

DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-3-15-23



# Современное представление о факторах риска и механизмах развития рака молочной железы

Н.В. Павлова<sup>1,2</sup>, С.С. Демин<sup>1,2</sup>, М.И. Чурносов<sup>2</sup>, И.В. Пономаренко<sup>2</sup>

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

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

**Контакты:** Сергей Сергеевич Демин [doctor.dyomin@gmail.com](mailto:doctor.dyomin@gmail.com)

В данном обзоре литературы изложены современные данные об этиопатогенезе и факторах риска рака молочной железы (РМЖ). Поиск источников осуществлялся в системах PubMed, Medline, Cochrane Library, eLIBRARY, NHGRI-EBI Catalog of GWAS. В анализ включены публикации с января 2000 г. по декабрь 2022 г. Взаимодействие определенных факторов риска, эндокринных стимулов и генетических нарушений обуславливает активацию/инактивацию разнообразных сигнальных путей, которые прямо или косвенно влияют на канцерогенез. По современным генетическим оценкам вклад наследственного компонента в формирование РМЖ достигает 40 %. При взаимодействии разнообразных факторов риска происходит формирование нескольких молекулярных подтипов карцином молочной железы, отличающихся по рецепторному статусу, клиническому течению и терапевтическим подходам. Детали взаимодействия этиопатогенетических факторов РМЖ неясны и часто имеют разнонаправленный характер. Матриксные металлопротеиназы (ММПs) регулируют механизмы пролиферации и апоптоза, инвазии и метастазирования, формирования микроокружения опухоли, неоангиогенеза, а также межгенных сигнальных взаимодействий, являясь важным звеном патогенеза РМЖ.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, факторы риска, биологические механизмы, матриксные металлопротеиназы, молекулярные подтипы рака молочной железы

**Для цитирования:** Павлова Н.В., Демин С.С., Чурносов М.И., Пономаренко И.В. Современное представление о факторах риска и механизмах развития рака молочной железы. Успехи молекулярной онкологии 2023;10(3):15–23. DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-3-15-23

## Modern understanding of risk factors and mechanisms of breast cancer development

N.P. Pavlova<sup>1,2</sup>, S.S. Dyomin<sup>1,2</sup>, M.I. Churnosov<sup>2</sup>, I.V. Ponomarenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Belgorod Regional Oncological Dispensary; 1 Kuibyshev St., Belgorod 308010, Russia;

<sup>2</sup>Belgorod State National Research University; 85 Pobedy St., Belgorod 308015, Russia

**Contacts:** Sergey Sergeevich Dyomin [doctor.dyomin@gmail.com](mailto:doctor.dyomin@gmail.com)

The article presents current data on the etiopathogenesis and risk factors of breast cancer (BC). The search for the sources was carried out in the PubMed, Medline, Cochrane Library, eLIBRARY, NHGRI-EBI Catalog of GWAS systems, publications from January 2000 to December 2022 were included. The interaction of definite risk factors, endocrine stimuli and genetic disorders causes activation/inactivation of various signaling pathways that directly or indirectly affect carcinogenesis. According to modern genetic evaluations, the contribution of the hereditary component to the formation of BC reaches 40 %. Interactions between various risk factors form several molecular subtypes of breast carcinomas, differing in receptor status and clinical course, as well as therapeutic approaches. The details of the interaction of etiopathogenetic factors of BC are not clear, and often have a multidirectional character. Matrix metalloproteinases (MMPs) regulate the mechanisms of proliferation and apoptosis, invasion and metastasis, formation of the tumor microenvironment, neoangiogenesis, as well as intergenic signaling interactions, being an important link in the pathogenesis of BC.

**Keywords:** breast cancer, risk factors, biological mechanisms, matrix metalloproteinases, molecular subtypes of breast cancer

**For citation:** Pavlova N.P., Dyomin S.S., Churnosov M.I., Ponomarenko I.V. Modern understanding of risk factors and mechanisms of breast cancer development. Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology 2023;10(3):15–23. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-3-15-23

## ВВЕДЕНИЕ

Настоящий обзор литературы посвящен раку молочной железы (РМЖ). Поиск интересующих источников осуществлялся в системах PubMed, Medline, Cochrane Library, eLIBRARY, NHGRI-EBI Catalog of GWAS. В анализ включены публикации с января 2000 г. по декабрь 2022 г. Поисковые запросы включали в себя данные о роли различных факторов риска в патогенезе РМЖ, разнообразных молекулярно-генетических маркеров в формировании опухолей женской репродуктивной системы, а также о распространенности и особенностях клинического течения данного заболевания в различных популяциях.

Рак молочной железы – злокачественная опухоль, исходящая из эпителия ткани молочной железы. В течение одного года в мире РМЖ заболевают более 2 млн женщин, и данный показатель неуклонно возрастает [1]. В Российской Федерации отмечается тенденция, соответствующая общемировой: за период 2008–2018 гг. стандартизованный показатель заболеваемости РМЖ увеличился с 42,83 до 51,63 на 100 тыс. населения при среднегодовом темпе прироста в 1,97 % [2]. Пики заболеваемости РМЖ в России приходятся на возрастные категории 70–74 года (147,85 на 100 тыс. человек), 65–69 лет (145,35 на 100 тыс. человек) и 75–79 лет (135,76 на 100 тыс. человек) [2]. Велика доля этой патологии и в структуре смертности женского населения нашей страны, особенно в возрастных группах 45–49 лет (23,01 %), 35–39 лет (22,71 %), 40–44 года (22,60 %), 50–54 года (22,44 %). Рак молочной железы является непосредственной причиной смерти каждой 4–5-й женщины, умершей в возрастном промежутке 35–54 лет [2].

Исследования, посвященные этиопатогенезу РМЖ, многочисленны, однако при этом не существует единой теории возникновения и развития данного заболевания. Реализация злокачественного фенотипа становится возможной благодаря взаимодействию различных генетических и эпигенетических нарушений, эндокринных стимулов, а также внешнесредовых воздействий в присутствии факторов риска [3–6].

## ВКЛАД ОСНОВНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА В ПАТОГЕНЕЗ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Согласно данным American Cancer Society, Breast Cancer Facts & Figures 2019–2020 [7], выделяют более 20 факторов возникновения и развития РМЖ, большинство из которых включены в современные модели расчета рисков изучаемого заболевания (Gail, Tytgert-Cusick, Rosner Colditz BCRAT, BCPRO и BOADICEA) [8] (см. таблицу). Вклад разнообразных факторов в риск развития заболевания может существенно различаться. В связи с этим целесообразно рассмотреть значимые звенья патогенеза РМЖ, условно разделив их на несколько этиопатогенетических групп. Очевидным значимым фактором риска развития РМЖ является женский пол [9]. Данное обстоятельство определяет начальные этапы канцерогенеза, ключевым

образом зависящие от действия эстрогенов (ERs) и прогестерона (PG) [3, 10]. Рак молочной железы у мужчин составляет менее 1 % опухолей этой локализации и занимает 0,3 % в структуре заболеваемости [2].

Другим независимым фактором риска возникновения РМЖ, который изучается многими исследовательскими коллективами, является возраст заболевших. Так, согласно данным Cancer Statistics Review [11], в настоящее время около 80 % пациентов с РМЖ составляют лица старше 50 лет, более 40 % – старше 65 лет. При этом риск развития РМЖ у пациентов в возрасте 40 составляет 1,5 %, в возрасте 50 лет и более – 3 %, в возрасте 70 лет – 4 %. Третьи негативный подтип РМЖ (ТНРМЖ) чаще диагностируется в группах больных моложе 40 лет, в то время как у пациентов старше 70 лет в основном наблюдается люминальный подтип А РМЖ [5].

Существенную роль в формировании и течении РМЖ играют гормональные и эндокринные факторы. Ожирение вносит вклад в канцерогенез, увеличивая уровень циркулирующих ERs, модулируя сигнальные каскады инсулиноподобного фактора роста 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) и поддерживая локальное и системное воспаление на фоне изменения экспрессии провоспалительных цитокинов, лептина, адипонектина и прочих адипокинов. В результате этого развивается супрессия генов клеточной дифференцировки, а также происходит активация генов, ответственных за ангиогенез и клеточный рост, что способствует эпителиально-мезенхимальному переходу [12, 13]. Жировая ткань участвует в синтезе ERs и определяет их уровень в постменопаузе, который прямо коррелирует с индексом массы тела (ИМТ). Продолжают считать, что при ожирении у больных РМЖ летальность и риск развития рецидивов выше на 30 % по сравнению с пациентками, имеющими аналогичный диагноз, но с нормальным ИМТ. Тем не менее К. Liu и соавт. [14] в недавнем обширном метаанализе, основанном на 12 проспективных когортных исследованиях среди 22 728 674 индивидуумов, определили, что каждые 5 кг/м<sup>2</sup> увеличения ИМТ соответствовали повышению риска возникновения РМЖ у женщин на 2 % (относительный риск (ОР) 1,02; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,01–1,04;  $p < 0,001$ ). Однако также продемонстрировано, что более высокий ИМТ может быть фактором предупреждения развития РМЖ у женщин в пременопаузе (ОР 0,98; 95 % ДИ 0,96–0,99;  $p < 0,001$ ). В основе данных закономерностей могут лежать следующие процессы: в постменопаузе более высокий уровень ER обусловлен ароматизацией андростендиона в избыточном объеме жировой ткани у пациенток с более высоким ИМТ, и наоборот, отрицательная связь между более высоким ИМТ и риском развития РМЖ у женщин в пременопаузе, вероятно, обусловлена защитным эффектом увеличения массы тела в ранние годы пременопаузы и является предиктором

**Основные факторы риска развития рака молочной железы (РМЖ) [7]**  
*The main risk factors of breast cancer (BC) [7]*

Фактор Factor	Величина риска Risk value
Возраст старше 65 лет. Age above 65 years. Атипичная гиперплазия молочной железы. Atypical breast hyperplasia. Дольковая карцинома <i>in situ</i> . Lobular carcinoma <i>in situ</i> . Патологически значимые мутации генов <i>BRCA1/2, PALB2, P53</i> и др. Pathologically significant mutations in <i>BRCA1/2, PALB2, P53</i> genes et al.	>4,0
Протоковая карцинома <i>in situ</i> . Ductal carcinoma <i>in situ</i> . Высокий уровень половых гормонов (в постменопаузе). High level of sex hormones (in post-menopause). Высокодозное облучение грудной клетки (например, терапия лимфомы Ходжкина). High-dose radiation of the thoracic cage (for example, Hodgkin's lymphoma therapy). Маммографическая плотность молочной железы. Mammography density of the breast. Два и более родственника 1-й линии родства, имеющих РМЖ Two and more 1 <sup>st</sup> line relatives having breast cancer	2,1–4,0
Употребление алкоголя/особенности диеты/курение. Alcohol consumption/dietary choices/smoking. Раннее менархе (ранее 11 лет). Early menarche (before 11 years of age). Избыточная масса тела/метаболический синдром. Overweight/metabolic syndrome. Высокий уровень эстрогенов или тестостерона (в пременопаузе). High level of estrogens or testosterone (in pre-menopause). Поздний возраст первой доношенной беременности (>30 лет). Late age of first complete pregnancy (>30 years). Поздняя менопауза (>55 лет). Late menopause (>55 years). Отсутствие периода кормления грудью. Absence of breast feeding period. Недоношенные беременности. Incomplete pregnancies. Единственный родственник первой степени родства с РМЖ. Single 1 <sup>st</sup> line relative with breast cancer. Ожирение (в постменопаузе). Obesity (in post-menopause). Рак яичников или эндометрия в анамнезе. History of ovarian and endometrial cancer. Отсутствие должной физической активности. Absence of sufficient physical activity. Пролиферативные заболевания молочной железы без признаков атипии (обычная протоковая гиперплазия, фиброаденома). Proliferative diseases of the breast without atypical signs (common ductal hyperplasia, fibroadenoma). Недавнее и долгосрочное применение заместительной гормонотерапии, содержащей прогестины Recent and long-term use of hormone-replacement therapy containing progestins	1,1–2,0

Недавнее и долгосрочное применение гормональных контрацептивов. Recent and long-term use of hormonal contraceptives.	1,1–2,0
Высокий рост Tallness	

более длительных ановуляторных циклов, а следовательно, более низких уровней PG и ER.

Установлено, что увеличение роста на 10 см сопряжено с возрастанием риска развития РМЖ на 17 %. В качестве причины такой закономерности обсуждается роль как гормональных, так и генетических факторов. При этом у высоких женщин преобладают положительные в отношении наличия рецепторов ER и PR варианты РМЖ [15].

Сахарный диабет 2-го типа часто сочетается с ожирением (метаболический синдром). В общий патогенетический каскад вовлечены инсулин, инсулиноподобные факторы роста и их рецепторы, фактор некроза опухоли-α (tumor necrosis factor α, TNF-α), интерлейкин-6 (IL-6), ERs и адипокины. У больных сахарным диабетом 2-го типа в пременопаузе достоверно чаще развиваются фенотипические варианты РМЖ с отрицательным PR- и HER-2-статусом (HER-2 – human epidermal growth factor receptor 2, рецептор эпидермального фактора роста человека 2), а также базальноподобные опухоли [16].

В литературе широко обсуждается роль оральных контрацептивов и заместительной гормонотерапии в возникновении РМЖ. В одном из последних метаанализов установлено, что при использовании большинства современных оральных контрацептивов риск развития РМЖ незначителен, его увеличение по сравнению с общей популяцией характерно для женщин, постоянно принимающих или недавно закончивших принимать оральные контрацептивы, с риском возникновения РМЖ 1,24 в течение 5–10 лет [17].

Метаанализ, выполненный Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer [18] среди 108647 женщин в менопаузе со средним возрастом 65 лет, продемонстрировал, что заместительная гормонотерапия в менопаузе обуславливает больший риск развития инвазивного РМЖ. Также отмечено, что повышенный риск возникновения РМЖ отмечается у женщин, принимающих заместительную гормонотерапию постоянно, по сравнению с пациентками, ранее прервавшими ее. При сравнении рецепторного статуса опухолей у больных с РМЖ фенотипически чаще регистрировались ER-позитивные новообразования. Интересно, что риск развития РМЖ выше у женщин, принимающих препараты, содержащие ERs и прогестины (ОР 1,60; 95 % ДИ 1,52–1,69), чем у женщин, принимавших только эстрогенные препараты (ОР 1,17; 95 % ДИ 1,10–1,26). Такие закономерности могут быть обусловлены тем, что синтетические прогестины стимулируют «спящие» премалигнизированные клетки через сигнальный путь рецепторов PR [9].

Многочисленной группой факторов, вносящих существенный вклад в развитие РМЖ, являются особенности репродуктивного цикла женщины. К ним относятся возраст менархе, периодичность менструального цикла, время наступления менопаузы, возраст первых родов, количество родов, длительность и осложнения беременности, длительность грудного вскармливания [2, 5].

Возраст менархе характеризует функционирование эндокринной системы женщины (включая уровень половых гормонов), влияет на ее репродуктивный потенциал, а также развитие пролиферативных заболеваний женской половой сферы, эндокринной и сердечно-сосудистой патологии [19]. При этом большинство исследовательских групп отмечают существенную роль раннего возраста менархе (раньше 11–13 лет) в формировании повышенного риска возникновения РМЖ в течение жизни. Для таких женщин характерны ER- и PR-негативные фенотипы опухолей, а также склонность к метастазированию, риску развития рецидивов и неблагоприятный прогноз заболевания [20].

В метаанализе F. Islami и соавт. [21] показано, что длительность кормления грудью существенно снижает риск развития ТНРМЖ, не влияя на манифестацию ER-, PR- и HER2-позитивных фенотипов. M. Lambertini и соавт. [22] в расширенном метаанализе, посвященном влиянию родов на риск развития определенных суррогатных подтипов РМЖ, сообщили, что риск возникновения люминальных А и В фенотипов в целом снижен (ОР 0,75; 95 % ДИ 0,70–0,81;  $p < 0,0001$ ) у всех рожавших женщин. Поздние роды (возраст женщины более 25 лет) повышают риск развития люминальных молекулярных подтипов РМЖ (ОР 1,15; 95 % ДИ 1,00–1,32;  $p = 0,05$ ), но не влияют на риск развития трижды негативного и HER2-позитивного фенотипов РМЖ. Однако, если возраст первых родов 30 лет и более, то риск возникновения и развития HER2+-фенотипа РМЖ значительно возрастает (ОР 1,83; 95 % ДИ 1,31–2,56;  $p = 0,02$ ). Также считается, что первые и каждые последующие роды снижают ОР на 7 % (95 % ДИ 5,0–9,0;  $p < 0,0001$ ) [2].

R. Troisi и соавт. [13] показали, что ранний возраст первых родов, ранняя менопауза, длительность грудного вскармливания, а также преэклампсия во время беременности являются протективными факторами в отношении возникновения РМЖ, что обусловлено антиканцерогенной активностью хорионического гонадотропина человека, а также каскадом антиангиогенных реакций, возникающих при увеличении среднего артериального давления ( $AD_{cp}$ ) на фоне преэклампсии. По данным Committees of the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG Committee) [23], аборты, как спонтанные, так и индуцированные, не являются фактором риска возникновения и развития РМЖ.

По данным H.L. Olsson и M.L. Olsson [8], начало, длительность, периодичность и регулярность менстру-

ального цикла зависят от экспрессии гена 17- $\alpha$ -гидроксилазы (*CYP17*) и его вариантов по локусу rs743572, при этом большее количество менструаций до первой доношенной беременности и также высокая менструальная активность в течение жизни являются значимыми факторами риска возникновения РМЖ, а нерегулярные циклы способствуют возникновению доброкачественной пролиферативной патологии молочных желез.

E. Ubago-Guisado и соавт. [24] в рамках исследования EPIC установили, что употребление пищи, богатой волокнами, служит протективным фактором в отношении РМЖ у лиц, употребляющих алкоголь; гормональный паттерн, при котором наблюдаются низкие уровни глобулина, связывающего половые гормоны, и имеются более высокие уровни эстрадиола и тестостерона в плазме, обуславливает статистически значимую ассоциацию алкоголизации с ER-позитивным РМЖ в постменопаузе. Потребление жиров, содержащих транс-изомеры жирных кислот, связано с их высоким уровнем в плазме крови, сочетающимся с повышенным риском развития фенотипических вариантов РМЖ, отрицательным ER-статусом, в то время как повышенный синтез пальмитолеиновой кислоты (маркера липогенеза *de novo*) обуславливал увеличение общего риска развития РМЖ. По данным авторов, употребление овощей и некоторых фруктов наряду с увеличением плазменной концентрации  $\alpha$ - и  $\beta$ -каротинов является протективным фактором в отношении злокачественных новообразований (ЗНО) молочной железы, не экспрессирующих рецепторы ERs.

Интересно, что изменения микробиоты кишечника при ожирении активируют независимые от ER пути канцерогенеза. Однако микробиота кишечника при РМЖ также способна вмешиваться в метаболизм ERs и ксеноэстрогенов, деконъюгируя последние  $\beta$ -глюкуронидазами и обеспечивая механизм энтерогепатической циркуляции гормонов, благодаря чему они в активных формах связываются с тканью молочных желез [25].

По данным A. McTiernan и соавт. [26], нормальная или повышенная физическая активность существенно (на 10–20 %) уменьшает риск возникновения РМЖ вследствие ее оптимизирующего влияния на процессы системного воспаления, уровень гормонов и энергетический баланс и при этом действует независимо от влияния ИМТ.

В качестве важного биологического фактора, связанного с риском развития РМЖ, рассматривается нарушение циркадных ритмов. Так, J. Hansen [27] показал, что ночная работа в молодом возрасте в течение продолжительного времени связана с повышенным риском возникновения РМЖ на фоне измененной выработки мелатонина. Также показана прямая связь курения (пассивного или активного) с риском развития РМЖ, особенно в периоде между менархе и первой доношенной беременностью [28].



N. Rivkind и соавт. [29] показали, что пролонгированная экспозиция низких доз ионизирующей радиации увеличивала риск возникновения РМЖ до 3 % (95 % ДИ 1,3–7,0) среди жительниц Брянской области, проживающих в зоне радиоактивного заражения после аварии на Чернобыльской атомной электростанции. Согласно исследованию Q. Zhang и соавт. [30], основным фактором развития вторичного РМЖ является экспозиция ионизирующей радиации во время радиологического лечения ранее существовавшей у пациентки карциномы молочной железы или лимфопролиферативных заболеваний.

Рентгенографическая плотность молочной железы прямо коррелирует с высоким риском развития РМЖ у женщин в пре- и постменопаузе. При этом у пациенток с высокой плотностью молочных желез появление ЗНО рентгенологически может быть не зафиксировано [31].

В отношении доброкачественной гиперплазии отмечена ключевая роль гистологической структуры ткани или наличия семейного анамнеза доброкачественных новообразований с локализацией в молочной железе как факторов, увеличивающих риск развития РМЖ. Показательно, что в случаях как дольковых, так и протоковых гиперплазий молочной железы среди всех возрастных групп риск возникновения инвазивного РМЖ или карциномы *in situ* в течение 5 лет наблюдения от возраста манифестации гиперплазии составлял 7,6 % (95 % ДИ 5,9–9,3 %), в течение 10 лет – 25,1 % (95 % ДИ 20,7–29,2 %), в течение 15 лет – 40,1 % (ДИ 32,8–46,6 %) [32]. Доказан также крайне высокий риск возникновения рецидива РМЖ или контралатерального поражения вследствие имеющегося или излеченного ЗНО этой локализации [33].

### БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Многими авторами показано, что семейный анамнез существенно влияет на возникновение карцином молочной железы, при этом, чем больше заболевших индивидуумов первой степени родства в возрасте моложе 50 лет, тем выше риск манифестации заболевания. Данная закономерность может быть обусловлена рядом факторов. Разнообразные генетические дефекты на различных уровнях, а также эпигенетические изменения могут действовать относительно изолированно или сочетаться с экспозицией однотипных факторов окружающей среды, действующих в качестве потенциальных триггеров формирования РМЖ в условиях сходных внутрисемейных генотипов, с чем связано формирование так называемых «раковых семей» [34].

Очевидно, что размножение, дифференцировка и метаболизм клеток опухоли зависят от активности триггеров, в роли которых рассматриваются различные генетические и эпигенетические факторы, влияющие на сигнальные пути основных гормонов-регуляторов [2, 4]. При этом наследуемость при РМЖ

складывается из взаимодействий различных факторов. По современным генетическим оценкам вклад наследственного компонента в формирование РМЖ достигает 31 % [35].

Полногеномные ассоциативные исследования РМЖ (GWASs) демонстрируют, что более 180 различных однонуклеотидных полиморфных вариантов (SNPs) имеют связь с этой патологией [36]. Следует отметить, что такие полиморфные локусы объясняют лишь 18 % наследуемости заболевания [37]. Очевидно, что, несмотря на активное изучение генетических основ РМЖ на протяжении последних десятилетий, значительная часть генетических детерминант (более 40 %), участвующих в возникновении заболевания, на сегодняшний день остаются неизвестными [38].

Прямо влияют на риск канцерогенеза генетические изменения в генах восприимчивости к РМЖ 1-го и 2-го типов (*BRCA1* и *BRCA2*) (40 и 20 % соответственно), которые являются высокопенетрантными опухолевыми супрессорами. Их мутации в подавляющем большинстве герминальные, наследуемые по аутосомно-доминантному типу, однако также существуют примеры спорадических мутаций и эпигенетические изменения их экспрессии (например, аномальное метилирование); все эти факторы ведут к потере гетерозиготности. Считается, что *BRCA*-ассоциированный РМЖ составляет 5–10 % всех случаев заболевания, 15–20 % случаев семейного и до 25 % наследственно-го РМЖ [39, 40].

Показано, что потеря функции гена *BRCA1* обуславливает развитие опухолей молочной железы высокой степени злокачественности, ТНРМЖ, а мутации в гене *BRCA2* ведут к развитию ER+/PR+-рака с частым развитием III и IV стадий. По сравнению с женщинами в общей популяции, у которых риск развития РМЖ к 80 годам составляет 10 %, у женщин с патогенными вариантами *BRCA1* и *BRCA2* он оценивается до 70 % [33].

Моногенные мутации в других локусах также связаны с повышенным риском развития РМЖ, например, локализующиеся в генах *TP53* (ассоциирован с синдромом Ли–Фраумени), *PTEN* (синдром Каудена), *STK11* (синдром Пейтца–Егерса) и *CDH1* (ассоциирован с синдромом диффузного рака желудка и долькового РМЖ) [7].

Эпигенетический профиль опухолевой клетки также рассматривается как один из важных факторов опухолевой прогрессии РМЖ. Так, S. Karsli-Cerpioglu и соавт. [41] показали, что гиперметилирование генов *BRCA1*, *p16*, *GSTP1* и *CHD1* является значимым в инвазии и метастазировании РМЖ, а аналогичные изменения промотера гена *ADAM23* выявлены в опухолях у пациентов с III и IV стадиями РМЖ.

Метилирование в гистонах H3K9, H3K27 и H4K20 связано со снижением экспрессии или выключением данных генов и увеличивает вероятность метастазирования РМЖ [42]. Установлено, что многие гистоны

(H3K9ac, H4K16ac, H4K16ac, H3K18ac) связаны с транскрипционно активными промоторными регионами различных генов (*CD324*, *p53*, *ERBB2*, *ESR1*, *ESR2*, *PGR*, *BRCA1*).

Глобальное гипoaцетилирование H3K18Ac ассоциировано с формированием базальноподобных и HER2-позитивных опухолей, а его высокие уровни связаны с формированием карцином молочной железы с повышенной экспрессией ER/PR, E-кадгерина и BRCA1, а также с низкой экспрессией клеточного опухолевого антигена (p53) и HER-2. Таким образом, низкий уровень ацетилирования H3K18Ac коррелирует с неблагоприятным исходом, а повышенный — с высокими показателями безрецидивной выживаемости и отсутствием отдаленного метастазирования [43].

Процессы фосфорилирования гистонов также детерминируют канцерогенез. Установлено, что у больных РМЖ с высокой экспрессией гистона phosphoH3 наблюдаются низкие показатели выживаемости за счет раннего метастазирования [44].

Согласно данным А. Asiaf и соавт. [45], в клетках опухолевой ткани существуют различия экспрессии микроРНК и их белков-мишеней по сравнению с нормальными структурами. В частности, гиперэкспрессия miR-21 активирует онкогены *BCL2*, *TPM1*, *PDCD4*, *PTEN*; снижение экспрессии miR-206 приводит к увеличению плотности рецепторов ER $\alpha$ ; miR-193b, напротив, ингибирует синтез ER $\alpha$ ; экспрессия miR-205 влияет на гены *ERBB3*, *VEGF-A*, *ZEB1*, *ZEB2*, регулируя эпителиально-мезенхимальный переход; мишенью miR-146a и miR-146b является эпителиальный фактор роста (epidermal growth factor, EGF), активация которого в опухолевой ткани снижает метастатический потенциал; гиперэкспрессия miR-204 и miR-510 увеличивает синтез простатзависимого фактора E-26 (PDEF).

В связи с тем что РМЖ является гетерогенным заболеванием, имеющим несколько патогенетических разновидностей, большое значение для развития определенного типа опухоли, ее клинических проявлений, течения и прогноза имеют рецепторный статус ЗНО и активация определенных сигнальных путей различными стимулами [46].

Согласно Н.Н. Hilton и соавт. [10], ER/PR-опосредованные сигнальные пути обуславливают превосходство пролиферативных сигналов, направленных на выживание клетки, над стимулами апоптоза и клеточной смерти, в том числе благодаря увеличению экспрессии рецепторов протеина В-клеточной лимфомы 2-го типа (*BCL2*), являющегося антиапоптотическим протоонкогеном. Н.Б. Чагай и А.М. Мкртумян [3] указывают, что патогенез РМЖ зависит от изменения биологических эффектов ERs с собственно гормонального на генотоксический, в частности при процессах метилирования.

Гормонозависимые ЗНО составляют до 80 % в популяции заболевших, тем не менее оставшаяся часть неоплазий молочной железы экспрессирует разнооб-

разные рецепторы эстроген-независимых сигнальных путей, обеспечивая персистенцию и пролиферацию опухолевых клеток при ингибировании сигнальных путей ERs и PG [47].

Многими исследователями показано, что 15–20 % ЗНО молочной железы демонстрируют повышенную экспрессию HER2, что связано с ранним метастазированием и снижением показателей выживаемости [48].

Различными авторами обсуждается патогенетическая роль IGF-1. Отмечено увеличение на 30 % риска развития РМЖ у женщин с повышенными уровнями IGF-1 в сыворотке крови по сравнению с женщинами, имевшими нормальные или низкие его концентрации, при этом продемонстрированы значимые ассоциации между концентрацией IGF-1 и повышенным риском развития РМЖ для всех суррогатных подтипов [49].

Фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) является основным регулятором ангиогенеза, активируя свой сигнальный путь с помощью трансмембранных рецепторов VEGFR-1 (Flt-1) и VEGFR-2 (KDR/Flk-1). Он связан с экстрацеллюлярным матриксом (ЭЦМ) и высвобождается путем MMP-протеолиза. При этом экспрессия VEGF зависит от результирующего влияния ERs, оксида азота (NO) и других факторов роста (фактора роста фибробластов 2 (fibroblast growth factor 2, FGF-2), фактора роста фибробластов 4 (fibroblast growth factor 4, FGF-4), фактора роста тромбоцитов (platelet-derived growth factor, PDGF), TNF- $\alpha$ , EGF, трансформирующего фактора роста  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ), фактора роста кератиноцитов (keratinocyte growth factor, KGF), IL-6, интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) и IGF-1) на фоне пониженного синтеза генов-супрессоров опухоли (*p53* и *pVHL*) [50].

### МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ И ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С МИКРООКРУЖЕНИЕМ ОПУХОЛИ

Н. Mahmood и соавт. [51] указали на значимую роль системы активатора плазминогена в разрушении ЭЦМ посредством активации плазмина или MMPs; при этом деградация ЭЦМ высвобождает различные факторы роста, а также влияет на процессы метастазирования.

Микроокружение опухоли включает ЭЦМ, стромальные клетки (эндотелиальные и иммунные), фибробласты и адипоциты. Основными ферментами, регулирующими состояние ЭЦМ, являются матриксные металлопротеиназы (MMPs) и их тканевые ингибиторы (TIMP) [52].

Проведенные зарубежные исследования показали значимую роль MMPs в канцерогенезе РМЖ [53, 54]. Семейство MMPs — это пул эндопептидаз, содержащих ионы Zn<sup>2+</sup> и Ca<sup>2+</sup> в своих активных сайтах. Значимыми их представителями являются неспецифические коллагеназы (MMP-1, -8, -13); желатиназы, или специфические

коллагеназы коллагена 4-го типа (MMP-2 и MMP-9), стромелизины (MMP-3 и MMP-10), матрилизины (MMP-7 и MMP-26) и мембранные MMPs (MMP-14, -15, -16, -24) [55, 56].

Тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (TIMP-1–4) связываются с Zn<sup>2+</sup>-связывающими сайтами активных MMPs в эквимолярном соотношении. С этими процессами ассоциированы MMP-опосредованное высвобождение и активация факторов роста, TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , IL-6, IL-10 и других цитокинов, а также VEGF [52].

Дисбаланс MMPs вызывает повреждение ДНК и нестабильность генома [57]. Рассматривают несколько функций MMPs, ответственных за канцерогенез: регуляция клеточной пролиферации и апоптоза; формирование микроокружения опухоли; обеспечение инвазии и метастазирования; некаталитическое влияние на межгенные взаимодействия в качестве сигнальных молекул; активация неоангиогенеза и эпителиально-мезенхимального перехода [53].

Было показано, что MMP-3, -9, -7 и -15 индуцируют эпителиально-мезенхимальный переход в различных типах клеток посредством деградации E-кадгерина, а их активация находится под контролем TGF- $\beta$ . Экспрессия MMP-14 опухолевыми клетками может запускать эпителиально-мезенхимальный переход в рядом расположенных клетках посредством паракринного действия TGF- $\beta$ . Интересно, что мезенхимоподобные опухолевые клетки возвращаются к стабильному эпителиальному фенотипу, когда стромальная активация TGF- $\beta$ , регулируемая MMP-14, ингибируется, несмотря на эндогенную экспрессию прочих MMPs в опухолевых клетках [55].

Гиперэкспрессия MMP-1 влияет на синтез протеинов с-Мус, р-АКТ, АКТ и Vcl-2, а также ВАХ и каспазы-3, что подразумевает раннее метастазирование и развитие ТНРМЖ [56]. Участие MMP-2 в деструкции базальной мембраны приводит к развитию инвазивных карцином молочной железы, так как фермент секретируется и активируется на границе нормальной и опухолевой тканей [54].

В работе S. Quintero-Fabián и соавт. [58] показано, что MMP-3, разрушая плазминоген, запускает выде-

ление ангиостатина, который ингибирует ангиогенез и способен влиять на синтез FGF, являющегося мощным эндотелиальным митогеном, одновременно активируя MMP-9. Также авторы продемонстрировали, что MMP-8 под активирующим влиянием TNF- $\alpha$  и IL-6 обеспечивает ангиогенез.

Матриксная металлопротеиназа 9 является триггером активации неоангиогенеза путем стабилизации капилляров, сформированных *de novo*, что модулирует сосудистую проницаемость и функции эндотелиоцитов [55]. При этом значимое увеличение экспрессии MMP-9 в клетках карцином молочной железы по сравнению с нормальными структурами позволяет считать эту матриксную металлопротеиназу значимым прогностическим маркером во всех суррогатных подтипах. Например, ее гиперэкспрессия в опухоли является однозначным признаком ТНРМЖ и HER2-позитивного РМЖ. Также повышенный уровень MMP-9 в сыворотке крови в совокупности с другими биомаркерами (нейрон-специфическая енолаза и белок внеклеточного домена HER2) является показателем метастатического поражения головного мозга при РМЖ [59]. В очаге поражения повышенная экспрессия MMPs (MMP-1, -2, -9 и др.) индуцирует рост опухолевой ткани и инициирует ее инвазию и метастазирование. Имеются убедительные данные о связи MMPs с выживаемостью пациентов с РМЖ [60].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, согласно анализу данных о действии различных этиопатогенетических факторов РМЖ существуют многочисленные пути развития канцерогенеза на различных уровнях. Детали взаимодействия упомянутых механизмов неясны, а их влияние на канцерогенез часто носит разнонаправленный характер. Таким образом, важной задачей является поиск универсальных путей канцерогенеза (инвазии, метастазирования, эпителиально-мезенхимального перехода и лизиса опухолей). В качестве значимых регуляторов могут рассматриваться MMPs, глубоко влияющие на основные этапы опухолевой прогрессии. В связи с этим изменение экспрессии MMPs может считаться важным фактором развития различных типов карцином молочной железы.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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
2. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2019. (In Russ.).
3. Портной С.М. Основные риски развития рака молочной железы и предложения по его профилактике. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2018;14(3):25–39. Portnoy S.M. The main risks of breast cancer and suggestions for its prevention. *Opuholi zhenskoj reproduktivnoj sistemy = Tumors of the female reproductive system* 2018;14(3):25–39. (In Russ.).
4. Чагай Н.Б., Мкртумян А.М. Метаболизм эстрогенов, прижизненные нарушения процессов метилирования и рак молочной

- железы. Проблемы эндокринологии 2019;65(3):161–73. DOI: 10.14341/probl10070
- Chagai N.B., Mkrumayn A.M. Estrogen metabolism, lifetime methylation disorders, and breast cancer. Problemy Endokrinologii = Problems of endocrinology 2019;65(3):161–73. (In Russ.). DOI: 10.14341/probl10070
5. Lukasiewicz S., Czezelewski M., Forma A. et al. Breast cancer – epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies – an updated review. *Cancers* 2021;13(17):4287. DOI: 10.3390/cancers13174287
  6. Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100(1):57–70. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81683-9
  7. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2019–2020. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2019.
  8. Olsson H.L., Olsson M.L. The menstrual cycle and risk of breast cancer: a review. *Front Oncol* 2020;10:21. DOI: 10.3389/fonc.2020.00021
  9. Hilton H.N., Clarke C.L. Impact of progesterone on stem/progenitor cells in the human breast. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2015;20(1–2):27–37. DOI: 10.1007/s10911-015-9339-y
  10. Hilton H.N., Clarke C.L., Graham J.D. Estrogen and progesterone signalling in the normal breast and its implications for cancer development. *Mol Cell Endocrinol* 2018;466:2–14. DOI: 10.1016/j.mce.2017.08.011
  11. Howlander N., Noone A.M., Krapcho M. et al. SEER cancer statistics review, 1975–2016, National Cancer Institute. Bethesda. Available at: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2016/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/).
  12. Gallagher E.J., LeRoith D. Obesity and diabetes: the increased risk of cancer and cancer-related mortality. *Physiol Rev* 2015;95(3):727–48. DOI: 10.1152/physrev.00030.2014
  13. Troisi R., Bjørge T., Gissler M. et al. The role of pregnancy, perinatal factors and hormones in maternal cancer risk: a review of the evidence. *J Intern Med* 2018;283(5):430–45. DOI: 10.1111/joim.12747
  14. Liu K., Zhang W., Dai Z. et al. Association between body mass index and breast cancer risk: evidence based on a dose-response meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2018;10:143–51. DOI: 10.2147/CMAR.S144619
  15. Elands R.J.J., Offermans N.S.M., Simons C.C.J.M. et al. Associations of adult-attained height and early life energy restriction with postmenopausal breast cancer risk according to estrogen and progesterone receptor status. *Int J Cancer* 2019;144(8):1844–57. DOI: 10.1002/ijc.31890
  16. Kang C., LeRoith D., Gallagher E.J. Diabetes, obesity, and breast cancer. *Endocrinology* 2018;159(11):3801–12. DOI: 10.1210/en.2018-00574
  17. Marsden J. Hormonal contraception and breast cancer, what more do we need to know? *Post Reproductive Health* 2017;23(3):116–27. DOI: 10.1177/2053369117715370
  18. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 2019;394(10204):1159–68. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31709-X
  19. Johnatty S.E., Stewart C.J.R., Smith D. et al. Co-existence of leiomyomas, adenomyosis and endometriosis in women with endometrial cancer. *Sci Rep* 2020;10(1):3621. DOI: 10.1038/s41598-020-59916-1
  20. Minami Y., Nishino Y., Kawai M. et al. Reproductive history and breast cancer survival: a prospective patient cohort study in Japan. *Breast Cancer* 2019;26(6):687–702. DOI: 10.1007/s12282-019-00972-5
  21. Islami F., Liu Y., Jemal A. et al. Breastfeeding and breast cancer risk by receptor status – a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2015;26(12):2398–407. DOI: 10.1093/annonc/mdv379
  22. Lambertini M., Del Mastro L., Pescio M.C. et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med* 2016;14:1. DOI: 10.1186/s12916-015-0545-7
  23. ACOG committee opinion. Breast-ovarian cancer screening. Number 239, August 2000. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on genetics. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;75(3):339–40.
  24. Ubago-Guisado E., Rodríguez-Barranco M., Ching-López A. et al. Evidence update on the relationship between diet and the most common cancers from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study: a systematic review. *Nutrients* 2021;13(10):3582. DOI: 10.3390/nu13103582
  25. Laborda-Illanes A., Sanchez-Alcoholado L., Dominguez-Recio M.E. et al. Breast and gut microbiota action mechanisms in breast cancer pathogenesis and treatment. *Cancers (Basel)* 2020;12(9):2465. DOI: 10.3390/cancers12092465
  26. McTiernan A., Friedenreich C.M., Katzmarzyk P.T. et al. Physical activity in cancer prevention and survival: a systematic review. *Med Sci Sports Exerc* 2019;51(6):1252–61. DOI: 10.1249/MSS.0000000000001937
  27. Hansen J. Night shift work and risk of breast cancer. *Curr Environ Health Rep* 2017;4(3):325–39. DOI: 10.1007/s40572-017-0155-y
  28. Dossus L., Boutron-Ruault M.C., Kaaks R. et al. Active and passive cigarette smoking and breast cancer risk: results from the EPIC cohort. *Int J Cancer* 2014;134(8):1871–88. DOI: 10.1002/ijc.28508
  29. Rivkind N., Stepanenko V., Belukha I. et al. Female breast cancer risk in Bryansk Oblast, Russia, following prolonged low dose rate exposure to radiation from the Chernobyl power station accident. *Int J Epidemiol* 2020;49(2):448–56. DOI: 10.1093/ije/dyz214
  30. Zhang Q., Liu J., Ao N. et al. Secondary cancer risk after radiation therapy for breast cancer with different radiotherapy techniques. *Sci Rep* 2020;10(1):1220. DOI: 10.1038/s41598-020-58134-z
  31. Kim E.Y., Chang Y., Ahn J. et al. Mammographic breast density, its changes, and breast cancer risk in premenopausal and postmenopausal women. *Cancer* 2020;126(21):4687–96. DOI: 10.1002/cncr.33138
  32. Mazzola E., Coopey S.B., Griffin M. et al. Reassessing risk models for atypical hyperplasia: age may not matter. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165(2):285–91. DOI: 10.1007/s10549-017-4320-7
  33. Almansour N.M. Triple-negative breast cancer: a brief review about epidemiology, risk factors, signaling pathways, treatment and role of artificial intelligence. *Front Mol Biosci* 2022;9:836417. DOI: 10.3389/fmolb.2022.836417
  34. Shiyabola O.O., Arao R.F., Miglioretti D.L. et al. Emerging trends in family history of breast cancer and associated risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26(12):1753–60. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0531
  35. Mucci L.A., Hjelmborg J.B., Harris J.R. et al. Familial risk and heritability of cancer among twins in nordic countries. *JAMA* 2016;315(1):68–76. DOI: 10.1001/jama.2015.17703
  36. Buniello A., MacArthur J.A.L., Cerezo M. et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019. *Nucleic Acids Res* 2019;47(D1):D1005–12. DOI: 10.1093/nar/gky1120
  37. Michailidou K., Hall P., Gonzalez-Neira A. et al. Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk. *Nat Genet* 2013;45(4):353–361e3612. DOI: 10.1038/ng.2563
  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. 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
  40. Павлова Н.В., Орлова В.С., Батлуцкая 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
  - 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 biomedicinskih issledovanij = Research Results in Biomedicine* 2022;8(2): 180–97. (In Russ.). DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-2-0-4
41. Karli-Çeppioglu S., Dagdemir A., Judes G. et al. Epigenetic mechanisms of breast cancer: an update of the current knowledge. *Epigenomics* 2014;6(6):651–64. DOI: 10.2217/epi.14.59
  42. Romagnolo D.F., Daniels K.D., Grunwald J.T. et al. Epigenetics of breast cancer: Modifying role of environmental and bioactive food compounds. *Mol Nutr Food Res* 2016;60(6):1310–29. DOI: 10.1002/mnfr.201501063
  43. Hałasa M., Wawruszak A., Przybyszewska A. et al. H3K18Ac as a marker of cancer progression and potential target of anti-cancer therapy. *Cells* 2019;8(5):485. DOI: 10.3390/cells8050485
  44. Cui X., Harada S., Shen D. et al. The utility of phosphohistone H3 in breast cancer grading. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2015;23(10):689–95. DOI: 10.1097/PAI.000000000000137
  45. Asiaf A., Ahmad S.T., Arjumand W., Zargar M.A. MicroRNAs in breast cancer: diagnostic and therapeutic potential. *Methods Mol Biol* 2018;1699:23–43. DOI: 10.1007/978-1-4939-7435-1\_2
  46. Имянитов Е.Н. Биология рака молочной железы. *Практическая онкология* 2017;18(3):221–31. DOI: 10.31917/1803221
  47. Iymanitov E.N. Biology of breast cancer. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2017;18(3):221–31. (In Russ.). DOI: 10.31917/1803221
  47. Ianza A., Sirico M., Bernocchi O., Generali D. Role of the IGF-1 axis in overcoming resistance in breast cancer. *Front Cell Dev Biol* 2021;9:641449. DOI: 10.3389/fcell.2021.641449
  48. Borgquist S., Zhou W., Jirstrom K. et al. The prognostic role of HER2 expression in ductal breast carcinoma in situ (DCIS); a population-based cohort study. *BMC Cancer* 2015;15:468. DOI: 10.1186/s12885-015-1479-3
  49. Murphy N., Knuppel A., Papadimitriou N. et al. Insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor-binding protein-3, and breast cancer risk: observational and Mendelian randomization analyses with 430 000 women. *Ann Oncol* 2020;31(5):641–9. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.01.066
  50. Shibuya M., Claesson-Welsh L. Signal transduction by VEGF receptors in regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Exp Cell Res* 2006;312(5):549–60. DOI: 10.1016/j.yexcr.2005.11.012
  51. Mahmood N., Mihalciou C., Rabbani S.A. Multifaceted role of the urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its receptor (uPAR): diagnostic, prognostic, and therapeutic applications. *Front Oncol* 2018;8:24. DOI: 10.3389/fonc.2018.00024
  52. Zajkowska M., Gacuta E., Kozłowska S. et al. Diagnostic power of VEGF, MMP-9 and TIMP-1 in patients with breast cancer. A multivariate statistical analysis with ROC curve. *Adv Med Sci* 2019;64(1):1–8. DOI: 10.1016/j.advms.2018.07.002
  53. 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
  54. Kaczorowska A., Miękus N., Stefanowicz J., Adamkiewicz-Drożyńska E. Selected matrix metalloproteinases (MMP-2, MMP-7) and their inhibitor (TIMP-2) in adult and pediatric cancer. *Diagnostics (Basel)* 2020;10(8):547. DOI: 10.3390/diagnostics10080547
  55. Conlon G.A., Murray G.I. Recent advances in understanding the roles of matrix metalloproteinases in tumour invasion and metastasis. *J Pathol* 2019;247(5):629–40. DOI: 10.1002/path.5225
  56. Wang Q.M., Lv L., Tang Y. et al. MMP-1 is overexpressed in triple-negative breast cancer tissues and the knockdown of MMP-1 expression inhibits tumor cell malignant behaviors in vitro. *Oncol Lett* 2019;17(2):1732–40. DOI: 10.3892/ol.2018.9779
  57. Москаленко М.И. Вовлеченность генов матриксных металлопротеиназ в формирование артериальной гипертензии и ее осложнений (обзор). *Научные результаты биомедицинских исследований* 2018;4(1):53–69. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-1-53-69
  58. Moskalenko M.I. The involvement of genes of matrix metalloproteinases in the development of arterial hypertension and its complication (review). *Nauchnye rezultaty biomedicinskih issledovanij = Research Results in Biomedicine* 2018;4(1):53–69. (In Russ.). DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-1-53-69
  58. Quintero-Fabián S., Arreola R., Becerril-Villanueva E. et al. Role of matrix metalloproteinases in angiogenesis and cancer. *Front Oncol* 2019;9:1370. DOI: 10.3389/fonc.2019.01370
  59. Huang H. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as a cancer biomarker and MMP-9 biosensors: recent advances. *Sensors (Basel)* 2018;18(10):3249. DOI: 10.3390/s18103249
  60. 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

#### Вклад авторов

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

#### Authors' contribution

N.V. Pavlova: 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;  
I.V. Ponomarenko: review of publications on the topic of the article, data analysis.

#### ORCID авторов / ORCID authors

Н.В. Павлова / N.P. Pavlova: <https://orcid.org/0000-0002-7754-5231>  
С.С. Демин / 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 that there is no conflict of interest.

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

**Статья поступила:** 29.04.2023. **Принята к публикации:** 08.08.2023.  
**Article submitted:** 29.04.2023. **Accepted for publication:** 08.08.2023.