

Роль полиморфных маркеров генов матриксных металлопротеиназ в опухолевой прогрессии рака молочной железы

Н.В. Павлова^{1,2}, С.С. Дёмин^{1,2}, М.И. Чурносков², И.В. Пономаренко²

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

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

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

Цель исследования – обобщение актуальных представлений о патогенетике рака молочной железы (РМЖ) с позиций вовлеченности генов – кандидатов матриксных металлопротеиназ (MMPs) и их клинико-патологического значения.

Материалы и методы. Поиск источников по теме работы осуществляли в системах PubMed, Medline, Cochrane Library, eLibrary, NHGRI-EBI Catalog of GWAS. За период с января 2004 г. по декабрь 2022 г. найдено 158 публикаций, посвященных изучению роли MMPs в развитии РМЖ. Поисковые запросы включали данные об ассоциациях различных локусов MMPs с формированием и течением РМЖ. В настоящий обзор включены 60 работ из общей выборки. Критериями включения источников являлись данные полногеномных ассоциативных исследований (GWAS), ассоциативных исследований, выполненных на репрезентативных выборках больных, с необходимой мощностью исследования. Включали данные, характеризующие клинико-патологическое значение (связь с молекулярным подтипом РМЖ, выживаемостью и прогнозом заболевания, риском метастазирования и степенью злокачественности) полиморфных маркеров MMPs. Исключены данные ассоциативных исследований генов MMPs с развитием злокачественных новообразований молочной железы, морфологически не являющихся карциномами, выполненные на малочисленных (не репрезентативных) выборках групп больных и контроля.

Результаты. Клиническая картина РМЖ, особенности лечения, а также выживаемость больных зависят от взаимодействия разнообразных факторов риска, в том числе и генетических. Связь полиморфизмов генов MMPs с РМЖ активно изучается. Наиболее хорошо изученными являются полиморфизмы генов MMP1 (rs1799750), MMP2 (rs243865), MMP9 (rs3918242, rs17576, rs2250889, rs3787268), для которых продемонстрирована связь с развитием РМЖ, метастазированием и выживаемостью. В значительной степени однозначные данные литературы о связи с РМЖ (риском развития заболевания, степенью злокачественности карцином, регионарным и отдаленным метастазированием, снижением выживаемости больных) представлены для полиморфных вариантов 2G rs1799750 MMP1, T rs3918242 MMP9, G rs17576 MMP9, G rs2250889 MMP9 (факторы риска) и T rs243865 MMP2 (протективный фактор). Наряду с этим по большинству других полиморфизмов MMPs (rs3787268 MMP9, rs1940475 MMP8 и др.) данные малочисленны, а также нередко не согласуются между собой.

Заключение. Продолжение исследований по изучению связи полиморфизма генов MMPs с РМЖ с целью расширения экспериментальных данных по этому вопросу является важной научно-практической задачей и позволит выработать «однозначные» представления об их влиянии на течение и прогноз заболевания.

Ключевые слова: рак молочной железы, матриксные металлопротеиназы, полиморфизм, ассоциации

Для цитирования: Павлова Н.В., Дёмин С.С., Чурносков М.И., Пономаренко И.В. Роль полиморфных маркеров генов матриксных металлопротеиназ в опухолевой прогрессии рака молочной железы. Российский биотерапевтический журнал 2024;23(2):10–24.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2024-23-2-10-24>

The role of polymorphic markers of matrix metalloproteinase genes in the tumoral progression of breast cancer

Nadezhda V. Pavlova^{1,2}, Sergey S. Dyomin^{1,2}, Mikhail I. Churnosov², Irina V. Ponomarenko²

¹Belgorod Regional Oncology Dispensary; 1 Kuybysheva St., Belgorod 308010, Russia;

²Belgorod State National Research University, Russian Ministry of Education and Science; 85 Pobedy St., Belgorod 308015, Russia

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

Aim. Summarizing current insights into the pathogenesis of breast cancer (BC) from the perspective of candidate gene involvement, specifically matrix metalloproteinase genes (*MMPs*), and their clinicopathological significance. **Materials and methods.** Source retrieval for the study was conducted using PubMed, Medline, Cochrane Library, eLibrary, NHGRI-EBI Catalog of GWAS databases. Publications from January 2004 to December 2022 were included. A total of 158 sources related to the role of *MMPs* in BC development were identified. Search queries encompassed associations of different *MMPs* loci with BC formation and progression. This review included 60 selected works, adhering to inclusion criteria based on comprehensive genome-wide association studies (GWAS) and representative patient cohort association studies with adequate statistical power. Data encompassing clinicopathological significance (association with BC molecular subtype, survival, disease prognosis, metastasis risk, and malignancy grade) of *MMPs* polymorphic markers were incorporated. Excluded were data from *MMPs* gene association studies with non-carcinoma breast diseases and studies conducted on small, non-representative patient and control samples.

Results. The clinical presentation of BC, treatment nuances, and patient survival depend on the interaction of various risk factors, including genetic ones. The association between *MMPs* gene polymorphisms and BC is actively investigated. Well-studied polymorphisms include *MMP1* (rs1799750), *MMP2* (rs243865), and *MMP9* (rs3918242, rs17576, rs2250889, rs3787268), which have shown correlations with BC development, metastasis, and survival. Literature data significantly support the association with BC – risk susceptibility, malignancy grade, regional and distant metastasis, and patient survival – for polymorphic variants 2G rs1799750 *MMP1*, T rs3918242 *MMP9*, G rs17576 *MMP9*, G rs2250889 *MMP9* (risk factors), and T rs243865 *MMP2* (protective factor). In contrast, data on most other *MMP* polymorphisms (rs3787268 *MMP9*, rs1940475 *MMP8*, etc.) are limited and often discordant.

Conclusion. Continuing research into the association between *MMPs* gene polymorphisms and BC is an important scientific and practical task, aiming to expand empirical knowledge in this domain and ultimately establish definitive insights into their influence on disease progression and prognosis.

Keywords: breast cancer, matrix metalloproteinases, polymorphism, associations

For citation: Pavlova N.V., Dyomin S.S., Churnosov M.I., Ponomarenko I.V. The role of polymorphic markers of matrix metalloproteinase genes in the tumoral progression of breast cancer. *Rossiiskij bioterapevticeskij zurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2024;23(2):10–24. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2024-23-2-10-24>

Введение

Рак молочной железы (PMЖ) – злокачественная опухоль, клетки которой формируются из долек и протоков тканей молочных желез [1]. По данным GLOBOCAN, мировая заболеваемость PMЖ составляет более 2 млн случаев в год [2]. Вместе с тем общее число случаев регистрации злокачественных новообразований в мире составляет более 19,3 млн, при этом 11,7 % среди них – это заболеваемость PMЖ (наиболее частая локализация) [2]. У женщин доля PMЖ среди всех злокачественных новообразований (ЗНО) любых локализаций продолжает оставаться высокой и составляет 24,5 % [3], что свидетельствует о важном медико-социальном значении данного заболевания [4]. По данным официальной статистики Российской Федерации за 2020 г., женщин с впервые выявленным PMЖ было 65,0 тыс. человек, а заболеваемость была равна 82,8:100 000 населения [5]. Рост заболеваемости карциномами молочной железы в России неуклонно возрастает: стандартизованный показатель за последние 10 лет увеличился с 46,17 (в 2012 г.) до 54,04:100 000 населения (в 2022 г.), среднегодовой прирост заболеваемости зарегистрирован 1,51 % [6].

Считается, что генетические факторы значимы для формирования PMЖ [7]. При этом наследуемость PMЖ достигает 31 %, а вклад средового компонента – 16 % [8, 9].

Современные данные литературы указывают на большое значение в патогенетике PMЖ генов матриксных металлопротеиназ (*MMPs*) как «потенциальных» генов – кандидатов PMЖ [10, 11]. Влияние одноименных протеинов, экспрессируемых этими генами, на формирование и течение PMЖ в настоящее время бесспорно [12–14]. Являясь коллагеназами, вызывающими лизис проапоптотических факторов, модулирующими синтез фибробластов и эндотелиоцитов, а также подавляющими выработку ингибиторов ангиогенеза (ангио-, эндостатина), *MMPs* обеспечивают деградацию компонентов экстрацеллюлярного матрикса, а их медико-биологические эффекты являются определяющими в процессах инвазии, эпителиально-мезенхимального перехода и метастазирования опухоли [15, 16]. Повышенная экспрессия *MMPs* (*MMP1*, *MMP2*, *MMP9* и др.) в очаге поражения стимулирует опухолевую прогрессию [11, 17]. Имеются убедительные данные о связи *MMPs* с выживаемостью больных PMЖ [15].

Целью настоящего обзора является обобщение актуальных представлений о патогенетике РМЖ с позиций вовлеченности генов — кандидатов *MMPs* и их клинико-патологического значения.

Генетико-эпидемиологические исследования *MMPs*

Связь функционально значимых полиморфизмов генов *MMPs* (*MMP1*, *MMP2*, *MMP9* и др.) с риском развития РМЖ активно изучается различными научными коллективами [11, 12–24]. Интересное исследование проведено D. Ben Néjima и соавт. в туниской арабской популяции среди 210 пациенток с РМЖ и 250 здоровых женщин контрольной группы. Авторами показано, что полиморфизм -1306С/Т *MMP2* (rs243865) является протективным фактором развития РМЖ (для генотипов СТ + ТТ: отношение шансов (ОШ) 0,49, 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,43–0,73; $p = 0,001$). Аналогично в отношении полиморфного маркера -418G/С гена *TIMP2* (rs8179090) установлено умеренное протективное действие (для генотипов GC + CC: ОШ 0,57, 95 % ДИ 0,37–0,87, $p = 0,003$). При изучении совместного действия 2 полиморфизмов продемонстрирован аддитивный эффект генотипов -1306CC *MMP2* (rs243865) и -418GC или -418CC *TIMP2* (rs8179090) ($p = 0,006$) в отношении повышенного риска развития РМЖ [18].

В метаанализе X. 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 был достоверно связан с повышенным риском РМЖ (ТТ vs СТ + CC: ОШ 1,55, 95 % ДИ 1,12–2,16; $p = 0,009$). Остальные полиморфизмы не показали значимых связей с изучаемым заболеванием [13].

V.A. Oliveira и соавт. в бразильской популяции установили значимые ассоциации полиморфного локуса rs17576 гена *MMP9* с развитием РМЖ (для генотипа GG: ОШ 13,13, 95 % ДИ 1,73–593,08; $p = 0,003$). При этом среди пациенток в постменопаузе также продемонстрировано увеличение риска РМЖ (для генотипов AG + GG: ОШ 3,81, 95 % ДИ 0,95–19,07; $p = 0,006$), а для больных в пременопаузе не установлено значимых взаимосвязей по данному локусу [19].

В исследовании Wang K. и соавт., проведенном среди 571 пациентки с РМЖ и 578 женщин популяционного контроля изучались ассоциации полиморфных маркеров генов *MMP8* и *MMP9* (rs3740938, rs2012390, rs1940475, rs11225394, rs11225395, rs3918249, rs2274755, rs3918254 и rs3787268) с риском развития РМЖ в китайской популяции. Показано, что согласно рецессивной модели минорный аллель Т локуса

rs11225394 гена *MMP8* ассоциирован с повышенным риском развития РМЖ (ОШ 3,94, 95 % ДИ 1,10–14,07; $p = 0,019$). В доминантной модели минорный аллель А локуса rs3787268 гена *MMP8* являлся протективным фактором в отношении развития РМЖ (ОШ 0,74, 95 % ДИ 0,59–0,94; $p = 0,014$). При изучении гаплотипов *MMP8* и *MMP9* продемонстрировано, что гаплотипы AGTCA (локусы rs3740938, rs2012390, rs1940475, rs11225394 и rs11225395) и CCG (локусы rs3918249, rs3918254 и rs3787268) были ассоциированы с повышенным риском развития РМЖ: ОШ 1,23, 95 % ДИ 1,00–1,51 ($p = 0,048$) и ОШ 1,37, 95 % ДИ 1,05–1,77 ($p = 0,019$) соответственно [20].

Интересно отметить, что исследование 5 локусов (rs1799750 гена *MMP1*, rs243865 гена *MMP2*, rs11568818 гена *MMP7*, rs2252070 гена *MMP13* и rs28366003 гена *MT2A*) в польской популяции, проведенное среди 648 пациентов с различными формами рака (из них 299 составляли больные РМЖ), не выявило значимых ассоциаций с формированием изучаемого заболевания [21]. При этом для локуса rs1799750 гена *MMP1* в одном из недавних метаанализов, проведенном среди 3439 больных РМЖ и 3517 женщин контрольной группы, продемонстрирована его протективная роль в гетерозиготной модели ($p < 0,05$) [22].

В исследованиях N. Pavlova и соавт. показано, что распределение аллельных вариантов с.836 А >G (rs17576) и с.1721 С >G (rs2250889) *MMP9* значительно отличалось в группах больных РМЖ и здоровых женщин популяционного контроля, причем минорные аллели G этих SNPs (однонуклеотидных полиморфизмов) 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; $P_{perm} \leq 0,035$) [23]. Авторами также показано, что ожирение оказывает значительное модифицирующее влияние на ассоциацию генов *MMPs* с риском развития РМЖ у женщин в постменопаузе: полиморфные локусы *MMP9* с.836А>G (rs17576) и с.1721 С>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 С>Т, rs243865) и АА *MMP9* (с.1331–163 G>А, 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) [24].

Этим же авторским коллективом установлено, что генотип ТТ rs1940475 *MMP8* у больных РМЖ, имеющих высокопенетрантные мутации в генах *BRCA1* и *CHEK2* (3,84 %), встречается в 6–7 раз реже в сравнении как с пациентками, не имеющими этих мутаций (22,80 %, $P_{perm} = 0,04$), так и с индивидуумами

контрольной группы (26,18 %, ОШ_{cov} 0,11, 95 % ДИ_{cov} 0,01–0,81; $P_{perm} = 0,03$). Среди больных РМЖ, не имеющих высокопенетрантных мутаций в генах *BRCA1* и *CHEK2*, с заболеванием ассоциирован полиморфизм гена *MMP9*: rs17576 (ОШ_{cov} 0,81; $P_{perm} = 0,03$), rs2250889 (ОШ_{cov} 0,61–0,66; $P_{perm} = 0,03$), rs3787268 (ОШ_{cov} 2,03; $P_{perm} = 0,04$) и 9 различных гаплотипов 6 изученных локусов *MMP9* ($P_{perm} < 0,05$) [25].

Таким образом, роль однонуклеотидных полиморфизмов *MMPs* в развитии РМЖ является существенной в различных популяциях. Значимым также является совместное действие *MMPs* и их ингибиторов («рисковое» значение сочетания генотипов -1306CC *MMP2* и -418GC или -418CC *TIMP2*). Вместе с тем существуют определенные гаплотипы *MMP8* и *MMP9*, при которых также наблюдается увеличение риска РМЖ, например AGTCA (rs3740938, rs2012390, rs1940475, rs11225394 и rs11225395). При этом патогенетическая роль определенных полиморфизмов *MMPs* может зависеть от модифицирующего влияния ожирения и менструального статуса (значимые независимые факторы риска при РМЖ), например, в постменопаузе локусы rs17576 и rs2250889 гена *MMP9* являются протективными факторами в отношении РМЖ у женщин с ожирением, а локусы rs243865 гена *MMP2* и rs3787268 гена *MMP9* повышают риск развития РМЖ у женщин без ожирения. Выявлено, что полиморфный локус rs1940475 *MMP8* связан с риском развития РМЖ у женщин с высокопенетрантными мутациями в генах *BRCA1* и *CHEK2*, а полиморфизм гена *MMP9* ассоциирован с заболеванием у женщин, не имеющих данных мутаций.

Клинико-патологическое и прогностическое значение *MMPs*

Одной из первых работ этом ряду было исследование К. Przybyłowska и соавт., проведенное среди 270 пациенток с РМЖ и 300 здоровых женщин популяционного контроля. Показано, что полиморфизм rs1799750 гена *MMP1* обуславливает повышенный риск регионарного метастазирования у больных РМЖ (для генотипа 2G/2G2G: ОШ 2,14; 95 % ДИ 1,24–3,69; $p < 0,05$ и для аллеля 2G: ОШ 1,68, 95 % ДИ 1,19–2,39; $p < 0,05$), а также ассоциирован с высокой степенью злокачественности опухоли (для аллеля 2G: ОШ 2,58, 95 % ДИ 1,35–4,91; $p < 0,05$). Полиморфный маркер rs3918242 гена *MMP9* также является фактором риска, увеличивая степень злокачественности РМЖ (для аллеля Т: ОШ 2,61; 95 % ДИ 1,33–4,87; $p < 0,05$). Причем уровни экспрессии *MMP1* в образцах опухоли больных РМЖ с метастазами в лимфатические узлы (ЛУ) значимо превышали аналогичный показатель пациенток, не имеющих таких метастазов ($p < 0,05$). Повышенный уровень экспрессии *MMP9* в опухоли был ассоциирован с III степенью злокаче-

ственности РМЖ ($p < 0,05$), увеличением размера новообразования ($p < 0,05$), а также с отсутствием экспрессии рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR) ($p < 0,01$). Кроме того, экспрессия *MMP1* и *MMP9* в нормальной ткани молочной железы была значительно ниже, чем в опухолевой [11].

В исследованиях других авторских коллективов представление о роли *MMPs* в опухолевой прогрессии расширяется [26–36]. В одной из зарубежных работ рассматривались более 30 полиморфных маркеров генов *MMP1* и *MMP3* (rs484915, rs1155764, rs1799750, rs615098, rs613804, rs17361668, rs610950, rs645419, rs35068180 и др.) с целью установления их ассоциаций с инвазивным и метастатическим потенциалом РМЖ в шанхайской популяции среди 6023 женщин, однако значимых результатов не выявлено [26].

Позднее в обширном метаанализе D. Liu и соавт., проведенном среди 10 516 больных, изучен метастатический потенциал ЗНО различных типов, в том числе РМЖ, в зависимости от полиморфных маркеров промоторных областей генов *MMP1*, *MMP2*, *MMP3*, *MMP7* и *MMP9*. Показаны значимые ассоциации по локусу rs1799750 гена *MMP1* с увеличением общего риска метастазирования (для генотипа 2G/2G в рецессивной модели: ОШ 1,44, 95 % ДИ 1,05–1,98; $p = 0,03$). Однако в подгруппе РМЖ для данного локуса установлена значимая взаимосвязь с метастазированием в доминантной модели (для генотипов 2G/2G + 1G/2G: ОШ 1,59, 95 % ДИ 1,02–2,48, $I^2 = 0$ %; $p = 0,69$). Полиморфизм -1562C/Т *MMP9* (rs3918242) являлся фактором риска метастазирования только в общей группе ЗНО (для генотипов ТТ + СТ в доминантной модели: ОШ 1,25, 95 % ДИ 1,03–1,51, $I^2 = 43$ %; $p = 0,07$). Аналогичное действие характерно и для локуса -181A/G гена *MMP7* (для генотипа GG в рецессивной модели: ОШ 2,43; 95 % ДИ 1,25–4,73; $p = 0,009$). Для локуса -1306C/Т гена *MMP2* не выявлено значимых ассоциаций с метастазированием. Вместе с тем полиморфный маркер -1171 5A/6A гена *MMP3* (rs35068180) в рамках стратифицированного анализа по типу ЗНО продемонстрировал протективную роль в отношении развития метастатического РМЖ в рамках доминантной модели (для генотипов 5A/6A + 6A/6A: ОШ 0,56, 95 % ДИ 0,39–0,79, $I^2 = 0$; $p = 0,53$) [27].

F. Fu и соавт. в китайской популяции провели исследование среди 245 пациенток с РМЖ. Показаны значимые ассоциации локусов rs3787268 и rs17577 гена *MMP9* с выживаемостью больных. Так, в доминантной модели по локусу rs3787268 установлено его влияние на ухудшение показателей выживаемости и отдаленной выживаемости (для генотипов GA + AA: отношение рисков (ОР) 2,08, 95 % ДИ 1,19–3,64; $p = 0,045$ и ОР 2,89, 95 % ДИ 1,51–5,52; $p = 0,028$ соответственно). Кроме того, в доминантной модели

в подгруппах больных с опухолями размером более 2 см (ОР 1,963, 95 % ДИ 1,144–3,368; $p = 0,013$), с метастазами в ЛУ (ОР 2,528, 95 % ДИ 1,356–4,714; $p = 0,003$), со 2–3-й стадиями заболевания (ОР 2,129, 95 % ДИ 1,269–3,574; $p = 0,003$), положительным ER-статусом (ОР 2,532, 95 % ДИ 1,215–5,278; $p = 0,01$), отрицательным HER-2/неу-статусом (ОР 2,476, 95 % ДИ 1,227–4,997; $p = 0,009$) продемонстрирована худшая выживаемость среди носительниц генотипов GA и AA, с одной стороны. С другой стороны, для локуса rs17577 в доминантной модели продемонстрировано, что генотипы GA и AA обуславливают увеличение выживаемости среди пациенток с опухолями более 2 см (ОР 0,521, 95 % ДИ 0,284–0,956; $p = 0,032$), положительным ER-статусом (ОР 0,385, 95 % ДИ 0,171–0,870; $p = 0,017$), а также с отрицательным HER-2/неу-статусом (ОР 0,455, 95 % ДИ 0,211–0,979; $p = 0,039$) [28].

Исследование А. Nabel и соавт., проведенное в тунисской арабской популяции среди 430 пациенток с РМЖ и 498 здоровых женщин популяционного контроля, показало, что наличие у больных минорных аллелей полиморфных локусов -1575G/A *MMP2* (rs243866) ($p = 0,008$; $p = 0,001$), -1306C/T *MMP2* (rs243865) ($p = 0,005$; $p = 0,002$) и -790 G/A *MMP2* (rs243864) ($p = 0,015$; $p = 0,001$) ассоциировано с дисменореей и гистологическим типом РМЖ (дольковый, протоковый или смешанный) соответственно. При этом локусы -1575 G/A *MMP2* (rs243866) и -735C/T *MMP2* (rs2285053) продемонстрировали отрицательную взаимосвязь с возрастом менархе ($p = 0,031$; $p = 5,4 \times 10^{-5}$) и метастатическим потенциалом РМЖ ($p = 0,030$; $p = 0,001$) соответственно. Кроме того, наличие у пациенток аллеля T локуса -735C/T *MMP2* (rs2285053) является протективным фактором в отношении развития трижды негативного подтипа РМЖ ($p = 0,008$), увеличения размера опухоли ($p = 0,002$), наличия отдаленных метастазов ($p = 0,001$) и чувствительности к химиотерапии ($p = 9,1 \times 10^{-5}$). Показано, что 4 изученных локуса *MMP2* находятся в сильном неравновесии по сцеплению (rs243866, rs243865, rs243864 и rs2285053), а их гаплотипы GCTT (ОШ 0,49, 95 % ДИ 0,25–0,94; $p = 2,5 \times 10^{-3}$) и GTTC (ОШ 0,39, 95 % ДИ 0,19–0,81; $p = 4,9 \times 10^{-6}$) являются протективными факторами в отношении развития РМЖ с учетом ковариат (возраста, индекса массы тела, характера менструаций, возраста менархе, грудного вскармливания, курения и применения оральных контрацептивов) [29].

А. Vartnykaitė и соавт. провели анализ вовлеченности генов *MMPs* в развитие клинико-патологических особенностей РМЖ в европейской популяции. Среди 100 больных РМЖ женщин был проведен поиск ассоциаций между 6 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 ЛУ, рецепторным статусом опухоли, а также ее гистологическим типом, степенью злокачественности, прогрессированием и летальным исходом. Показано, что пациентки с генотипом 1G1G *MMP1* (rs1799750) демонстрировали более редкое развитие низкодифференцированного РМЖ в сравнении с генотипом 2G2G *MMP1* (rs1799750) (ОШ 0,095, 95 % ДИ 0,022–0,406; $p = 0,001$). Установлено также, что генотип GG *MMP7* (rs11568818) сильно ассоциирован (ОШ 6,562, 95 % ДИ 1,532–28,120; $p = 0,011$) с развитием низкодифференцированного РМЖ по сравнению с генотипом AA. Полиморфизм rs11225395 гена *MMP8* не показал статистически значимой связи с PR-негативным РМЖ ($p > 0,05$). Наличие аллеля C *MMP9* (rs3918242) достоверно связано со снижением вероятности HER2-позитивного РМЖ (ОШ 0,256, 95 % ДИ 0,157–0,419; $p = 0,000$). Другие молекулярные маркеры не продемонстрировали значимых взаимосвязей с РМЖ [30].

Отечественные авторы также рассматривали 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 6A6A промотора гена -1171 5A/6A *MMP3* (rs35068180), приводящий к снижению экспрессии *MMP3* (ОШ 0,4695 % ДИ 0,30–0,72; $p = 0,00047$), что является протективным фактором в отношении развития РМЖ. Генотип -1562CC *MMP9* (rs3918242) (ОШ 0,60, 95 % ДИ 0,37–0,97; $p = 0,0389$), уменьшает экспрессию синтезируемого фермента и лимфогенное метастазирование РМЖ. Для генотипа 5A/6A отмечено повышение его частоты среди больных РМЖ (ОШ 1,61, 95 % ДИ 1,03–2,50; $p = 0,0034$), при этом снижается степень злокачественности карцином. Остальные генетические маркеры не продемонстрировали значимых ассоциаций с РМЖ [31].

В работе Н.В. Павловой и соавт. установлено, что роль полиморфных локусов генов *MMPs* в формировании РМЖ различных молекулярно-биологических подтипов неодинакова. Протективное значение для развития РМЖ люминального А- и В-подтипов имеет полиморфизм с. 836 A>G *MMP9* (rs17576, для аллеля G: ОШ 0,67–0,71), подверженность трижды негативному подтипу РМЖ связана с полиморфным локусом с. 1331–163 G>A *MMP9* (rs3787268, для генотипа AA: ОШ 4,51), а с формированием HER²⁺ РМЖ ассоциированы 2 полиморфизма генов *MMP3* (с.133 T >C, rs679620, для аллеля T: ОШ 0,46–0,49) и *MMP8* (с.259 T >C, rs1940475, для аллеля T: ОШ

Данные литературы об ассоциациях полиморфизмов генов матричных металлопротеиназ с раком молочной железы (РМЖ)

Literature sources data of matrix metalloproteinase (MMP) genes associations with breast cancer (BC)

Chr.	SNP	Ген Gen	Количество публикаций в базах PubMed/PubMed Central Number of publications in PubMed/PubMed Central	Фенотип Phenotype	Ассоциация, уровень значимости (аллель / генотип / гаплотип) Association, level of significance (allele / genotype / haplotype)	Источник Source	
11	rs1940475	MMP-8	9/25	РМЖ BC	$p > 0,05$	[33]	
				Метастазы РМЖ BC metastasis	ОШ 0,60; $p = 0,03$ (Т) OR 0.60; $p = 0.03$ (T)	[34]	
				РМЖ BC	$p > 0,05$	[35]	
					$p > 0,05$	[20]	
					ОШ 1,23; $p = 0,048$ гаплотип AGTCA rs3740938, rs2012390, rs1940475, rs11225394, rs11225395 OR 1.23; $p = 0.048$ haplotype AGTCA rs3740938, rs2012390, rs1940475, rs11225394, rs11225395	[20]	
				РМЖ BC	$p > 0,05$	[36]	
				РМЖ BC	$p > 0,05$	[37]	
					Метастазы РМЖ BC metastasis	ОШ > 1 ; $p < 0,001$ (2G) OR > 1 ; $p < 0.001$ (2G)	[11]
					ОШ 2,14; $p < 0,05$ (2G/2G) OR 2.14; $p < 0.05$ (2G/2G) ОШ 1,68; $p < 0,05$ (2G) OR 1.68; $p < 0.05$ (2G)	[11]	
	Степень злокачественности РМЖ BC malignance	ОШ 2,58; $p < 0,05$ (2G) OR 2.58; $p < 0.05$ (2G)	[11]				
	РМЖ с поражением ЛУ Lymph node-positive BC	ОШ 3,9; $p < 0,05$ (2G/2G) (смешанные этносы) OR 3.9; $p < 0.05$ (2G/2G) (mixed ethnicities); ОШ 2,6; $p < 0,05$ (2G/2G) (европеоиды) OR 2.6; $p < 0.05$ (2G/2G) (Caucasian)	[38]				
	Сниженная выживаемость среди женщин с РМЖ Reduced survival among BC women	ОР 3,1; $p < 0,05$ (2G/2G) HR 3.1; $p < 0.05$ (2G/2G)	[38]				
	РМЖ BC	$p > 0,05$	[26]				
	Метастазы РМЖ BC metastasis	$p > 0,05$	[39]				
		$p > 0,05$	[40]				
		ОШ 2,18; $p < 0,05$ (2G/2G) OR 2.18; $p < 0.05$ (2G/2G) ОШ 1,59; $p < 0,05$ (2G/2G + 1G/2G) OR 1.59; $p < 0.05$ (2G/2G + 1G/2G)	[27]				
		РМЖ BC	$p > 0,05$	[41]			
	rs1799750	MMP-1	92/156				

Продолжение таблицы
Continuation of table

Chr.	SNP	Ген Gen	Количество публикаций в базах PubMed/ PubMed Central Number of publications in PubMed/PubMed Central	Фенотип Phenotype	Ассоциация, уровень значимости (аллель / генотип / гаплотип) Association, level of significance (allele / genotype / haplotype)	Источ- ник Source
11	rs1799750	MMP-1	92/156	РМЖ BC	$p > 0,05$	[40]
					ОШ > 1 ; $p < 0,05$ (2G) OR > 1 ; $p < 0.05$ (2G)	[42]
					$p > 0,05$	[43]
					$p > 0,05$	[21]
					ОШ 4,86; $p = 0,0001$ (2G2G vs 1G1G) OR 4.86; $p = 0.0001$ (2G2G vs 1G1G)	[44]
					ОШ < 1 ; $p < 0,05$ (1G/2G) OR < 1 ; $p < 0.05$ (1G/2G)	[22]
11	rs679620	MMP-3	41/100	РМЖ BC	$p > 0,05$	[26]
				РМЖ (метастазы в ЛУ или отдаленные метастазы) BC (lymph node or distant metastasis)	ОШ < 1 ; $p = 0,049$ (AG) OR < 1 ; $p = 0.049$ (AG)	[32]
16	rs243865	MMP-2	92/109	РМЖ BC	ОШ 0,46; $p < 0,05$ (CT + TT vs CC) OR 0.46; $p < 0.05$ (CT + TT vs CC)	[40]
				Низкая выжива- емость среди пациентов с ER-отрицательным статусом при РМЖ Poor survival among patients with ER negative of BC	$p < 0,001$ (TT vs CC + CT)	[45]
				РМЖ BC	$p > 0,05$	[46]
				Прогестероновый рецепторный статус при РМЖ BC progesterone receptor status	ОШ 2,34; $p < 0,05$ (комбинация TT rs243865 и CC rs3918242) OR 2.34; $p < 0.05$ combination TT rs243865 and CC rs3918242)	[46]
				РМЖ BC	$p > 0,05$	[47]
				РМЖ BC	ОШ 2,15; $p = 0,01$ (CC) OR 2.15; $p = 0.01$ (CC)	[48]
				РМЖ у женщин моложе 50 лет BC among women younger than 50 years of age	ОШ 2,66; $p < 0,05$ (CC) OR 2.66; $p < 0.05$ (CC)	[48]
РМЖ BC	$p > 0,05$	[26]				

Продолжение таблицы
Continuation of table

Chr.	SNP	Ген Gen	Количество публикаций в базах PubMed/ PubMed Central Number of publications in PubMed/PubMed Central	Фенотип Phenotype	Ассоциация, уровень значимости (аллель / генотип / гаплотип) Association, level of significance (allele / genotype / haplotype)	Источ- ник Source
16	rs243865	MMP-2	92/109	РМЖ BC	$p > 0,05$	[39]
					ОШ 1,27; $p = 0,001$ (CC) OR 1.27; $p = 0.001$ (CC)	[40]
				Метастазы РМЖ / BC metastasis	$p > 0,05$	[27]
				РМЖ BC	ОШ 2,02; $p = 0,02$ (CC) OR 2.02; $p = 0.02$ (CC)	[49]
					$p > 0,05$	[50]
					$p > 0,05$	[12]
					$p > 0,05$	[51]
					$p > 0,05$	[31]
				РМЖ (суммарно европейки и азиатки) BC (summary, European and Asian)	$p > 0,05$	[52]
				РМЖ (латиноамериканки) BC (Latin-Americans)	ОШ 0,61; $p = 0,02$ (TT + TC vs CC) OR 0.61; $p = 0.02$ (TT + TC vs CC)	[52]
				РМЖ BC	ОШ 0,49; $p < 0,05$ (TT + TC vs CC) OR 0.49; $p < 0.05$ (TT + TC vs CC)	[18]
					$p > 0,05$	[53]
					ОШ 0,001; $p < 0,05$ OR 0.001; $p < 0.05$	[29]
				Гистологический тип (протоковый/ дольковый/ смешанный) РМЖ Histological type (ductal/lobular/mixed) of BC	$p = 0,002$	[29]
				РМЖ BC	ОШ 0,39–0,49; $p < 0,0025$ (гаплотипы GCTT и GTTC rs243866, rs243865, rs243864, rs2285053) OR 0.39–0.49; $p < 0.0025$ (haplotypes GCTT and GTTC rs243866, rs243865, rs243864, rs2285053)	[29]
$p > 0,05$	[54]					
$p > 0,05$	[21]					

Продолжение таблицы
Continuation of table

Chr.	SNP	Ген Gen	Количество публикаций в базах PubMed/ PubMed Central Number of publications in PubMed/PubMed Central	Фенотип Phenotype	Ассоциация, уровень значимости (аллель / генотип / гаплотип) Association, level of significance (allele / genotype / haplotype)	Источ- ник Source
20	rs3918242	MMP-9	139/194	Благоприятный прогноз (непротоковый гистологический тип, положительный ER-статус и отсутствие мутации TP53) среди пациенток с РМЖ Good prognosis (non-ductal type histology, positive ER status and the absence of TP53 mutation) among BC patients	$p < 0,05$ (Т)	[45]
				Метастазы РМЖ BC metastasis	$p > 0,05$	[11]
				Степень злокачественности РМЖ BC malignance	ОШ 2,61; $p < 0,05$ (Т) OR 2.61; $p < 0.05$ (Т)	[11]
				РМЖ BC	$p > 0,05$	[47]
					$p > 0,05$	[46]
				Прогестероновый рецепторный статус при РМЖ BC progesterone receptor status	ОШ 2,34; $p < 0,05$ (комбинация ТТ rs243865 и СС rs3918242) OR 2.34; $p < 0.05$ (combination TT rs243865 and CC rs3918242)	[46]
				РМЖ с поражением ЛУ Lymph node-positive BC	ОШ 3,6; $p < 0,05$ (ТТ) (смешанные этносы) OR 3.6; $p < 0.05$ (TT) (mixed ethnicities) ОШ 9,1; $p < 0,05$ (ТТ) (европеоиды) OR 9.1; $p < 0.05$ (TT) (caucasian)	[38]
				РМЖ BC	ОШ 3,27; $p = 0,004$ (Т) OR 3.27; $p = 0.004$ (Т)	[55]
					$p > 0,05$	[39]
					$p > 0,05$	[26]
					$p > 0,05$	[40]
				Метастазы РМЖ BC metastasis	$p > 0,05$	[27]
				РМЖ BC	ОШ > 1; $p < 0,001$ (Т) OR > 1; $p < 0.001$ (Т)	[56]
					ОШ 0,22; $p = 0,007$ (ТТ) OR 0.22; $p = 0.007$ (ТТ)	[31]
РМЖ с поражением ЛУ Lymph node-positive BC	ОШ 0,60; $p = 0,45$ (СС) OR 0.60; $p = 0.45$ (CC)	[31]				

Продолжение таблицы
Continuation of table

Chr.	SNP	Ген Gen	Количество публикаций в базах PubMed/ PubMed Central Number of publications in PubMed/PubMed Central	Фенотип Phenotype	Ассоциация, уровень значимости (аллель / генотип / гаплотип) Association, level of significance (allele / genotype / haplotype)	Источ- ник Source	
20	rs3918242	MMP-9	139/194	PMЖ BC	ОШ 1,55; $p = 0,009$ (ТТ vs СТ + СС) OR 1.55; $p = 0.009$ (ТТ vs СТ + СС)	[13]	
					ОШ 1,87; $p = 0,035$ (Т) OR 1.87; $p = 0.035$ (Т)	[57]	
					ОШ 1,8; $p < 0,05$ (Т) OR 1.8; $p < 0.05$ (Т)	[58]	
					ОШ >1; $p < 0,05$ (Т) OR >1; $p < 0.05$ (Т)	[42]	
					ОШ 4,82; $p < 0,001$ (Т) OR 4.82; $p < 0.001$ (Т)	[53]	
					$p > 0,05$	[59]	
					$p > 0,05$	[58]	
					ОШ 1,34; $p = 0,028$ (Т) OR 1.34; $p = 0.028$ (Т)	[14]	
	rs3918249	MMP-9	16/25	PMЖ BC	$p > 0,05$	[26]	
					$p > 0,05$	[12]	
				Отрицательный ER/PR статус PMЖ ER ⁻ /PR status of BC	ОШ 1,18; $p = 0,048$ и ОШ 0,73; $p = 0,016$ (гаплотип АТ и GC rs3918261 / -rs3918249 соответственно) OR 1.18; $p = 0,048$ and OR 0.73; $p = 0,016$ (haplotype AT and GC rs3918261 / -rs3918249 respectively)	[12]	
					Положительный ER/PR статус PMЖ ER ⁺ /PR status of BC	ОШ 0,71; $p = 0,044$ и ОШ 5,02; $p = 0,02$ (гаплотип GC и GT rs3918261 / -rs3918249 соответственно) OR 0.71; $p = 0.044$ and OR 5.02; $p = 0.02$ (haplotype GC and GT rs3918261 / -rs3918249 respectively)	[12]
						$p > 0,05$	[20]
				PMЖ BC	ОШ 1,37; $p = 0,019$ (гаплотип CCG rs3918249/-rs3918254/ -rs3787268) OR 1.37; $p = 0.019$ (haplotype CCG rs3918249/-rs3918254/ -rs3787268)	[20]	
					$p > 0,05$	[26]	
rs17576	MMP-9	94/127	PMЖ BC	$p > 0,05$	[28]		
			Выживаемость при PMЖ BC survival	$p > 0,05$	[28]		
			PMЖ BC	ОШ 4,73; $p = 0,006$ (GG) OR 4.73; $p = 0.006$ (GG)	[60]		

Продолжение таблицы
Continuation of table

Chr.	SNP	Ген Gen	Количество публикаций в базах PubMed/ PubMed Central Number of publications in PubMed/PubMed Central	Фенотип Phenotype	Ассоциация, уровень значимости (аллель / генотип / гаплотип) Association, level of significance (allele / genotype / haplotype)	Источ- ник Source
20	rs17576	MMP-9	94/127	РМЖ BC	$p > 0,05$	[13]
					ОШ 13,13; $p < 0,003$ (GG) OR 13.13; $p < 0.003$ (GG)	[19]
				РМЖ у женщин в постменопаузе BC in postmenopausal women	$p > 0,05$	[19]
					ОШ > 1; $p < 0,006$ (GG) OR > 1; $p < 0.006$ (GG)	[19]
				РМЖ BC	$p > 0,05$	[14]
	rs3787268	MMP-9	20/33	РМЖ BC	$p > 0,05$	[26]
				Низкая безрецидив- ная выживаемость у больных РМЖ Poor disease-free survival of BC patients	$p = 0,045$ (AA + GA)	[28]
				Низкая отдаленная безрецидивная вы- живаемость у боль- ных РМЖ Poor distance disease-free survival of BC patients	$p = 0,028$ (AA + GA)	[28]
				РМЖ BC	$p > 0,05$	[12]
				РМЖ (среди женщин с 71–100 % амери- канским происхож- дением) BC (among women with the 71–100 % Native American Ancestry)	ОШ 1,52; $p = 0,037$ (AA + GA vs GG) OR 1.52; $p = 0.037$ (AA + GA vs GG)	[12]
					$p > 0,05$	[13]
					ОШ 0,82, $p = 0,025$ (A) OR 0.82, $p = 0.025$ (A)	[20]
	РМЖ BC	ОШ 1,37; $p = 0,019$ (гаплотип CCG rs3918249, rs3918254, rs3787268) OR 1.37; $p = 0.019$ (haplotype CCG rs3918249, rs3918254, rs3787268)	[20]			
		$p > 0,05$	[14]			
	rs2250889	MMP-9	22/38	РМЖ BC	$p > 0,05$	[26]
Выживаемость при РМЖ BC survival				$p > 0,05$	[28]	

Окончание таблицы
End of table

Chr.	SNP	Ген Gen	Количество публикаций в базах PubMed/ PubMed Central Number of publications in PubMed/PubMed Central	Фенотип Phenotype	Ассоциация, уровень значимости (аллель / генотип / гаплотип) Association, level of significance (allele / genotype / haplotype)	Источ- ник Source
20	rs2250889	MMP-9	22/38	РМЖ BC	ОШ 10,84; $p = 0,007$ (GG) OR 10.84; $p = 0.007$ (GG)	[60]
					$p > 0,05$	[13]
					ОШ 2,53; $p = 0,012$ (GG + GC vs CC) OR 2.53; $p = 0.012$ (GG + GC vs CC)	[14]
	rs17577	MMP-9	28/30	Низкая безрецидивная выживаемость среди пациенток с отрицательным ER/HER2-статусом Poor disease-free survival among ER ⁻ /epidermal growth receptor 2 (HER-2) BC patients	ОР 2,59; $p < 0,05$ (комбинация AA + GA rs3787268 и GG rs17577) HR 2.59; $p < 0.05$ (combination AA + GA rs3787268 and GG rs17577)	[28]
			Низкая отдаленная безрецидивная выживаемость среди пациенток с отрицательным ER/HER2-статусом Poor distance disease-free survival among ER ⁻ /epidermal growth receptor 2 (HER-2) BC patients	ОР 3,25; $p < 0,05$ (комбинация AA + GA rs3787268 и GG rs17577) HR 3.25; $p < 0.05$ (combination AA + GA rs3787268 and GG rs17577)	[28]	

Примечание. ER – рецептор эстрогена, ЛУ – лимфатический узел, ОШ – отношение шансов, ОР – отношение рисков.
Note. ER – estrogen receptor, OR – odds ratio, HR – hazard ratio.

0,37–0,48). Согласно данным *in silico*, указанные полиморфные локусы проявляют выраженные функциональные эффекты в органах и тканях, являющихся патогенетически значимыми для заболевания, и в том числе в органе-мишени – молочной железе [32].

Таким образом, рассматривая биологическое значение генов *MMPs*, очевидно их влияние на клиническое течение РМЖ. Ряд полиморфных маркеров детерминирует процессы метастазирования: например, локус rs1799750 гена *MMP1* увеличивает метастатический потенциал, тогда как локусы rs3918242 гена *MMP9*, rs35068180 гена *MMP3*, rs243866 и rs2285053 гена *MMP2* являются протективными факторами в отношении метастазирования. В отношении степени злокачественности при РМЖ показано «рисковое» влияние локусов rs1799750 гена *MMP1* и rs11568818 гена *MMP7*, а также локуса rs3918242 гена *MMP9*. Локусы rs3787268 и rs17577 гена *MMP9* существенно ухудшают показатели выживаемости при РМЖ. Между тем определенные полиморфизмы

MMPs ассоциированы с молекулярным фенотипом опухоли. Например, локусы rs2285053 гена *MMP2* и rs3918242 гена *MMP9* уменьшают вероятность развития трижды негативного подтипа РМЖ и HER2-позитивных карцином соответственно; локус rs17576 гена *MMP9* снижает вероятность формирования РМЖ люминального А- и В-подтипов, а локус rs3787268 гена *MMP9* увеличивает риск формирования трижды негативного подтипа РМЖ. При этом полиморфные маркеры гена *MMP3* по локусу rs679620, а также гена *MMP8* по локусу rs1940475 формируют подверженность к формированию HER2-позитивного молекулярного подтипа.

Заключение

Таким образом, в базах данных PubMed/PubMed Central обнаружено несколько десятков исследований зарубежных и отечественных авторов по изучению ассоциаций полиморфизмов генов *MMPs* с формированием и течением РМЖ (см. таблицу).

При этом следует отметить, что, несмотря на убедительную патогенетическую связь *MMPs* с РМЖ, результаты ассоциативных исследований по вопросу вовлеченности функционально значимого полиморфизма генов *MMPs* в формирование заболевания, имеющиеся в настоящее время, неоднозначны и противоречивы [11–14]. Например, аллельный вариант А rs3787268 *MMP9* продемонстрировал рисковое значение для РМЖ в одной работе [12] и отсутствие ассоциаций с заболеванием в других исследованиях [13, 14]. По локусу rs1799750 гена *MMP1* ассоциация с РМЖ выявлена в 5 работах, но в 10 исследованиях такой ассоциации не обнаружено [11, 12–14]. Противоречивые данные по ассоциации с РМЖ имеются в литературе для локуса -1562 С>Т *MMP9* (rs3918242): в одних работах полиморфный вариант Т был фактором риска развития РМЖ [13, 14], по результатам других исследований этот локус не был ассоциирован с изучаемым ЗНО [26, 27, 33–36], а в одной из работ этот локус продемонстрировал снижение риска лимфогенного метастазирования при наличии генотипа СС [31],

тогда как в другой указывается только на роль генотипа ТТ в повышении общего риска РМЖ [13]. Вместе с тем работа А. Vartnykaitė и соавт. связывает аллель С локуса rs3918242 со снижением вероятности HER2-положительных карцином молочной железы [30].

Следовательно, рассматривая полигенные механизмы РМЖ, можно отметить важную роль *MMPs* в регуляции универсальных путей канцерогенеза. Изменение экспрессии генов *MMPs* является значимым фактором развития РМЖ, обуславливая индивидуальные различия в течении и исходах заболевания. Ряд исследований, где последовательно продемонстрированы значимые взаимосвязи одноименных локусов *MMPs*, позволяют рекомендовать эти генетические маркеры в качестве прогностически значимых. Однако низкая воспроизводимость результатов имеющихся работ, а также этнотерриториальные различия изучаемых популяций диктуют необходимость продолжения исследований по этой теме, тем самым дополняя представление о роли генетических факторов в формировании и клиническом течении РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gradishar W.J., Anderson B.O., Blair S.L. et al. National Comprehensive Cancer Network Breast Cancer Panel. Breast cancer version 3.2014. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12(4): 542–90. DOI: 10.6004/jnccn.2014.0058
2. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer* 2021;149:778–789. DOI: 10.1002/ijc.33588
3. 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
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. *Nauchie rezultaty biomedicinskih 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. М., 2021: 171 с.
Healthcare in Russia. 2021: Stat. sb. / Rosstat. Moscow, 2021. 171 p. (In Russ.).
6. Злокачественные новообразования в России в 2022 г. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой, И.В. Лисичниковой. М., 2023: 275 с.
Malignant neoplasms in Russia in 2022. Ed.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskii, A.O. Shahzadova, I.V. Lisichkina. Moscow, 2023. 275 p. (In Russ.).
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. 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
9. 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
10. Dofara S.G., Chan S.L., Diorio C. Gene polymorphisms and circulating levels of MMP-2 and MMP-9: A review of their role in breast cancer risk. *Anticancer Res* 2020;40(7):3619–31. DOI: 10.21873/anticancer.14351
11. Przybyłowska K., Kluczna A., Zdrozny M. et al. Polymorphisms of the promoter regions of matrix metalloproteinases genes MMP-1 and MMP-9 in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;95(1):65–72. DOI: 10.1007/s10549-005-9042-6
12. Slattery M.L., John E., Torres-Mejia G. et al. Matrix metalloproteinase genes are associated with breast cancer risk and survival: The breast cancer health disparities study. *PLoS One* 2013;8(5):e63165. DOI: 10.1371/journal.pone.0063165
13. 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
14. Xu T., Zhang S., Qiu D. et al. Association between matrix metalloproteinase 9 polymorphisms and breast cancer risk: An updated meta-analysis and trial sequential analysis. *Gene* 2020;759:144972. DOI: 10.1016/j.gene.2020.144972
15. Radisky E.S., Radisky D.C. Matrix metalloproteinases as breast cancer drivers and therapeutic targets. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2015;20(7):1144–63. DOI: 10.2741/4364
16. Eiro N., Gonzalez L.O., Fraile M. et al. Breast cancer tumor stroma: Cellular components, phenotypic heterogeneity, intercellular communication, prognostic implications

- and therapeutic opportunities. *Cancers* 2019;11(5):664. DOI: 10.3390/cancers11050664
17. Baker E.A., Stephenson T.J., Reed M.W.R., Brown N.J. Expression of proteinases and inhibitors in human breast cancer progression and survival. *Mol Pathol* 2002;55(5):300–4. DOI: 10.1136/mp.55.5.300
 18. Ben Néjima D., Ben Zarkouna Y., Gammoudi A. et al. H. Prognostic impact of polymorphism of matrix metalloproteinase-2 and metalloproteinase tissue inhibitor-2 promoters in breast cancer in Tunisia: Case-control study. *Tumor Biol* 2015;36(5): 3815–22. DOI: 10.1007/s13277-014-3023-5
 19. Oliveira V.A., Chagas D.C., Amorim J.R. et al. Association between matrix metalloproteinase-9 gene polymorphism and breast cancer in Brazilian women. *Clinics* 2020;75:e1762. DOI: 10.6061/clinics/2020/e1762
 20. Wang K., Zhou Y., Li G. et al. MMP8 and MMP9 gene polymorphisms were associated with breast cancer risk in a Chinese Han population. *Sci Rep* 2018 ;8(1):13422. DOI: 10.1038/s41598-018-31664-3
 21. Białkowska K., Marciniak W., Muszyńska M. et al. Polymorphisms in MMP-1, MMP-2, MMP-7, MMP-13 and MT2A do not contribute to breast, lung and colon cancer risk in polish population. *Hered Cancer Clin Pract* 2020;18:16. DOI: 10.1186/s13053-020-00147-w
 22. Sui J., Huang J., Zhang Y. The MMP-1 gene rs1799750 polymorphism is associated with breast cancer risk. *Genet Test Mol Biomarkers* 2021;25(7):496–503. DOI: 10.1089/gtmb.2021.0016
 23. 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
 24. 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
 25. Павлова Н.В., Орлова В.С., Балтущая 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. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-2-0-4
 26. 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. *Nauchie rezultaty biomedicinskih issledovaniy = Research Results in Biomedicine* 2022;8(2):180–97. (In Russ.). DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-2-0-4
 27. Beeghly-Fadiel A., Cai Q., Lu W. et al. No association between matrix metalloproteinase-1 or matrix metalloproteinase-3 polymorphisms and breast cancer susceptibility: A report from the Shanghai Breast Cancer Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(4):1324–7. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0046
 28. Liu D., Guo H., Li Y. et al. Association between polymorphisms in the promoter regions of matrix metalloproteinases (MMPs) and risk of cancer metastasis: A meta-analysis. *PLoS One* 2012;7(2): e31251. DOI: 10.1371/journal.pone.0031251
 29. Fu F., Wang C., Chen L.M. et al. The influence of functional polymorphisms in matrix metalloproteinase 9 on survival of breast cancer patients in a Chinese population. *DNA and Cell Biology* 2013;32(5):274–82. DOI: 10.1089/dna.2012.1928
 30. Habel A.F., Ghali R.M., Bouaziz H. et al. Common matrix metalloproteinase-2 gene variants and altered susceptibility to breast cancer and associated features in Tunisian women. *Tumour Biol* 2019;41(4):1010428319845749. DOI: 10.1177/1010428319845749
 31. Bartnykaitė A., Savukaitė 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
 32. 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):630–35. Shevchenko A.V., Konenkov V.I., Garbukov E.Iu., Stakheeva M.N. The association of polymorphism in the promoter regions of metalloproteinase genes (MMP2, MMP3, MMP9) with variants of the clinical course of breast cancer in Russian women. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2014;60(5):630–35. (In Russ.).
 33. Павлова Н.В., Пономаренко И.В., Чурносов М.И. Особенности ассоциаций полиморфных локусов генов матричных металлопротеиназ с различными молекулярно-биологическими подтипами рака молочной железы. *Гинекология* 2022;24(5):393–8. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201808
 34. Pavlova N.V., Ponomarenko I.V., Churnosov M.I. Features of associations of polymorphic loci of matrix metalloproteinase genes with various molecular biological subtypes of breast cancer. *Ginekologiya = Gynecology* 2022;24(5):393–8. (In Russ.). DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201808
 35. Pharoah P.D., Tyrer J., Dunning A.M. et al. Association between common variation in 120 candidate genes and breast cancer risk. *PLoS Genetics* 2007;3(3):e42. DOI: 10.1371/journal.pgen.0030042
 36. Decock J., Long J.R., Laxton R.C. et al. Association of matrix metalloproteinase-8 gene variation with breast cancer prognosis. *Cancer Research* 2007;67(21):10214–21. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1683
 37. Mavaddat N., Dunning A.M., Ponder B.A. et al. Common genetic variation in candidate genes and susceptibility to subtypes of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(1):255–9. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0704
 38. Biondi M.L., Turri O., Leviti S. et al. MMP1 and MMP3 polymorphisms in promoter regions and cancer. *Clin Chem* 2000;46:2023–4. PMID: 11106348
 39. Ghilardi G., Biondi M.L., Erario M. et al. Colorectal carcinoma susceptibility and metastases are associated with matrix metalloproteinase-7 promoter polymorphisms. *Clin Chem* 2003;49(11):1940–2. DOI: 10.1373/clinchem.2003.018911
 40. Hughes S., Agbaje O., Bowen R.L. et al. Matrix metalloproteinase single-nucleotide polymorphisms and haplotypes predict breast cancer progression. *Clin Cancer Res* 2007;13(22 Pt. 1):6673–80. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0884
 41. McColgan P., Sharma P. Polymorphisms of matrix metalloproteinases 1, 2, 3 and 9 and susceptibility to lung, breast and colorectal cancer in over 30,000 subjects. *Int J Cancer* 2009;125(6):1473–8. DOI: 10.1002/ijc.24441
 42. Zhou P., Du L.F., Lu G.Q. et al. Current evidence on the relationship between four polymorphisms in the matrix metalloproteinases (MMP) gene and breast cancer risk: A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2011;127(3):813–8. DOI: 10.1007/s10549-010-1294-0
 43. Su C.H., Lane H.Y., Hsiao C.L. et al. Matrix metalloproteinase-1 genetic polymorphism in breast cancer in Taiwanese. *Anticancer Res* 2016;36(7):3341–5. PMID: 27354592
 44. Padala C., Tupurani M.A., Puranam K. et al. Synergistic effect of collagenase-1 (MMP1), stromelysin-1 (MMP3) and gelatinase-B (MMP9) gene polymorphisms in breast cancer. *PLoS One* 2017;12(9):e0184448. DOI: 10.1371/journal.pone.0184448
 45. Hsiao C.L., Liu L.C., Shih T.C. et al. The association of matrix metalloproteinase-1 promoter polymorphisms with breast cancer. *In Vivo* 2018; 32:487–91. DOI: 10.21873/in vivo.11265
 46. Balkhi S., Mashayekhi F., Salehzadeh A., Saedi H.S. Matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-3 gene variations affect MMP-1 and -3 serum concentration and associates with breast

- cancer. *Mol Biol Rep* 2020;47(12):9637–44. DOI: 10.1007/s11033-020-05962-x
45. Grieu F., Li W.Q., Iacopetta B.J. Genetic polymorphisms in the MMP-2 and MMP-9 genes and breast cancer phenotype. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88(3):197–204. DOI: 10.1007/s10549-004-0595-6
 46. Lei H., Hemminki K., Altieri A. et al. Promoter polymorphisms in matrix metalloproteinases and their inhibitors: few associations with breast cancer susceptibility and progression. *Breast Cancer Res Treat* 2007;103(1):61–9. DOI: 10.1007/s10549-006-9345-2
 47. Roehe A.V., Frazzon A.P.G., Agnes G. et al. Detection of polymorphisms in the promoters of matrix metalloproteinases 2 and 9 genes in breast cancer in South Brazil: preliminary results. *Breast Cancer Res Treat* 2007;102(1):123–4. DOI: 10.1007/s10549-006-9273-1
 48. Delgado-Enciso I., Cepeda-Lopez F.R., Monroy-Guizar E.A. et al. Matrix metalloproteinase-2 promoter polymorphism is associated with breast cancer in a Mexican population. *Gynecol Obstet Investig* 2007;65(1):68–72. DOI: 10.1159/000108282
 49. Saeed H.M., Alanazi M.S., Alshahrani O. et al. Matrix metalloproteinase-2 C(-1306)T promoter polymorphism and breast cancer risk in the Saudi population. *Acta Biochim Pol* 2013;60(3):405–9. PMID: 24051440
 50. Zagouri F., Sergentanis T.N., Gazouli, M. et al. MMP-2 -1306C>T polymorphism in breast cancer: A case-control study in a South European population. *Mol Biol Rep* 2013;40(8): 5035–40. DOI: 10.1007/s11033-013-2604-5
 51. Ledwoń J., Hennig E.E., Maryan N. et al. Common low-penetrance risk variants associated with breast cancer in Polish women. *BMC Cancer* 2013;13:510. DOI: 10.1186/1471-2407-13-510
 52. Yang L., Li N., Wang, S. et al. Lack of association between the matrix metalloproteinase-2 -1306C>T polymorphism and breast cancer susceptibility: A meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(12):4823–7. DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.12.4823
 53. Manshadi Z.D., Hamid M., Kosari F. et al. The Relationship between matrix metalloproteinase gene polymorphisms and tumor type, tumor size, and metastasis in women with breast cancer in Central Iran. *Middle East J Cancer* 2018; 9(2):123–31.
 54. Ou Y.X., Bi R. Meta-analysis on the relationship between the SNP of MMP-2-1306 C>T and susceptibility to breast cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24(3):1264–70. DOI: 10.26355/eurev_202002_20181
 55. Sadeghi M., Motovali Bashi M., Hojati Z. MMP-9 promoter polymorphism associated with tumor progression of breast cancer in Iranian population. *Int J Integr Biology* 2009;6:33–7.
 56. Chiranjeevi P., Spurthi K.M., Rani N.S. et al. Gelatinase B (-1562C/T) polymorphism in tumor progression and invasion of breast cancer. *Tumor Biol* 2013;35(2):1351–6. DOI: 10.1007/s13277-013-1181-5
 57. Rahimi Z., Yari K., Rahimi Z. Matrix metalloproteinase-9 -1562 T allele and its combination with MMP-2 -735 C allele are risk factors for breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:1175–9. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.3.1175
 58. AbdRaboh N.R., Bayoumi F.A. Gene polymorphism of matrix metalloproteinases 3 and 9 in breast cancer. *Gene Rep* 2016;5:151–6. DOI: 10.1016/j.genrep.2016.10.007
 59. Felizi R.T., Veiga M.G., Filho I.C. et al. Association between matrix metalloproteinase 9 polymorphism and breast cancer risk. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2018;40:620–4. DOI: 10.1055/s-0038-1673366
 60. Chahil J.K., Munretnam K., Samsudin N. et al. Genetic polymorphisms associated with breast cancer in Malaysian cohort. *Indian J Clin Biochem* 2015;30(2):134–9. DOI: 10.1007/s12291-013-0414-0

Вклад авторов

Н.В. Павлова: обзор публикаций по теме статьи, анализ и выводы, редактирование статьи;
 С.С. Дёмин: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, редактирование статьи;
 М.И. Чурносков: обзор публикаций по теме статьи, анализ результатов, редактирование статьи;
 И.В. Пономаренко: обзор публикаций по теме статьи, анализ изученных данных, редактирование статьи.

Author's contributions

N.V. Pavlova: literature review on the article's topic, analysis, and conclusions, editing of the article;
 S.S. Dyomin: manuscript writing, literature review on the article's topic, editing of the article;
 M.I. Churnosov: literature review on the article's topic, analysis of results, editing of the article;
 I.V. Ponomarenko: literature review on the article's topic, analysis of reviewed data, editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.В. Павлова / N.V. Pavlova: <https://orcid.org/0000-0002-7754-5231>
 С.С. Дёмин / S.S. Dyomin: <https://orcid.org/0000-0002-9956-4775>
 М.И. Чурносков / 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 no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 31.08.2023. Принята в печать: 05.03.2024.

Article submitted: 31.08.2023. Accepted for publication: 05.03.2024.