate penetrance (*BRCA1/2*, *CHEK2*, *PALB2*, etc.) are associated with the onset of BC in 5 % of cases. Among families with two or more members affected by BC, their share reaches only 30–40 %. GWAS data revealed the role of more than 180 polymorphic loci associated with BC, which determine a heritability rate of about 18 %. According to twin studies, this rate is 1.7 times higher, reaching 31 %. Meanwhile, the contribution of environmental factors is no more than 16 %. The proportion of unidentified hereditary factors in BC formation is about 8 %. However, contemporary studies of associations of various candidate genes (*ESR1/2*, *IGF1*, *EGFR*, *VEGF*, *TNF α* , *MMPs*, etc.), whose signaling pathways regulate BC tumor progression, show their involvement in carcinogenesis. Thus, the unknown heritability in BC formation may reach 40 %.

The proportion of germline mutations in major BC predisposition genes in the population is low. Genetic variations within the same gene (e.g., *BRCA1*) show ethnic or territorial diversity. Nevertheless, a significant portion of BC heritability is determined by various candidate genes, whose role in forming individual BC risk is demonstrated by GWAS. Substantial evidence on the involvement of key carcinogenesis-regulating genes in BC development is being accumulated. Each of the three considered groups of genetic factors has important clinical-pathological significance and can influence the course and prognosis of the disease.

Keywords: breast cancer, risk factors, biological mechanisms, matrix metalloproteinases, genome wide associations study, candidate genes, germ-line mutations

For citation: Pavlova N.V., Dyomin S.S., Churnosov M.I., Ponomarenko I.V. A modern view of the role of genetic factors in the etiopathogenesis of breast cancer. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2024;11(2):50–62. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-2-50-62>

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (PMЖ) – злокачественное новообразование, исходящее из эпителия долек и протоков ткани молочной железы. Ежегодно в мире регистрируются более 2 млн случаев данной патологии, и заболеваемость имеет стойкую тенденцию к увеличению [1]. По данным GLOBOCAN, PMЖ занимает 15,5 % в структуре смертности женского населения в мире, ежегодно унося жизни 685 тыс. женщин [2]. В РФ отмечается тенденция, соответствующая общемировой: за период 2008–2018 гг. стандартизованный показатель заболеваемости PMЖ увеличился с 42,83 до 51,63 на 100 тыс. населения при среднегодовом темпе прироста в 1,97 %. Среди женского населения РФ данная патология занимает 1-е место в структуре как онкозаболеваемости (20,9 % случаев), так и смертности от злокачественных ново-

образований (16,18 % случаев) [3], что свидетельствует о большом медико-социальном значении этого заболевания [4]. Существенно, что в Центральном-Черноземном районе, входящем в состав Центрального федерального округа РФ, показатели заболеваемости PMЖ выше, чем по стране в целом [5]. Так, в 2018 г. в Белгородской, Курской и Воронежской областях – регионах Центрально-Черноземного района – она составила 52,77; 53,64 и 51,78 случая на 100 тыс. населения соответственно, тогда как в РФ в целом этот показатель оказался равен 51,64 [3–5]. Рак молочной железы является непосредственной причиной смерти каждой 4–5-й женщины, умершей в возрасте 35–54 лет [6].

Генетические факторы имеют большое значение в развитии PMЖ. Отмечается, что примерно в 30 % случаев заболевание имеет наследственный характер [7].

Результаты близнецовых исследований показали, что совокупный риск развития РМЖ в парах сестер, у одной из которых диагностирована данная патология, составляет 28 % для монозиготных близнецов и 20 % для дизиготных близнецов. При этом наследуемость РМЖ достигает 31 %, а вклад средового компонента — 16 %, независимо от наличия менопаузы [8]. Результаты семейных исследований продемонстрировали, что структура генетических факторов риска развития РМЖ разнообразна. Среди членов так называемых раковых семей мутации в генах *BRCA1/2* обнаруживаются в 47 % случаев, прочие высокопенетрантные мутации (в генах *PALB2/FANCN*, *TP53*, *PTEN*, *CDH1*, *STK11*) — в 25 %, среднепенетрантные (в генах *NF1*, *CHEK2*, *ATM*, *NBN*, *RAD51C/D*, *MLH1*) — в 18 %, низкопенетрантные (в генах *MSH2*, *MSH6*) — в 5 %, наследственные генетические синдромы (например, синдром Ли–Фраумени) — в 5 % [7, 9–11]. Вместе с тем роль других генов-кандидатов, способных объяснить случаи возникновения РМЖ, не являющиеся семейными или наследственными, изучена недостаточно.

Таким образом, имеющиеся сведения указывают на большую роль генетических факторов в развитии РМЖ. Поэтому целью настоящего обзора явилось обобщение современных данных о генетических факторах риска возникновения этого заболевания. Также проведена оценка роли в развитии и клиническом течении РМЖ герминальных мутаций и однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphisms, SNPs), связанных с заболеванием, по результатам полногеномных и других ассоциативных исследований.

ГЕРМИНАЛЬНЫЕ МУТАЦИИ И РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Зарубежные и отечественные авторы выявили множество мутаций с высокой и умеренной пенетрантностью в основных драйверных генах РМЖ, включая *BRCA1*, *BRCA2*, *PTEN*, *ATM*, *PALB2*, *CHEK2* и др. [12–14]. Большинство современных исследований в этой области затрагивает эпидемиологию, а также этнически обусловленные различия в спектре мутаций [15–17].

Например, результаты международного многоцентрового исследования Т. Rebbeck и соавт. с участием 19 581 носительницы мутаций *BRCA1* и 11 900 носительниц мутаций *BRCA2*, родившихся в период с 1937 по 2011 г., показали, что у 9052 (46 %) пациенток с мутацией *BRCA1* был РМЖ, у 2317 (12 %) — рак яичников (РЯ), у 1041 (5 %) — РМЖ и РЯ, у 7171 (37 %) — рака не было. У 6180 (52 %) носительниц мутации *BRCA2* диагностирован РМЖ, у 682 (6 %) — РЯ, у 272 (2 %) — РМЖ и РЯ, у 4766 (40 %) — злокачественные опухоли не выявлены [12].

В еще одном крупном международном зарубежном исследовании, в которое вошли 29 700 семей, изучались особенности распределения мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* по расово-этническому (на основе принципа самоидентификации) и географическому

признакам среди европеоидов, афроамериканцев, латиноамериканцев и азиатов различных частей света. Например, у евреев и представителей европеоидной восточноевропейской популяции в гене *BRCA1* обнаружены повторяющиеся мутации с «эффектом основателя» с.5266dup (5382insC) и с.68_69del (185delAG), у афроамериканцев и латиноамериканцев — с.815_824dup; у европеоидов и евреев — с.3756_3759del; у азиатов и евреев — с.5503 C>T и с.3770_3771del. Выявлены также мутации в гене *BRCA2*: у европеоидов и евреев — с.5946del (6174delT); у европеоидов, афроамериканцев, азиатов, латиноамериканцев и евреев — с.2808_2811del; у европеоидов и латиноамериканцев — с.6275_6276del; у европеоидов и евреев — с.3847_3848del; у афроамериканцев и латиноамериканцев — с.658_659del; у латиноамериканцев и евреев — с.3264dup. Прочие мутации повторяющегося характера в генах *BRCA1* и *BRCA2* встречались у афроамериканцев, азиатов и латиноамериканцев изолированно, не имея совпадений [13].

N. Tung и соавт. проанализировали данные 418 женщин европейской популяции, имеющих личную или семейную историю РМЖ, и выявили патогенные мутации в 10,7 % случаев. Мутации в генах *BRCA1/2* наблюдались у 6,1 % исследуемых. Другие гены предрасположенности к РМЖ включали *CHEK2*, *ATM*, *BRIPI*, *PALB2*, *PTEN*, *NBN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *MSH6* и *PMS2* (суммарная доля 4,6 %). При этом молодой возраст, принадлежность к евреям-ашкенази, трижды негативный РМЖ (ТНРМЖ) и наличие в семейном анамнезе РМЖ или РЯ были достоверно ассоциированы с наличием мутаций в генах *BRCA1/2* ($p \leq 0,01$). В отношении остальных генов предрасположенности к РМЖ достоверных различий с клинико-фенотипическими признаками выявлено не было [14].

В работе Е.Н. Имянитова отмечено, что в славянских популяциях РФ доля носительниц аллеля 5382insC *BRCA1* среди здоровых женщин не превышает 0,1 %, однако данный вариант формирует от 2 до 5 % случаев РМЖ. При этом у пациенток с наличием в семейном анамнезе онкологических заболеваний, билатеральным РМЖ или при возникновении заболевания в молодом возрасте данная мутация встречается в 10 % случаев. Мутации 1100delC в гене *CHEK2* и IVS2+1G>A в гене *CHEK2* выявлены у 2 % больных РМЖ и у 5 % больных с этой патологией в семейном анамнезе. Мутация 657del5 в гене *NBS1* (*NBN*) также наблюдается преимущественно в славянской популяции РФ и связана с повышенным риском развития РМЖ [15].

В работе Л.Н. Любченко и соавт. изучена роль герминальных мутаций в формировании и течении РМЖ. Отмечено, что среди славянского населения РФ в 70 % случаев обнаруживается мутация 5382insC в гене *BRCA1*, также встречаются мутации 4153delA, 300T>G (C61G), 185delAG, 2080delA, 3819delGTAAA, 3875delGTCT в гене *BRCA1* и 6174delT в гене *BRCA2* [16].

Y. Inagaki-Kawata и соавт. в японской популяции исследовали 1995 больных РМЖ. Были изучены пато-

генные варианты герминальных мутаций в 11 генах, вовлеченных в наследственный РМЖ: *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PTEN*, *CDH1*, *STK11*, *NF1*, *PALB2*, *ATM*, *CHEK2* и *NBN1*. Среди них 101 (5,1 %) больная имела патогенные герминальные мутации: 54 (53,5 %) – инсерции или делеции со сдвигом рамки считывания, 35 (34,7 %) – нон-сенс-мутации, 7 (6,9 %) – миссенс-мутации, 4 (4 %) – мутации сайта сплайсинга, 1 (1 %) – синонимичную мутацию. Патогенетически значимые для РМЖ мутации *BRCA2* выявлены у 62 (3,1 %) пациенток, *BRCA1* – у 15 (0,8 %), *PALB2* – у 9 (0,5%), *TP53* – у 4 (0,2 %), *PTEN* – у 4 (0,2 %), *CHEK2* – у 3 (0,2 %), *ATM* – у 3 (0,2 %), *NF1* – у 1 (0,05 %). Патогенных мутаций в генах *CDH1*, *STK11* и *NBN* обнаружено не было. Показано, что биаллельная инактивация генов *TP53* и *RBI*, а также *BRCA1* и *BRCA2* объясняется потерей гетерозиготности 17-й и 13-й хромосом соответственно. При этом в опухолях носительниц мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*, также имеющих мутации в генах *TP53* и *RBI*, биаллельная инактивация обнаруживалась в 94 и 9,7 % случаев соответственно [17].

В работе А. Sokolenko и соавт. (2016) показана патологическая роль герминальных мутаций L1705P (с.5114 T>C) (1 случай) и W1837X (с.5511G>A) (1 случай) в гене *BRCA1*, обнаруженных у пациенток с ТНРМЖ. При этом в семьях этих больных наблюдалась полная сегрегация выявленных аллелей с *BRCA1*-ассоциированным РМЖ, а в образцах опухолей – выключение оставшейся копии «дикого» аллеля *BRCA1* (потеря гетерозиготности) [18].

В исследовании М.А. Бермишевой и соавт. представлены результаты скрининга мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *NBN*, *CHEK2*, *PALB2* и *BLM* у пациенток с РМЖ из Республики Башкортостан. Результаты показали, что частота данных мутаций составляет 7,5 % всех случаев РМЖ. Для пациенток славянского происхождения характерны мутации с5266dupC, с181T>G и с.4034delA в гене *BRCA1*, с.5932G>T в гене *ATM*, с.657_661del15 в гене *NBN*, с.444+1G>A, с.1100delC и dele9,10(5kb) в гене *CHEK2*, с.509_510delGA и с.172_175delTTGT в гене *PALB2* и с.642C>T в гене *BLM* [19]. Авторы проанализировали частоту встречаемости мутации с.5161C>T в гене *BRCA1* у пациентов с РМЖ, РЯ и раком предстательной железы татарской и башкирской этнической принадлежности, проживающих в Республике Башкортостан ($n = 696$). Установлено, что мутация с.5161C>T в гене *BRCA1* встречается у пациентов-татар с РМЖ, карциномами яичников и предстательной железы в 1,3 % (6/449) случаев; у пациентов-башкир она не была выявлена. Данная мутация также определена в контрольной выборке (2/700) [20].

Таким образом, почти повсеместно в отношении распространенных драйверных мутаций РМЖ прослеживается «эффект основателя», однако их распределение может быть территориально и этнически неоднородно. Так, в славянских популяциях РФ просле-

живается устойчивое доминирование мутации 5382insC в гене *BRCA1*, однако характерны территориальные различия в частоте встречаемости более редких герминальных мутаций (например, по данным Е.Н. Имяникова и Л.Н. Любченко и соавт. часто обнаруживаются мутации 4153delA, 300T>G (C61G), 185delAG в гене *BRCA1*, при этом в славянской популяции Республики Башкортостан преобладают мутации с5266dupC, с181T>G и с.4034delA в данном гене [15, 16]. Однако в пределах территории Западной Европы прослеживается формирование уникальных этнических мутационных паттернов: в частности, в еврейских популяциях обнаруживаются повторяющиеся мутации, присущие европеоидам (с.5266dup, с.68_69del и с.3756_3759del в гене *BRCA1*) и азиатам (с.5503 C>T и с.3770_3771del в гене *BRCA1*), что, возможно, обусловлено миграционными процессами. Такие особенности могут иметь большое значение для организации медико-генетического консультирования и скрининговых мероприятий на уровне отдельных регионов.

ПОЛНОГЕНОМНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Поскольку суммарный вклад высоко- и низкопенетрантных герминальных мутаций в развитии РМЖ составляет не более 10 % [14], различные авторские коллективы провели многочисленные исследования этиопатогенетически значимых генов-кандидатов РМЖ и несколько десятков GWAS-исследований, затрагивающих более 180 локусов [21]. Среди них особый интерес представляет исследование D. Easton и соавт., включающее 21 860 больных РМЖ и 22 578 женщин популяционного контроля европейской и азиатской популяций. Проанализированы 227 876 SNPs и продемонстрированы ассоциации 11 локусов с РМЖ. В частности, значимую связь с увеличением риска заболевания (аллельная модель) продемонстрировали локусы rs2981582 (C>T) *FGFR2* (отношение шансов (ОШ) 1,26; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,23–1,30; $p = 2 \cdot 10^{-76}$), rs12443621 (A>G) *TNRC9/LOC643714* (ОШ 1,11; 95 % ДИ 1,08–1,14; $p = 2 \cdot 10^{-19}$) и rs889312 (A>C) *MAP3K1* (ОШ 1,13; 95 % ДИ 1,10–1,16; $p = 7 \cdot 10^{-20}$) [22].

Результаты еще одного исследования С. Turnbull и соавт., в которое вошли представители европейской популяции с семейной историей РМЖ, продемонстрировали роль пяти ранее не изученных локусов в развитии данного заболевания у 12 576 пациенток с РМЖ и 12 223 женщин из группы популяционного контроля и трех изученных ранее SNPs. Выявлено, что аллели Т локуса rs1011970 (ОШ 1,20; 95 % ДИ 1,11–1,30; $p = 2,5 \cdot 10^{-8}$), А локуса rs704010 (ОШ 1,15; 95 % ДИ 1,09–1,23; $p = 3,5 \cdot 10^{-6}$) и Т локуса rs614367 (ОШ 1,15; 95 % ДИ 1,10–1,20; $p = 3,2 \cdot 10^{-15}$) являются факторами риска развития РМЖ. И напротив, аллели Т локуса rs2380205 (ОШ 0,86; 95 % ДИ 0,81–0,92; $p = 4,6 \cdot 10^{-7}$) и А локуса rs10995190 (ОШ 0,86; 95 % ДИ 0,82–0,91; $p = 5,1 \cdot 10^{-15}$) имеют протективное значение в отно-

шении заболевания. Также подтверждена взаимосвязь локусов rs3757318 (6q25.1) ($p = 2,9 \cdot 10^{-6}$), rs1562430 (8q24) ($p = 5,8 \cdot 10^{-7}$) и rs909116 ($p = 7,3 \cdot 10^{-7}$) гена *LSP1* с риском возникновения данной патологии [23].

B. Sehrawat и соавт. выявили новые генетические полиморфизмы, вовлеченные в формирование РМЖ, а также подтвердили данные, полученные в более ранних исследованиях [22, 23] в когорте из 1153 больных и 1215 лиц популяционного контроля (Канада). Шесть ранее не изученных локусов увеличивали риск развития РМЖ: rs1092913 гена *ROPN1L* (5p15.2) (для аллеля Т: ОШ 1,45; 95 % ДИ 1,24–1,69; $p = 1,89 \cdot 10^{-6}$), rs10411161 гена *ZNF577* (19q13.33) (для аллеля Т: ОШ 1,42; 95 % ДИ 1,22–1,65; $p = 7,09 \cdot 10^{-6}$), rs3848562 гена *ZNF577* (19q13.33) (для аллеля Т: ОШ 1,42; 95 % ДИ 1,22–1,66; $p = 9,23 \cdot 10^{-6}$), rs11878583 гена *ZNF577* (19q13.33) (для аллеля Т: ОШ 1,35; 95 % ДИ 1,16–1,57; $p = 1,35 \cdot 10^{-4}$), rs1429142 гена *EDNRA* (4q31.23) (для аллеля Т: ОШ 1,27; 95 % ДИ 1,11–1,45; $p = 3,59 \cdot 10^{-4}$), а также rs1981867 гена *CT6orf61* (16q23.2) (для аллеля G: ОШ 1,22; 95 % ДИ 1,09–1,36; $p = 4,32 \cdot 10^{-4}$) [24].

Исследование в восточноазиатской популяции, в которое вошли 19 091 больной РМЖ и 20 606 женщин контрольной группы, выявило, что локус rs9485372 (6q25.1), расположенный вблизи гена *TAB2* (для аллеля G: ОШ 0,90; 95 % ДИ 0,87–0,92; $p = 3,8 \cdot 10^{-12}$), SNP rs9383951 гена *ESR1* (6q25.1) (для аллеля G: ОШ 0,88; 95 % ДИ 0,84–0,93; $p = 1,9 \cdot 10^{-6}$) снижали риск возникновения заболевания, а локус rs7107217 (11q24.3) (для аллеля А: ОШ 1,08; 95 % ДИ 1,05–1,11; $p = 4,6 \cdot 10^{-7}$) являлся значимым фактором риска развития РМЖ [25].

M. Nan и соавт. провели двухэтапное полногеномное ассоциативное исследование, включавшее 14 224 пациентки с РМЖ восточноазиатской популяции и 14 829 женщин популяционного контроля. Согласно полученным результатам, локус rs12118297 (1p22.3), расположенный рядом с геном *LMO4*, уменьшает риск развития РМЖ (ОШ 0,91; 95 % ДИ (0,88–0,94); $p = 4,48 \cdot 10^{-8}$), что аналогично данным исследования консорциума DRIVE GAME-ON [26, 27], в которое вошли 16 003 больных с РМЖ и 41 335 женщин популяционного контроля европейского происхождения (ОШ 0,95; 95 % ДИ 0,91–0,99; $p = 0,019$). Функциональное значение данного полиморфизма состоит в том, что он способен регулировать экспрессию белка LINC00160, одновременно взаимодействуя с ER-зависимыми (ER – рецептор эстрогена) сигнальными путями. Другой локус – rs16992204 (21q22.12), – расположенный рядом с геном *LINC00160*, увеличивал риск развития РМЖ (ОШ 1,13; 95 % ДИ 1,07–1,18; $p = 4,63 \cdot 10^{-8}$), хотя в европейских популяциях не было обнаружено значимых ассоциаций с данным SNP [26].

K. Michailidou и соавт. провели большое многоэтапное исследование GWAS, в которое вошли 122 977 больных РМЖ и 105 974 женщины контрольной группы европейской популяции. Авторы также изучили данные 14 068 пациенток и 13 104 женщин группы контроля в азиатской популяции. Продемонстрированы

ассоциации 65 новых локусов, связанных с РМЖ, с порогом уровня значимости $p < 5 \cdot 10^{-8}$. Показано, что большая часть SNPs из исследованных локусов приходится на дистальные регуляторные элементы (авторы использовали анализ *in silico* для выявления целевых регуляторных элементов по каждому локусу в клетках молочной железы). Также установлено, что наследуемость РМЖ по всем SNPs, оказывающим регуляторное воздействие, суммарно была в 2–5 раз выше по сравнению со средним показателем по всему геному, с сильным обогащением для конкретных сайтов связывания факторов транскрипции [28].

Таким образом, в рамках ассоциативных исследований (GWAS и др.) выявлены многочисленные генетические маркеры, вовлеченные в развитие РМЖ, а также установлены различные биологические пути, характеризующие их функциональное значение. Однако для разных популяций получены неоднозначные результаты по одним и тем же полиморфизмам, например локус rs16992204, повышающий риск развития РМЖ в азиатской популяции, у европейцев не был ассоциирован с данной патологией. При этом «рисковое значение» в формировании РМЖ установлено для SNPs, которые не считались патогенетически значимыми в предыдущих работах по локусам rs1011970, rs704010 и rs614367, благодаря увеличению мощности исследований.

ОДНОНУКЛЕОТИДНЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ И РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (АССОЦИАТИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)

Поскольку суммарный вклад высоко- и низкопенетрантных герминальных мутаций в развитие РМЖ составляет примерно 10 % [14], а данные GWAS объясняют не более 18 % наследуемости при РМЖ [28], значительное количество работ по поиску ассоциаций генов-кандидатов с возникновением данной патологии посвящено изучению вовлеченности регуляторов основных сигнальных путей, играющих большую роль в канцерогенезе: генов ER, цитокинов, факторов роста, углеводного обмена и др. [29–34].

Так, результаты крупного исследования, проведенного в азиатской популяции, в которое вошли 12 821 пациентка с РМЖ и 14 739 женщин контрольной группы, продемонстрировали протективную роль полиморфизма rs9340799 гена *ESR1* (*XbaI*) в кодоминантной (для генотипа AG: ОШ 0,88; 95 % ДИ 0,79–0,97; $p = 0,015$) и доминантной (для генотипов AG + GG: ОШ 0,89; 95 % ДИ 0,80–0,98; $p = 0,022$) моделях [29].

Q. Zheng и соавт. в своем метаанализе изучили ассоциации полиморфизмов гена митоген-активируемой протеинкиназы 1 (*MAP3K1*), который расположен на хромосоме 5q11.2 и кодирует серин/треонинкиназу сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), регулирующего транскрипцию важных онкогенов *c-Myc*, *c-Elk1*, *c-Jun* и *cFos* в европейской, азиатской и африканской популяциях. Авторы выявили,

что значимые ассоциации с риском развития РМЖ наблюдались для SNPs rs889312 гена *MAP3K1* (для аллеля А в гетерозиготной кодоминантной модели: ОШ 1,09; 95 % ДИ 1,02–1,17; $p = 0,011$) и rs16886165 гена *MAP3K1* (для аллеля G: ОШ 1,14; 95 % ДИ 1,09–1,20; $p < 0,05$). При анализе подгрупп по этнической принадлежности значимые связи rs889312 с высоким риском возникновения данной патологии обнаружены у европейцев (для аллеля А: ОШ 1,12; 95 % ДИ (1,10–1,14); $p < 0,05$) и азиатов (для аллеля А: ОШ 1,09; 95 % ДИ 1,05–1,14; $p < 0,05$) [30].

J. Chen и соавт. провели метаанализ, в который вошли 33 194 больных РМЖ и 36 661 женщина контрольной группы, направленный на определение роли полиморфизма гена лейкоцит-специфического протеина 1-го типа (*LSP1*) в развитии РМЖ. Авторы продемонстрировали, что полиморфизм rs3817198 (Т>С) гена *LSP1* ассоциирован с возникновением карцином молочной железы (доминантная модель: ОШ 1,11; 95 % ДИ 1,06–1,17; $p = 0,021$) у женщин европейской и азиатской популяций. Вместе с тем данный SNP является протективным фактором в отношении риска развития РМЖ в африканской популяции (в рецессивной модели для генотипов ТС + ТТ: ОШ 0,43; 95 % ДИ 0,22–0,88; $p < 0,05$) [31].

Результаты исследования J. Shi и соавт. продемонстрировали большую роль полиморфизмов rs1019731 и rs12821878 гена *IGF1* в отношении риска развития РМЖ. В европейской популяции минорные аллели двух SNPs – rs1019731 и rs12821878 – были связаны со снижением риска возникновения РМЖ (для аллеля А: ОШ 0,67; 95 % ДИ 0,53–0,84; $p < 0,01$ и ОШ 0,73; 95 % ДИ 0,61–0,88); $p < 0,01$ соответственно). У азиатских женщин выявлена связь между четырьмя SNPs гена *IGF1*, находящимися в сильном неравновесии по сцеплению. Обнаружено, что в постменопаузе наличие минорных аллелей в локусах rs17727841 гена *IGF1* (ОШ 0,44; 95 % ДИ 0,27–0,72; $p < 0,01$), rs2288378 гена *IGF1* (ОШ 0,43; 95 % ДИ 0,26–0,69; $p < 0,01$), rs7136446 гена *IGF1* (ОШ 0,45; 95 % ДИ 0,28–0,72; $p < 0,01$) и rs7956547 гена *IGF1* (ОШ 0,45; 95% ДИ 0,28–0,73; $p < 0,01$) достоверно связано со снижением риска развития РМЖ [32].

Интересные данные получены Т.Ф. Маливановой и соавт. в отношении полиморфизмов -308G>A *TNFA* (rs1800629) и -238(G/A) *TNFA* (rs361525), которые входят в определенные гаплотипы по комплексу генов человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA) в общероссийской популяции. Показано, что изученные полиморфизмы гена *TNFA* не влияют на общую предрасположенность к РМЖ, что отличается от результатов метаанализа С. Shen и соавт., в котором определено протективное значение полиморфизма -308G>A *TNFA* (для аллеля А: ОШ 0,927; 95 % ДИ 0,879–0,978; $p = 0,005$) в формировании РМЖ в европейской популяции. Однако авторы выявили ассоциацию аллелей -308А и -238А гена *TNFA* с развитием РМЖ в составе гаплотипов АН8.1 и В57 соответственно [33].

Одной из целей исследования Z. Li и соавт. было изучение ассоциаций четырех SNPs гена *VEGF*: -460Т/С (rs833061), -634G/С (rs2010963), -2578С/А (rs699947) и +936Т/С (rs3025039) с заболеваемостью РМЖ в североазиатской популяции. Отмечены значительные различия в частотах аллелей и распределении генотипов -634G/С *VEGF* между группой больных РМЖ и здоровыми женщинами ($p = 0,006$). По данному локусу (rs2010963) у носительниц аллеля G выявлен более низкий риск развития РМЖ (ОШ 0,866; 95 % ДИ 0,782–0,959; $p = 0,013$); наличие генотипов СG (ОШ 0,860; 95 % ДИ 0,757–0,978; $p = 0,022$) и GG (ОШ 0,778; 95 % ДИ 0,656–0,924; $p = 0,004$) также обуславливало низкий риск возникновения РМЖ. Гаплотип (-460Т/-634С/-2578С/+936С) оказался ассоциирован с повышенным риском развития РМЖ (ОШ 1,445; 95 % ДИ (1,123–1,859; $p = 0,004$), тогда как гаплотип (-460Т/-634G/-2578С/+936С) был протективным фактором (ОШ 0,736; 95 % ДИ 0,563–0,963; $p = 0,025$) [34].

Исследования ассоциаций полиморфизма генов *MMPs* с формированием и течением РМЖ проводились зарубежными и отечественными авторскими коллективами [35–39]. Матриксные металлопротеиназы (*MMPs*) рассматриваются в качестве значимых регуляторов опухолевой прогрессии. Их экспрессия влияет на развитие различных типов карцином молочной железы [35–37]. Наряду с этим биологические эффекты *MMPs* могут быть взаимосвязаны с конституциональными и генетическими особенностями больных РМЖ [38–39].

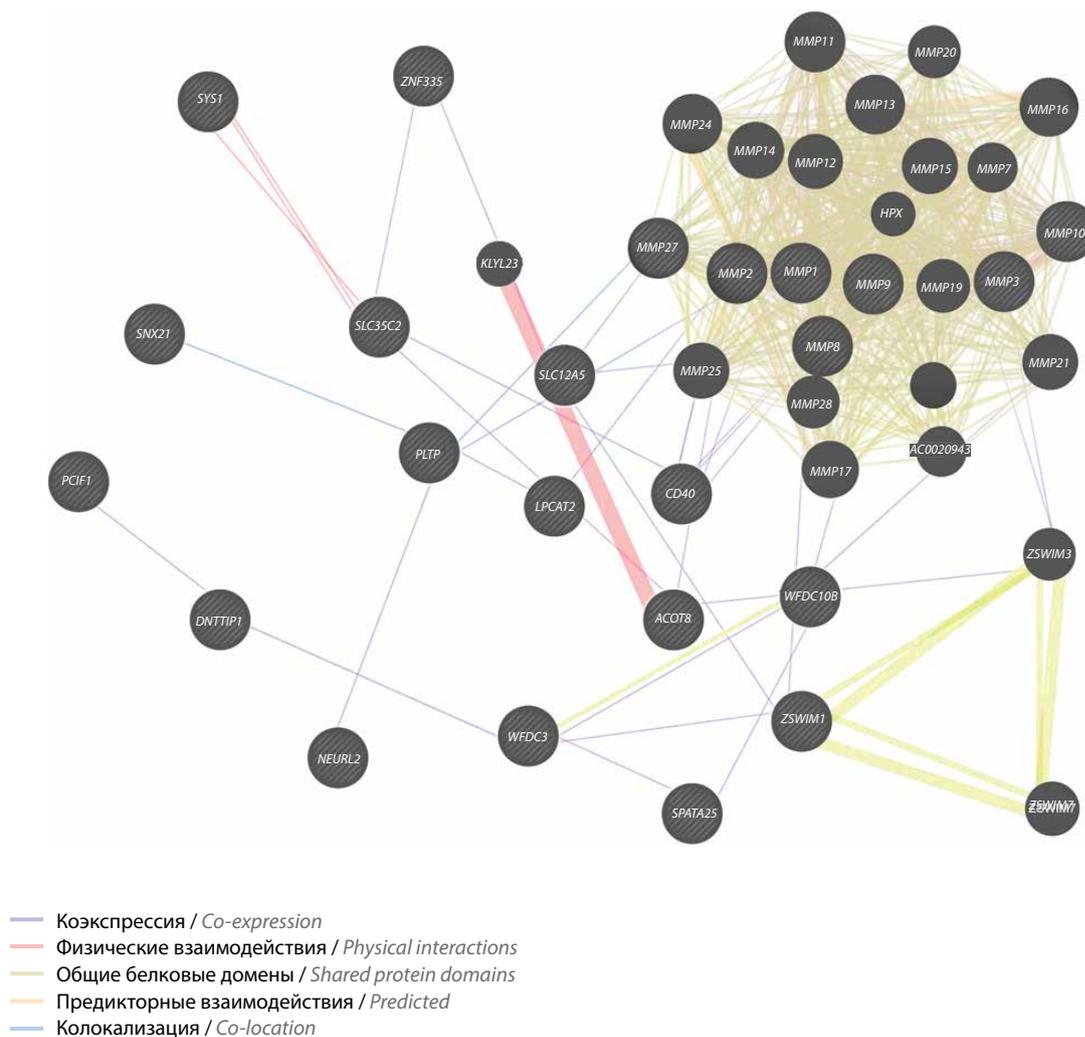
Отечественные авторы изучали вовлеченность полиморфных маркеров промоторных участков генов *MMP2*, *MMP3*, *MMP9* в формирование вариантов клинического течения РМЖ в общероссийской женской популяции. Показано, что у больных РМЖ реже выявляется генотип 6А6А промотора гена -1171 5А/6А *MMP3* (rs35068180), приводящий к снижению экспрессии *MMP3* (ОШ 0,46; 95 % ДИ 0,30–0,72; $p = 0,00047$), что является протективным фактором в отношении развития РМЖ [35].

Аналогичные исследования проводились и за рубежом. Так, в метаанализе L. Zhang и соавт. рассматривались полиморфизмы *MMP9* в локусах rs17576, rs2250889, rs3918242 и rs3787268. При этом для локуса rs3918242 полиморфизма с.-1562С>Т *MMP9* продемонстрировано, что, хотя частота аллеля риска С была выше у пациенток с РМЖ, чем в контрольной группе, только генотип ТТ в рецессивной модели оказался достоверно связан с повышенным риском развития РМЖ (ТТ vs СТ + СС: ОШ 1,55; 95 % ДИ 1,12–2,16; $p = 0,009$). Остальные полиморфизмы не показали значимых связей с изучаемым заболеванием [36].

Результаты исследования Н.В. Павловой и соавт. показали, что распределение аллельных вариантов с.836А>G (rs17576) и с.1721С>G (rs2250889) *MMP9* значительно различалось в группах больных РМЖ и здоровых женщин популяционного контроля, при этом

минорные аллели G этих SNPs являлись протективными факторами в отношении РМЖ (в аллельной модели: ОШ 0,82; 95 % ДИ 0,68–0,99 и ОШ 0,71; 95 % ДИ 0,52–0,97 соответственно; $p_{\text{perm}} \leq 0,035$ (по результатам пермутационного теста)). Продемонстрированы межгенные взаимодействия, определяющие подверженность РМЖ (с использованием онлайн-программы GeneMANIA), в основе которых лежат коэкспрессия (40,67 %), общие белковые домены (30,90 %), физические (15,96 %) и предикторные (8,77 %) взаимодействия, а также колокализация (3,71 %) [37] (см. рисунок). Также авторы выявили, что ожирение оказывает значительное модифицирующее влияние на ассоциацию генов *MMPs* с риском развития РМЖ у женщин в постменопаузе: полиморфные локусы *MMP9* с.836A>G (rs17576) и с.1721C>G (rs2250889) являются протективными факторами в отношении РМЖ у женщин с ожирением (для аллельной модели: ОШ 0,71; $p = 0,047$, для аддитивной модели: ОШ 0,55; $p = 0,042$

соответственно). Генотипы ТТ *MMP2* (с.-1306 C>T, rs243865) и АА *MMP9* (с.1331-163 G>A, rs3787268) повышали риск развития РМЖ у женщин без ожирения в рецессивной модели (ОШ 0,31; $p = 0,043$ и ОШ 2,36; $p = 0,024$ соответственно) [38]. Кроме того, продемонстрировано, что генотип ТТ rs1940475 *MMP8* связан с риском развития РМЖ у женщин с высокопенетрантными мутациями в генах *BRCA1* и *CHEK2* (3,84 %) и встречается в 6–7 раз реже по сравнению с пациентками, не имеющими этих мутаций (22,80 %; $p_{\text{perm}} = 0,04$). А среди больных РМЖ, не имеющих высокопенетрантных мутаций в генах *BRCA1* и *CHEK2*, с заболеванием ассоциированы полиморфизмы гена *MMP9* rs17576 (использовались ковариаты (cov): возраст и индекс массы тела) (ОШ_{cov} = 0,81; $p_{\text{cov}} = 0,03$), rs2250889 (доминантная модель: ОШ_{cov} 0,61; аддитивная модель: ОШ_{cov} 0,66; $p_{\text{cov}} = 0,03$), rs3787268 (ОШ_{cov} 2,03; $p_{\text{cov}} = 0,04$) и 9 различных гаплотипов шести изученных локусов *MMP9* ($p_{\text{perm}} < 0,05$) [39].



Сеть генов-кандидатов, вовлеченных в формирование рака молочной железы (программа GeneMANIA)
 A network of candidate genes involved in the formation of breast cancer (GeneMANIA program)

Таким образом, результаты ассоциативных исследований SNPs генов, отвечающих за экспрессию сигнальных молекул, которые регулируют опухолевую прогрессию, неоднозначны. Например, в одном из отечественных исследований полиморфного маркера $-308G>A$ *TNF α* не выявлено его значимых взаимосвязей с развитием РМЖ, тогда как результаты большого европейского метаанализа показали протективное значение этого локуса в возникновении заболевания. Наряду с этим имеются убедительные данные об ассоциациях как отдельных генов-кандидатов, так и определенных гаплотипов с формированием РМЖ. Например, аллель G локуса rs2010963 -634G/C *VEGF* обуславливает низкий риск развития РМЖ у его носительниц, а гаплотип ($-460T/-634C/-2578C/+936C$) 4 локусов гена *VEGF* связан с повышенным риском развития РМЖ. В одной из отечественных работ показано, что при отсутствии в генотипе больных высокопенетрантных мутаций *BRCA1* и *CHEK2* с заболеванием ассоциированы полиморфизмы гена *MMP9* rs17576, rs2250889, rs3787268 и 9 различных гаплотипов гена *MMP9*.

Итак, несмотря на то, что имеется много данных о роли SNPs генов-кандидатов в формировании РМЖ (данные GWAS и других многочисленных ассоциативных работ), нередко результаты работ не согласуются между собой. В связи с этим необходимы дальнейшие генетико-эпидемиологические исследования РМЖ, направленные на уточнение роли различных генетических факторов и межгенных взаимодействий в формировании заболевания в различных этнотерриториальных группах населения.

Согласно имеющимся GWAS-данным, развитие РМЖ связано с более чем 180 SNPs различных генов-кандидатов, которые определяют показатель наследуемости в 18 %. Однако показатель наследуемости заболевания, по результатам GWAS, существенно меньше (в 1,7 раза), чем показатели, полученные в близнецовых исследованиях (31 %). Эти данные указывают на наличие проблемы недостающей наследственности при РМЖ: около 40 % наследственных факторов, определяющих подверженность заболеванию, на сегодняшний момент остаются неизвестными, что определяет необходимость продолжения генетико-эпидемиологических исследований, направленных на поиск генетических детерминант РМЖ.

ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДЕТЕРМИНАНТ НА ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Высокопенетрантные мутации в генах предрасположенности к РМЖ, а также многочисленные функционально значимые для развития заболевания генетические полиморфизмы могут быть тесно связаны с морфологическими характеристиками опухоли. Например, результаты работы Л.Н. Любченко и соавт. показали, что у носительниц герминальных мутаций

в гене *BRCA1* преобладает инфильтративно-протоковый рак, 80 % *BRCA1*-ассоциированных карцином относятся к ТНПМЖ с преобладанием базального фенотипа. Тем не менее лишь 10 % случаев ТНПМЖ случаев являются *BRCA1*-ассоциированными [16].

Y. Inagaki-Kawata и соавт. выявили, что у носительниц мутаций в гене *BRCA1* с большей вероятностью разовьется ТНПМЖ (определяет неблагоприятный прогноз) по сравнению с носительницами прочих герминальных мутаций ($p = 0,0007$) и женщинами без таковых ($p = 0,0001$). В отношении мутаций в гене *BRCA2* не установлены значимые взаимосвязи с различными молекулярными подтипами РМЖ [17].

Интересные данные в отношении ТНПМЖ получены в ходе исследования К. Purrington и соавт. (GWAS), проведенного в европейской популяции, в которое вошли 2148 больных и 1309 женщин группы популяционного контроля. Авторы проанализировали ассоциацию 10 локусов (*LGR6*, *MDM4*, *CASP8*, *2q35*, *2p24.1*, *TERT-rs10069690*, *ESR1*, *TOX3*, *19p13.1*, *RALY*) с ТНПМЖ. Выявлена связь с ТНПМЖ для группы из 15 «новых» локусов (*PEX14*, *2q24.1*, *2q31.1*, *ADAM29*, *EBF1*, *TCF7L2*, *11q13.1*, *11q24.3*, *12p13.1*, *PTHLH*, *NTN4*, *12q24*, *BRCA2*, *RAD51L1-rs2588809*, *MKLI*). Кроме того, локусы rs12525163 гена *ESR1* (ОШ 1,15; $p = 4,9 \cdot 10^{-4}$) и rs1864112 (19p13.1) (ОШ 0,84; $p = 1,8 \cdot 10^{-9}$) также продемонстрировали значимую ассоциацию с развитием ТНПМЖ. Интересно, что оценка полигенного риска (среди 27 «новых» полиморфизмов и 74 ранее известных) показала 4-кратную разницу в показателях групп с самым высоким (3,4 %) и самым низким (0,8 %) рисками развития ТНПМЖ (ОШ 4,03; 95 % ДИ 3,46–4,70; $p = 4,8 \cdot 10^{-69}$) [40].

Полногеномное ассоциативное исследование, проведенное D. Нюо и соавт. в популяции женщин африканского происхождения (участвовали 1093 пациентки с РМЖ и 2939 женщин популяционного контроля) установило ассоциацию локуса rs1307471 (13q26.21), расположенного рядом с геном *TNFSF10*, с развитием ER-отрицательного РМЖ (ОШ 1,29; 95 % ДИ 1,18–1,40; $p = 1,8 \cdot 10^{-8}$). Ген *TNFSF10* экспрессируется в широком спектре тканей, включая лимфоциты крови, молочную, предстательную, слюнные железы, легкие и селезенку. При этом протеин TNFSF10 вызывает апоптоз опухолевых клеток при ТНПМЖ, в то время как ER-положительные опухоли устойчивы к его действию. Авторы также подтвердили функциональное значение локусов rs10069690 (5p15.33) (ОШ 1,30; $p = 2,4 \cdot 10^{-10}$) в развитии повышенного риска ER-отрицательного РМЖ и rs12998806 (2q35) (ОШ 1,34; $p = 2,2 \cdot 10^{-8}$) в формировании ER-положительного РМЖ [41].

Результаты исследования спорадического РМЖ китайских авторов продемонстрировали значимую ассоциацию полиморфизма rs2981582 гена *FGFR2* (кодминантная модель для генотипов СТ + ТТ: ОШ 1,44, 95 % ДИ 1,17–1,77; $p = 0,003$) с повышением риска развития ER-положительного РМЖ по сравнению

с ER-отрицательным вариантом этого заболевания. Напротив, полиморфный локус rs250108 гена *FGF1* был значимо ассоциирован с гормон-отрицательным РМЖ (кодоминантная модель для генотипов СТ + ТТ: ОШ 1,68; 95 % ДИ 1,20–2,35; $p = 0,008$). Интересно, что локус rs2051579 гена *RBFOX2* не был достоверно связан с общим риском развития РМЖ, однако его аллель А значимо ассоциирован со снижением риска возникновения заболевания лишь среди больных, имеющих ER-отрицательный вариант опухоли (в кодоминантной модели для генотипов СА + АА: ОШ 0,71; 95 % ДИ 0,52–0,97; $p = 0,033$) [42].

Результаты большого метаанализа показали роль полиморфизма гена *LSP1*. Локус rs3817198 (Т>С) *LSP1* ассоциирован с карциномами молочной железы у лиц с мутациями в генах *BRCA1* (в аддитивной модели для аллеля Т: ОШ 1,08; 95 % ДИ 1,03–1,12; $p < 0,05$) и *BRCA2* (в аддитивной модели для аллеля Т: ОШ 1,11; 95 % ДИ 1,05–1,18; $p < 0,05$), а также может способствовать развитию ER-положительных карцином молочной железы (в аддитивной модели для аллеля Т: ОШ 1,11; 95 % ДИ 1,02–1,21; $p < 0,05$) [31].

Установлена патогенетическая роль гена *IGF1* в отношении морфологических вариантов карцином молочной железы в азиатской популяции. Полиморфный маркер rs2288378 этого гена обуславливает фенотипическую гетерогенность РМЖ, уменьшая частоту карцином ER+/PR+/HER2– (PR – рецептор прогестерона, HER2 – рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа), прогностически более благоприятных по сравнению с ТНРМЖ (ОШ 0,53; 95 % ДИ 0,35–0,82; $p = 0,04$) [32].

А. Vartnykaitė и соавт. проанализировали вовлеченность генов *MMPs* в развитие клинико-патологических особенностей РМЖ в европейской популяции. Среди 100 больных РМЖ проведен поиск ассоциаций между шестью генетическими вариантами *MMPs* (*MMP1* rs1799750, *MMP2* rs243865, *MMP3* rs3025058, *MMP7* rs11568818, *MMP8* rs11225395, *MMP9* rs3918242) и определенными фенотипическими характеристиками: возрастом установления диагноза, размером опухоли, поражением регионарных лимфатических узлов, рецепторным статусом и гистологическим типом опухоли, степенью злокачественности, прогрессированием и летальным исходом. Показано, что у пациенток с генотипом 1G1G *MMP1* (rs1799750) низкодифференцированный РМЖ развивается реже по сравнению с пациентками с генотипом 2G2G *MMP1* (rs1799750) (ОШ 0,095; 95 % ДИ 0,022–0,406; $p = 0,001$). Также установлено, что генотип GG *MMP7* (rs11568818) сильно ассоциирован с развитием низкодифференцированного РМЖ по сравнению с генотипом AA (ОШ 6,562; 95 % ДИ 1,532–28,120; $p = 0,011$). Полиморфизм rs11225395 гена *MMP8* не показал статистически значимой связи с PR-отрицательным РМЖ ($p > 0,05$), а наличие аллеля С *MMP9* (rs3918242) было достоверно связано со снижением вероятности развития HER2-

положительного РМЖ (ОШ 0,256; 95 % ДИ (0,157–0,419; $p = 0,000$). Другие молекулярные маркеры не продемонстрировали значимых взаимосвязей с РМЖ [43].

Таким образом, влияние генетических факторов на морфологические характеристики РМЖ значительно. У больных, имеющих герминальные мутации в генах *BRCA1/2*, часто встречаются базальноподобные карциномы, а результаты GWAS и других ассоциативных исследований генов-кандидатов РМЖ продемонстрировали выраженное влияние генетических факторов на фенотип опухоли (например, локусы rs12525163, rs4679741, rs1106333, rs78754389, rs2981582, rs2288378 и др.). Одни из упомянутых генетических маркеров находятся в сильном неравновесии по сцеплению (например, локусы rs17727841, rs2288378, rs7136446 и rs7956547 гена *IGF1*). Другие также проявляют свои биологические эффекты при присутствии в генотипе высокопенетрантных мутаций (например, локус rs3817198 (Т>С) *LSP1* ассоциирован с карциномами молочной железы у лиц с мутациями в генах *BRCA1*). Наличие у больных ER/PR-отрицательных карцином, в частности ТНРМЖ, тесно связано с неблагоприятным прогнозом заболевания, поэтому определение молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с морфологическими характеристиками РМЖ, может иметь большое практическое значение в диспансерном наблюдении.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Отдельные молекулярно-генетические факторы, вовлеченные в патогенез РМЖ, значимо определяют течение и прогноз заболевания. Y. Inagaki-Kawata и соавт. установили значимую роль мутаций в гене *BRCA1* в развитии ТНРМЖ ($p = 0,0007$) в рамках тенденций и выявили, что прогрессирование заболевания чаще отмечалось среди молодых носительниц мутаций в гене *BRCA1* [17].

Интересные результаты были получены А. Могга и соавт. в ходе исследования GWAS, в которое вошли 91 686 пациенток с РМЖ европейского происхождения. Авторы установили значимые ассоциации локуса rs5934618 с развитием РМЖ III стадии (для аллеля G: отношение рисков (ОР) 1,32; 95 % ДИ 1,20–1,45; $p = 1,4 \cdot 10^8$) [44].

Согласно результатам исследования Т.А. Маливановой и соавт., влияние полиморфизмов гена *TNFA* на прогноз РМЖ зависит от наличия определенных маркерных аллелей гаплотипа АН8.1 (*HLA-A*01*, *HLA-B*08* и *HLA-DRB1*03*). Так, при заболевании II стадии 10-летняя выживаемость более 80 % наблюдалась у носительниц генотипов –308AG *TNFA* и –238GG *TNFA* при наличии маркерных аллелей гаплотипа АН8.1 и –308GG *TNFA* и –238GG *TNFA* независимо от маркеров АН8.1; при этом 10-летняя общая выживаемость была менее 50 % у носительниц генотипов

–308AG *TNF α* и –238GG *TNF α* при отсутствии маркеров АН8.1 и генотипов –308GG *TNF α* и –238AG *TNF α* ($p = 0,0076$) [33].

Изучение ассоциаций SNPs гена *VEGF* –460Т/С (rs833061), –634G/С (rs2010963), –2578С/А (rs699947) и +936Т/С (rs3025039) – с агрессивностью течения и экспрессией опухолевых маркеров РМЖ населения севера КНР показало, что экспрессия иммуногистохимического маркера Ki-67 зависит от полиморфного локуса rs2010963 гена *VEGF* и значимо увеличивается у носительниц генотипа СС ($p = 0,031$) [34].

А.В. Шевченко и соавт. установили, что в женской популяции РФ генотип –1562СС *MMP9* (rs3918242) (ОШ 0,60; 95 % ДИ 0,37–0,97; $p = 0,0389$) уменьшает экспрессию синтезируемого фермента и лимфогенное метастазирование РМЖ. Доля генотипа –1171 5А/6А *MMP3* (rs35068180) повышена среди больных РМЖ (ОШ 1,61; 95 % ДИ 1,03–2,50; $p = 0,0034$), однако при этом снижается степень злокачественности карцином [35].

Таким образом, определенные генетические маркеры значимо влияют на течение и прогноз РМЖ. При этом одни факторы определяют развитие клинически неблагоприятных фенотипов (мутации *BRCA1* связаны с прогрессированием РМЖ у молодых женщин), другие (rs5934618, –308 G/А *TNF α* и –238G/А *TNF α*) оказывают влияние на выживаемость больных, а третьи (rs833061, rs2010963, rs699947, rs3025039, rs3918242, rs35068180) определяют агрессивность, степень злокачественности и способность опухолей к метастазированию. Эти данные могут иметь практическое значение при выборе клинической стратегии ведения больных РМЖ.

ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Высокопенетрантные мутации в генах предрасположенности к РМЖ и многочисленные функционально значимые для развития заболевания генетические полиморфизмы связаны с чувствительностью карцином к противоопухолевой лекарственной терапии. Так, Е.Н. Имянитов отмечает, что *BRCA1*-ассоциированные карциномы молочной железы крайне чувствительны к цисплатину [15].

В отношении различных типов лекарственного лечения РМЖ А. Могга и соавт. выявили значимые ассоциации локуса rs4679741 с развитием ER-положительного РМЖ у пациенток, получавших гормональную терапию (для аллеля G: ОР 1,18; 95 % ДИ 1,11–1,26; $p = 1,6 \cdot 10^{-7}$), а также локусов rs1106333 (для аллеля А: ОР 1,68; 95 % ДИ 1,39–2,03; $p = 5,6 \cdot 10^{-8}$) и rs78754389 (для аллеля А: ОР 1,79; 95 % ДИ 1,46–2,20; $p = 5,6 \cdot 10^{-8}$) с развитием ER-отрицательного РМЖ у пациенток, получавших химиотерапию [44].

По данным метаанализа, показавшего «рисковое значение» локуса rs3817198 (Т>С) *LSP1* в развитии ER-положительных карцином молочной железы, экспрессия протеина *LSP1* находилась в обратной зависимости

от концентрации полумаксимального ингибирования (IC_{50}) доксорубина ($p = 8,91 \cdot 10^{-15}$; $Cor = -0,23$), 5-фторурацила ($p = 1,18 \cdot 10^{-22}$; $Cor = -0,29$) и цисплатина ($p = 1,35 \cdot 10^{-42}$; $Cor = -0,40$) [31].

Результаты клинического исследования Y. Wang и соавт. продемонстрировали роль SNPs гена рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*) в индивидуальной чувствительности к неoadьювантной химиотерапии у 118 пациенток с РМЖ. Авторы выявили, что частота генотипа АА локуса rs845552 у больных с HER2-положительным РМЖ была выше по сравнению с другими генотипами (АА vs АG: $p = 0,039$; АА vs GГ: $p = 0,005$; АА vs АG + GГ: $p = 0,009$). Также отмечено, что лечебный патоморфоз реже достигался у пациенток с генотипом СТ локуса rs1468727 по сравнению с носительницами генотипов СС + ТТ (ОШ 0,288; 95 % ДИ 0,109–0,762; $p = 0,012$) или только генотипа СС (ОШ 0,254; 95 % ДИ 0,076–0,849; $p = 0,026$). Кроме того, установлены значимые ассоциации SNPs локусов rs1468727 и rs845552 гена *EGFR* с гепато-, дермато-, нейротоксичностью, а также с алопецией в процессе лекарственного лечения (для генотипа ТТ: ОШ 17,183; 95% ДИ 1,524–193,721; $p = 0,021$; для генотипа GГ: ОШ 10,876; 95 % ДИ 1,059–111,680; $p = 0,045$) [45].

Таким образом, результаты GWAS и других ассоциативных исследований генов-кандидатов РМЖ продемонстрировали значимое влияние генетических факторов на особенности выбора противоопухолевого лекарственного лечения. Потеря гетерозиготности в клетках карцином у больных с мутациями в генах *BRCA1/2* значительно повышает чувствительность новообразований к воздействию препаратов платины. Также показано модулирующее действие некоторых химиотерапевтических препаратов на экспрессию продуктов гена, определяющего риск развития РМЖ (*LSP1*), а для двух локусов гена *EGFR* (rs1468727 и rs845552) определены гено-фенотипические закономерности ответа на противоопухолевое лечение и возникновение побочных эффектов.

Итак, генетические факторы, определяющие клинико-патологические особенности РМЖ, имеют серьезное клиническое значение и большие перспективы. Более широкое их использование в практической медицине позволит эффективно определять индивидуальную тактику ведения и лечения больных РМЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обзоре продемонстрировано значение генетических факторов в формировании и течении РМЖ. Показано, что заболевание обусловлено влиянием герминальных мутаций в генах восприимчивости к РМЖ (*BRCA1*, *BRCA2*, *CHECK2*, *NBN*, *PTEN* и др.) не более чем в 5 % случаев. В отношении высокопенетрантных драйверных мутаций прослеживается «эффект основателя», при этом их распределение в популяциях неоднородно. Например, среди славянского населения РФ наблюдается устойчивое доминирование мутации

5382insC в гене *BRCA1*. Вместе с тем носительство мутаций данной группы у пациенток с РМЖ обуславливает развитие ТНРМЖ, характеризующегося тяжелыми течением и прогнозом. Однако у больных с мутациями в гене *BRCA 1/2* отмечена высокая восприимчивость к терапии цисплатином.

В связи с малой распространенностью герминальных мутаций в популяции значение других генетических детерминант по-прежнему остается предметом обсуждения. Так, согласно данным исследования GWAS, наследуемость при РМЖ составляет 18 %. Установлены молекулярно-генетические маркеры, вовлеченные в развитие заболевания, а также выявлены различные биологические пути, определяющие их функциональное значение. Определена клиничко-патологическая роль различных полиморфных маркеров при РМЖ. Например, установлено значимое влияние на развитие ТНРМЖ 27 различных локусов.

При этом на современном этапе значительная часть генетических детерминант РМЖ (>40 %) остается недостаточно изученной. Современные исследования ассоциаций различных генов-кандидатов (*ESR1/2*, *VEGF*, *TNF α* , *MMPs* и др.) с формированием РМЖ указывают на их вовлеченность в разнообразные пути канцерогенеза (например, инвазии, метастазирования и др.). Для таких локусов характерны сильное влияние на фенотип опухоли, восприимчивость к карцином к противоопухолевому лекарственному лечению, особенности течения и прогноза. Тем не менее детальные механизмы действия генетических факторов на развитие РМЖ по-прежнему неясны, а их влияние на этиопатогенез и клиническое течение заболевания многовекторно. В связи с этим уточнение роли молекулярно-генетических маркеров в формировании РМЖ и его клинических особенностей остается важной научно-практической задачей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gradishar W.J., Anderson B.O., Blair S.L. et al. Breast cancer version 3.2014. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12(4):542–90. DOI: 10.6004/jncn.2014.0058
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
3. Злокачественные новообразования в России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskii, G.V. Petrova. *Malignant neoplasms in Russia in 2018*. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2019. 250 p. (In Russ.).
4. Пасенов К.Н. 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 Pasenov K.N. 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. *Nauchnye rezul'taty biomedicinskikh issledovaniy = Research Results in Biomedicine* 2024; 10(1):69–88. (In Russ.). DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-4
5. Здравоохранение в России. 2021: стат. сб. Росстат, 2021. 171 с. *Healthcare in Russia. 2021: stat. sb. Rosstat, 2021. 171 p.* (In Russ.).
6. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al. Cancer statistics for the year 2020: an overview. *Int J Cancer* 2021. DOI: 10.1002/ijc.33588
7. 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. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-1144
8. Möller S., Mucci L.A., Harris J.R. et al. The heritability of breast cancer among women in the Nordic twin study of cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25(1):145–50. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0913
9. Shiovitz S., Korde L.A. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Ann Oncol* 2015;26(7):1291–9. DOI: 10.1093/annonc/mdv022
10. Валова Я.В., Мингажева Э.Т., Прокофьева Д.С. и др. Рак яичников в составе наследственных онкологических синдромов (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований 2021;7(4):330–62. Valova Ya.V., Mingazheva E.T., Prokof'eva D.S. et al. Ovarian cancer as part of hereditary oncological syndromes (review). *Nauchnye rezul'taty biomedicinskikh issledovaniy = Research Results in Biomedicine* 2021;7(4):330–62. (In Russ.). DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-2
11. Shen L., Zhang S., Wang K., Wang X. Familial breast cancer: disease related gene mutations and screening strategies for chinese population. *Front Oncol* 2021;11:740227. DOI: 10.3389/fonc.2021.740227
12. Rebbeck T.R., Mitra N., Wan F. Association of type and location of *BRCA1* and *BRCA2* mutations with risk of breast and ovarian cancer. *JAMA* 2015;313(13):1347–61. DOI: 10.1001/jama.2014.5985
13. Rebbeck T.R., Friebel T.M., Friedman E. et al. Mutational spectrum in a worldwide study of 29,700 families with *BRCA1* or *BRCA2* mutations. *Hum Mutat* 2018;39(5):593–620. DOI: 10.1002/humu.23406
14. Tung N., Lin N.U., Kidd J. et al. Frequency of germline mutations in 25 cancer susceptibility genes in a sequential series of patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(13):1460–8. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.0747
15. Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы. Практическая онкология 2010;11(4):258–66. Imyanitov E.N. Hereditary breast cancer. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2010;11(4):258–66. (In Russ.).
16. Любченко Л.Н., Батенева Е.И., Абрамов И.С. и др. Наследственный рак молочной железы и яичников. Злокачественные опухоли 2013;2(6):53–60 Lyubchenko L.N., Bateneva E.I., Abramov I.S. et al. Hereditary breast and ovarian cancer. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors* 2013;2(6):53–60. (In Russ.).
17. Inagaki-Kawata Y., Yoshida K., Kawaguchi-Sakita N. et al. Genetic and clinical landscape of breast cancers with germline *BRCA1/2*

- variants. *Commun Biol* 2020;3(1):578. DOI: 10.1038/s42003-020-01301-9
18. Sokolenko A.P., Volkov N.M., Preobrazhenskaya E.V. et al. Evidence for a pathogenic role of BRCA1 L1705P and W1837X germ-line mutations. *Mol Biol Rep* 2016;43(5):335–8. DOI: 10.1007/s11033-016-3968-0
 19. Бермишева М.А., Богданова Н.В., Гилязова И.Р. и др. Этнические особенности формирования генетической предрасположенности к развитию рака молочной железы. *Генетика* 2018; 54(2):233–42. DOI: 10.7868/S0016675818020042
Bermisheva M.A., Bogdanova N.V., Giljazova I.R. et al. Ethnic features of genetic susceptibility to breast cancer. *Genetica = Genetics* 2018;54(2):233–42. (In Russ.). DOI: 10.7868/S0016675818020042
 20. Бермишева М.А., Зиннатуллина Г.Ф., Гилязова И.Р. и др. Распространенность мутации с.5161C>Т гена *BRCA1* у пациентов с онкологическими заболеваниями из Республики Башкортостан. *Успехи молекулярной онкологии* 2021;8(4):84–93. DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-4-84-93
Bermisheva M.A., Zinnatullina G.F., Giljazova I.R. et al. The prevalence of the c.5161C>T mutation of the *BRCA1* gene in patients with cancer from the Republic of Bashkortostan. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2021;8(4): 84–93. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-4-84-93
 21. GWAS Catalog. The NHGRI-EBI Catalog of human genome-wide association studies. Available at: <https://www.ebi.ac.uk/gwas/search?query=breast%20carcinoma>.
 22. Easton D.F., Pooley K.A., Dunning A.M. et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature* 2007;28;447(7148):1087–93. DOI: 10.1038/nature05887
 23. Turnbull C., Ahmed S., Morrison J. et al. Genome-wide association study identifies five new breast cancer susceptibility loci. *Nat Genet* 2010;42(6):504–7. DOI: 10.1038/ng.586
 24. Sehrawat B., Sridharan M., Ghosh S. et al. Potential novel candidate polymorphisms identified in genome-wide association study for breast cancer susceptibility. *Hum Genet* 2011;130(4):529–37. DOI: 10.1007/s00439-011-0973-1
 25. Long J., Cai Q., Sung H. et al. Genome-wide association study in east Asians identifies novel susceptibility loci for breast cancer. *PLoS Genet* 2012;8(2):e1002532. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002532
 26. Han M.R., Long J., Choi J.Y. et al. Genome-wide association study in East Asians identifies two novel breast cancer susceptibility loci. *Hum Mol Genet* 2016;25(15):3361–71. DOI: 10.1093/hmg/ddw164
 27. Cai Q., Zhang B., Sung H. et al. Genome-wide association analysis in East Asians identifies breast cancer susceptibility loci at 1q32.1, 5q14.3 and 15q26.1. *Nat Genet* 2014;46(8):886–90. DOI: 10.1038/ng.3041
 28. Michailidou K., Lindström S., Dennis J. et al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature* 2017;551(7678):92–4. DOI: 10.1038/nature24284
 29. Sun T., Lian R., Liang X., Sun D. Association between ESR1 XBAI and breast cancer susceptibility: a systematic review and meta-analysis. *Clin Invest Med* 2022;45(1):E21–34. DOI: 10.25011/cim.v45i1.37842
 30. Zheng Q., Ye J., Wu H. et al. Association between mitogen-activated protein kinase kinase 1 polymorphisms and breast cancer susceptibility: a meta-analysis of 20 case-control studies. *PLoS One* 2014;9(3):e90771. DOI: 10.1371/journal.pone.0090771
 31. Chen J., Xiao Q., Li X. et al. The correlation of leukocyte-specific protein 1 (LSP1) rs3817198(T>C) polymorphism with breast cancer: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2022;101(45):e31548. DOI: 10.1097/MD.00000000000031548
 32. Shi J., Aronson K.J., Grundy A. et al. Polymorphisms of insulin-like growth factor 1 pathway genes and breast cancer risk. *Front Oncol* 2016;6:136. DOI: 10.3389/fonc.2016.00136
 33. Маливанова Т.Ф., Алферова Е.В., Осташкин А.С. и др. Общая выживаемость больных раком молочной железы зависит от сочетания полиморфизмов гена фактора некроза опухоли и HLA-гаплогрупп. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология* 2020;38(1):40–8.
 - Malivanova T.F., Alferova E.V., Ostashkin A.S. et al. The overall survival rate of breast cancer patients depends on a combination of polymorphisms of the tumor necrosis factor gene and HLA haplotypes. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya = Molecular Genetics, Microbiology and Virology* 2020;38(1):40–8. (In Russ.).
 34. Li Z., Wang Y., Liu C. et al. Association between VEGF single nucleotide polymorphism and breast cancer in the Northern China Han population. *Breast Cancer Res Treat* 2021;186(1):149–56. DOI: 10.1007/s10549-020-06024-3
 35. Шевченко А.В., Коненков В.И., Гарбуков Е.Ю., Стахеева М.Н. Ассоциированность полиморфизма в промоторных участках генов металлопротеиназ (MMP2, MMP3, MMP9) с вариантами клинического течения рака молочной железы у женщин России. *Вопросы онкологии* 2014 60(5):630–5. Shevchenko A.V., Konenkov V.I., Garbukov E.Yu., Stakheeva M.N. The association of polymorphism in the promoter regions of metalloproteinase genes (MMP 2, MMP3, MMP 9) with variants of the clinical course of breast cancer in Russian women. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2014;60(5):630–5. (In Russ.).
 36. Zhang X., Jin G., Li J., Zhang L. Association between four MMP-9 polymorphisms and breast cancer risk: a meta-analysis. *Med Sci Monit* 2015;21:1115–23. DOI: 10.12659/MSM.893890
 37. Pavlova N., Demin S., Churnosov M. et al. Matrix metalloproteinase gene polymorphisms are associated with breast cancer in the caucasian women of Russia. *Int J Mol Sci* 2022;23(20): 12638. DOI: 10.3390/ijms232012638
 38. 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: 10.3390/biomedicines10102617
 39. Павлова Н.В., Орлова В.С., Батлущкая И.В. и др. Роль высокопенетрантных мутаций в генах *BRCA1* и *CHEK2* в характере ассоциаций полиморфизма генов матричных металлопротеиназ с раком молочной железы. *Научные результаты биомедицинских исследований* 2022;8(2):180–97. Pavlova N.V., Orlova V.S., Batlutskaya 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. *Nauchnye rezultaty biomedicinskikh issledovaniy = Research Results in Biomedicine* 2022;8(2):180–97. (In Russ.). DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-2-0-4
 40. Purrington K.S., Slager S., Eccles D. et al. Genome-wide association study identifies 25 known breast cancer susceptibility loci as risk factors for triple-negative breast cancer. *Carcinogenesis* 2014;35(5): 1012–9. DOI: 10.1093/carcin/bgt404
 41. Huo D., Feng Y., Haddad S. et al. Genome-wide association studies in women of African ancestry identified 3q26.21 as a novel susceptibility locus for oestrogen receptor negative breast cancer. *Hum Mol Genet* 2016;25(21):4835–46. DOI: 10.1093/hmg/ddw305
 42. Cen Y.L., Qi M.L., Li H.G. et al. Associations of polymorphisms in the genes of FGFR2, FGF1, and RBF0X2 with breast cancer risk by estrogen/progesterone receptor status. *Mol Carcinog* 2013;52 Suppl 1:E52–9. DOI: 10.1002/mc.21979
 43. Bartnykaitė A., Savukaitytė A., Bekampytė J. et al. The role of matrix metalloproteinase single-nucleotide polymorphisms in the clinicopathological properties of breast cancer. *Biomedicines* 2022;10(8):1891. DOI: 10.3390/biomedicines10081891
 44. Morra A., Escala-Garcia M., Beesley J. et al. Association of germline genetic variants with breast cancer-specific survival in patient subgroups defined by clinic-pathological variables related to tumor biology and type of systemic treatment. *Breast Cancer Res* 2021;23(1):86. DOI: 10.1186/s13058-021-01450-7
 45. Wang Y., Wu Z., Zhou L. et al. The impact of *EGFR* gene polymorphisms on the response and toxicity derived from neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Gland Surg* 2020;9(4):925–35. DOI: 10.21037/gd-20-330

Вклад авторов

Н.В. Павлова, И.В. Пономаренко: обзор публикаций по теме статьи, анализ данных;
С.С. Дёмин: написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;
М.И. Чурносов: анализ данных.

Authors' contributions

N.V. Pavlova, I.V. Ponomarenko: review of publications on the topic of the article, data analysis;
S.S. Dyomin: article writing, review of publications on the topic of the article;
M.I. Churnosov: data analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.В. Павлова / N.P. Pavlova: <https://orcid.org/0000-0002-7754-5231>
С.С. Дёмин / S.S. Dyomin: <https://orcid.org/0000-0002-9956-4775>
М.И. Чурносов / M.I. Churnosov: <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>
И.В. Пономаренко / I.V. Ponomarenko: <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.