

Для цитирования: Андреева Е.А., Аминова Э.Т., Фаисханова Р.Р., Загитов И.Р., Валова Я.В., Федорова Ю.Ю., Нургалиева А.Х., Дарвиш М., Сакаева Д.Д., Хуснутдинова Э.К., Прокофьева Д.С. Поиск ассоциации полиморфных локусов генов *HIF1A*, *VEGFA* с риском развития рака яичников у женщин Республики Башкортостан. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(1): 79–91. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-79-91

For citation: Andreeva E.A., Aminova E.T., Faiskhanova R.R., Zagitov I.R., Valova Y.V., Fedorova Yu. Yu., Nurgalieva A.Kh., Darvish M., Sakaeva D.D., Khusnutdinova E.K., Prokofyeva D.S. Study of the association between *HIF1A* and *VEGFA* gene polymorphisms and ovarian cancer risk in women from Bashkortostan. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(1): 79–91. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-79-91

ПОИСК АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ ГЕНОВ *HIF1A*, *VEGFA* С РИСКОМ РАЗВИТИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ У ЖЕНЩИН РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

Е.А. Андреева^{1,2}, Э.Т. Аминова¹, Р.Р. Фаисханова³, И.Р. Загитов³,
Я.В. Валова^{1,4}, Ю.Ю. Федорова¹, А.Х. Нургалиева¹, М. Дарвиш⁵,
Д.Д. Сакаева⁶, Э.К. Хуснутдинова^{1,6,7}, Д.С. Прокофьева¹

¹ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий»

Россия, 450076, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32

²АНО ВО «Уральский медицинский институт»

Россия, 454092, г. Челябинск, ул. Курчатова, 9

³ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер

Россия, 450054, г. Уфа, пр-т Октября, 73/1

⁴ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека»

Россия, 450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94

⁵Аракский университет медицинских наук

г. Арак, Иран

⁶ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Россия, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3

⁷ФГБУН Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук

Россия, 450054, г. Уфа, пр-т Октября, 71

Аннотация

Введение. Основные гены – кандидаты рака яичников (*BRCA1/2*) объясняют не более 15–20 % случаев заболевания, поэтому проблема поиска новых молекулярно-генетических маркеров остается актуальной. **Цель исследования** – анализ ассоциации полиморфных локусов rs11549465/*HIF1A*, rs3025039/*VEGFA*, rs2146323/*VEGFA* с риском развития рака яичников у женщин, проживающих в Республике Башкортостан. **Материал и методы.** В исследование включены образцы ДНК пациенток с диагнозом РЯ (n=205) и женщин без онкопатологии на момент забора крови (n=259), проживающих в Республике Башкортостан. Генотипирование проводилось методом ПЦР Real Time на основе технологии TaqMan. **Результаты.** Полиморфные варианты rs11549465/*HIF1A*, rs3025039/*VEGFA*, rs2146323/*VEGFA* не ассоциированы с риском развития рака яичников у женщин Республики Башкортостан. При этом полиморфный локус rs11549465/*HIF1A* достоверно взаимосвязан с уровнем дифференциации опухолевых клеток, rs3025039/*VEGFA* ассоциирован с вовлеченностью лимфатических узлов в процесс метастазирования. **Заключение.** Указанные полиморфные варианты могут быть ассоциированы с ожидаемым прогнозом при РЯ. Для подтверждения ассоциации необходимо провести исследование на больших по объему выборках.

Ключевые слова: рак яичников, молекулярно-генетическое исследование, ассоциативный анализ, генетические полиморфизмы, *HIF 1a*, *VEGF*.

STUDY OF THE ASSOCIATION BETWEEN *HIF1A* AND *VEGFA* GENE POLYMORPHISMS AND OVARIAN CANCER RISK IN WOMEN FROM BASHKORTOSTAN

E.A. Andreeva^{1,2}, E.T. Aminova¹, R.R. Faiskhanova³, I.R. Zagitov³,
Y.V. Valova^{1,4}, Yu.Yu. Fedorova¹, A.Kh. Nurgalieva¹, M. Darvish⁵,
D.D. Sakaeva⁶, E.K. Khusnutdinova^{1,6,7}, D.S. Prokofyeva¹

¹Ufa State University of Science and Technology
32, Zaki Validi St., Ufa, 450076, Russia

²Ural Medical Institute

9, Kurchatov St., Chelyabinsk, 454092, Russia

³Republican Clinical Oncology Dispensary
73/1, October Ave., Ufa, 450054, Russia

⁴Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology
94, Stepan Kuvykin St., Ufa, 450106, Russia

⁵Arak University of Medical Sciences, School of Medicine
3JPR+5FC, Basij Square, Arak, Markazi Province, Iran

⁶Bashkir State Medical University
3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

⁷Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, Russian Academy of Sciences
71, October Ave., Ufa, 450054, Russia

Abstract

Background. The major candidate genes for ovarian cancer (BRCA1/2) explain no more than 15–20 % of cases; therefore it is important to focus on the search for new molecular genetic markers. **The aim of the study** was to analyze the association of rs11549465/HIF1A, rs3025039/VEGFA, and rs2146323/VEGFA polymorphic variants with the risk of developing ovarian cancer in women from the Republic of Bashkortostan. **Material and Methods.** Our research included DNA samples of women with ovarian cancer (n=205) and women without cancer at the time of blood sampling (n=259) from the Republic of Bashkortostan. Genotyping was carried out using the Real Time PCR method based on TaqMan technology. **Results.** Polymorphic variants, such as rs11549465/HIF1A, rs3025039/VEGFA, and rs2146323/VEGFA were not associated with the risk of developing ovarian cancer in women of the Republic of Bashkortostan. However, the rs11549465/HIF1A polymorphic locus was significantly correlated with the grade of tumor cell differentiation, and the rs3025039/VEGFA was associated with lymph node metastasis. **Conclusion.** These polymorphic variants may be associated with ovarian cancer prognosis. To confirm this association, it is necessary to conduct research on a large sample size.

Key words: ovarian cancer, molecular genetic research, associative analysis, genetic polymorphisms, HIF 1a, VEGF.

В структуре злокачественных новообразований (ЗНО) женского населения во всем мире рак яичников (РЯ) является восьмой по распространенности формой. В мире ежегодно регистрируется 324 402 случая РЯ, при этом число смертельных случаев составляет 206 839. В 2022 г. в России было зарегистрировано 14 606 новых случаев и 9 333 смерти по причине ЗНО указанной локализации [1]. Отсутствие патогномичных симптомов заболевания существенно снижает эффективность ранней диагностики. В большинстве наблюдений диагностируют РЯ III–IV стадий, когда активно развивается метастатический процесс.

С этиологической точки зрения РЯ может быть наследственным и спорадическим. Наследственные формы РЯ составляют 5–10 % случаев ЗНО указанной локализации [2]. Основными генами – кандидатами РЯ являются гены *BRCA1/2*, однако

нарушения в них объясняют не более 15–20 % случаев заболевания [3]. Исходя из вышеизложенного, проблема поиска новых молекулярно-генетических маркеров остается актуальной.

Большое влияние на процесс онкогенеза и метастазирование оказывает микросреда, особенно в условиях гипоксии. Гипоксия ассоциирована с нестабильностью генома, подавлением иммунитета. Кроме того, гипоксия является предиктором неблагоприятного клинического исхода, независимо от стадии опухолевого процесса, гистологических особенностей и состояния лимфатических узлов [4]. В нормальной ткани концентрация кислорода составляет около 7 %, в опухолевой ткани она колеблется от 1 до 7 %. Низкое количество кислорода способствует стабилизации белкового продукта гена *HIF1a*, который стимулирует эндотелиальные клетки мигрировать в развивающуюся опухоль и

создавать новые кровеносные сосуды. Новые сосуды создаются хаотично, препятствуя правильному снабжению клеток кислородом и питательными веществами, таким образом, происходит усиление гипоксии. Белок HIF 1a стимулирует также экспрессию синтазы оксида азота (NOS), которая, участвуя в метаболизме аргинина, освобождает оксид азота, обладающий сосудорасширяющим свойством, а также способна увеличить выработку фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [5]. В свою очередь, VEGF повышает проницаемость сосудов, ведет к дезорганизации сосудистой стенки, что усугубляет гипоксию и способствует распространению клеток опухоли и росту метастазов (рис. 1) [6]. В настоящее время появляется все больше данных, указывающих на внутриклеточную роль белка VEGF, который может быть ассоциирован с регуляцией роста и дифференцировкой клеток при канцерогенезе [7].

Полиморфный локус rs3025039 гена *VEGFA* ассоциирован с различными заболеваниями, включая онкологические. Однако данные исследований противоречивы. Так, в одних работах сообщается, что аллель *T* выступает протективным фактором [8, 9], а в других – рисковым [10–12]. Полиморфный вариант rs2146323 также представляет собой распространенный локус в гене *VEGFA*, оказывающий влияние на транскрипционную активность гена. F. Lose et al. [13] проведена оценка влияния полиморфизмов в данном гене на общую выживаемость у больных РЯ, в том числе был исследован полиморфный локус rs2146323. Однако авторы не нашли достаточных подтверждений вклада данного полиморфного варианта в показатель общей выживаемости пациенток.

Несмотря на ряд проектов в дизайне «случай-контроль» [7, 14–16], фактическая связь между однонуклеотидным полиморфным локусом rs11549465 в гене *HIF1A* и риском возникновения и развития злокачественных опухолей остается до конца нераскрытой. Изучаемый полиморфный локус может значительно усиливать транскрипционную активность как в нормоксической, так и в гипоксической среде, как показано *in vitro* [17]. H.N. Li et al. [18] в результате метаанализа по данным 49 исследований «случай-контроль», включающих 12 920 больных онкологическими заболеваниями и 13 363 условно здоровых донора, установлено, что изучаемый локус ассоциирован с предрасположенностью к развитию злокачественных опухолей. Таким образом, изучение вклада полиморфных локусов генов *HIF1a* и *VEGFA* остается актуальным.

Цель исследования – поиск ассоциации полиморфных локусов rs11549465/*HIF1A*, rs3025039/*VEGFA*, rs2146323/*VEGFA* с риском развития РЯ у женщин, проживающих в Республике Башкортостан.

Материал и методы

В исследовании использованы образцы ДНК, выделенные из периферической крови методом фенол-хлороформной экстракции, 205 больных РЯ и 259 женщин без онкопатологии на момент забора крови, проживающих в Республике Башкортостан (табл. 1, 2). Из 205 исследованных пациенток 7 (3,4 %) являются носительницами зародышевых мутаций в гене *BRCA1*. В контрольной группе носительниц патогенных генетических вариантов

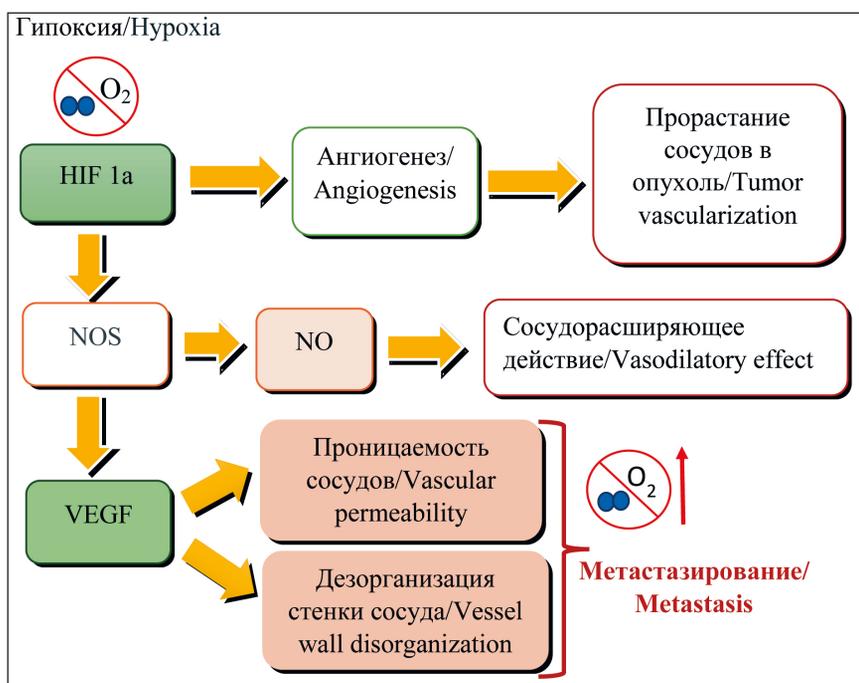


Рис. 1. Влияние белков *HIF1a* и *VEGF* на прогрессию и метастазирование опухоли. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig.1. Effect of *HIF1a* and *VEGF* proteins on tumor progression and metastasis. Note: created by the authors

Таблица 1/Table 1

Характеристика выборки больных раком яичников
Characteristics of patients with ovarian cancer

Параметр/Parameter	Больные РЯ/ОС patients (n=205)	Параметр/Parameter	Больные РЯ/ОС patients (n=205)
Этническая принадлежность/Ethnicity		Муцинозные опухоли/Mucinous tumors	12 (5,9 %)
Русские/Russians	99 (48,2 %)	Высокодифференцированные серозные опухоли/Well-differentiated serous tumors	5 (2,4 %)
Татарки/Tatars	66 (32,2 %)	Эндометриоидные опухоли/Endometrioid tumors	2 (0,98 %)
Башкирки/Bashkirs	9 (4,4 %)	Светлоклеточные опухоли/Clear cell tumors	2 (0,98 %)
Украинки/Ukrainians	9 (4,4 %)	Регионарные и отдаленные метастазы/Regional and distant metastases	
Чувашки/Chuvash	7 (3,4 %)	Да/Yes	70 (34,1 %)
Мордва/Mordovians	4 (1,9 %)	Нет/No	135 (65,9 %)
Марийки/Mari	2 (0,9 %)	Метастатическое поражение лимфатических узлов/Lymph node metastasis	
Белоруски/Belarusians	1 (0,5 %)	Да/Yes	61 (29,8 %)
Метисы/Mixed-race	8 (3,9 %)	Нет/No	144 (70,2 %)
Репродуктивная функция/Reproductive function		BRCA-статус/BRCA-status	
Сохранена/Preserved	62 (30,4 %)	Наличие мутаций/Evidence of mutations	7 (3,4 %)
Менопауза/Menopause	143 (69,6 %)	Отсутствие мутаций/No evidence of mutations	198 (96,6 %)
Стадия заболевания/Stage of disease			
I-II стадия/Stage I-II	70 (34,2 %)		
III-IV стадия/Stage III-IV	135 (65,8 %)		
Степень злокачественности/Tumor grade			
Низкая/Low-grade	109 (53,2 %)		
Высокая/High-grade	96 (46,8 %)		
Гистологический тип/Histological type			
Низкодифференцированные серозные опухоли/ Low-differentiated serous tumors	184 (89,8 %)		

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 2/Table 2

Характеристика контрольной группы
Characteristics of the control group

Параметр/Parameter	Контрольная группа/Control group (n=259)
Этническая принадлежность/Ethnicity	
Русские/Russians	124 (47,9 %)
Татарки/Tatars	84 (32,4 %)
Башкирки/Bashkirs	31 (12,0 %)
Чувашки/Chuvash	3 (1,2 %)
Украинки/Ukrainians	2 (0,7 %)
Узбечки/Uzbeks	1 (0,4 %)
Калмычки/Kalmyks	1 (0,4 %)
Белоруски/Belarusians	1 (0,4 %)
Метисы/Mixed-race	12 (4,6 %)
Репродуктивная функция/Reproductive function	
Сохранен/Preserved	137 (53,0 %)
Менопауза/Menopause	122 (47,0 %)
BRCA-статус/BRCA-status	
Наличие мутаций/Evidence of mutations	0 (0 %)
Отсутствие мутаций/No evidence of mutations	259 (100 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

в главных генах – кандидатах рака яичников не обнаружено.

Для генотипирования использовались наборы реагентов «SNP-Скрин», производимые компанией «Синтол». Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью MS Office Excel, а также с помощью программы Ген Эксперт. При попарном сравнении частот аллелей и генотипов в группах больных и контроля применялся критерий χ^2 для таблиц сопряженности 2×2 с поправкой Йетса на непрерывность. Относительный риск развития заболевания оценивали с помощью показателя odds ratio (OR) с указанием 95 % доверительного интервала (95 %, CI). При статистическом критерии $p < 0,05$ различия оценивались как значимые.

Результаты

Проведен анализ распределения частоты аллелей и генотипов полиморфных вариантов rs11549465/*HIF1A*, rs3025039/*VEGFA*, rs2146323/*VEGFA* в группах больных РЯ и индивидов без онкопатологии на момент забора крови, проживающих в Республике Башкортостан. Распределение частот указанных полиморфных локусов соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($p > 0,05$) (табл. 3). Распределение частот минорных аллелей согласуется с информацией, приведенной в популяционной базе данных RUSeq [19]. Так как исследуемая выборка не однородна по этническому происхождению, проведено сравнение частот аллелей и генотипов по отдельности среди русской (табл. 4) и татарской этнических групп (табл. 5). При этом показано отсутствие значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов исследуемых полиморфных локусов ($p > 0,05$). При изучении распределения частот аллелей и генотипов исследуемых полиморфных локусов в общей выборке (табл. 6) не обнаружено значимых различий ($p > 0,05$).

Проведено изучение распределения частот аллелей и генотипов среди больных РЯ и женщин контрольной группы в зависимости от статуса менопаузы (табл. 7, 8). При разделении исследуемой группы в зависимости от статуса менопаузы значимых различий не обнаружено ($p > 0,05$). Исследуемая выборка больных также была разделена на группы в зависимости от стадии заболевания на момент установки диагноза (табл. 9). При этом не выявлено значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов ($p > 0,05$).

При разделении группы больных РЯ в зависимости от степени дифференцировки опухоли обнаружены значимые различия. Установлено, что редкий аллель *T* полиморфного локуса rs11549465 гена *HIF1A* значимо чаще встречался у больных РЯ с низкодифференцированными опухолями, по сравнению с больными РЯ, у которых опухоли были высокодифференцированными (10,7 vs 2,5 %, $p = 0,01$).

Гомозиготный генотип по аллелю *T* также значимо чаще встречался у женщин с опухолями высокой степени злокачественности ($p = 0,04$). При изучении частот аллелей и генотипов полиморфных локусов rs3025039/*VEGFA*, rs2146323/*VEGFA* в указанных выборках значимые различия не обнаружены (табл. 10).

При сравнении групп больных РЯ в зависимости от наличия отдаленных и регионарных метастазов (табл. 11) значимые различия в распределении частот аллелей и генотипов не обнаружены ($p > 0,05$). Также проведен сравнительный анализ частот аллелей и генотипов в группах больных РЯ с метастатическим поражением лимфатических узлов и без него (табл. 12). Показано, что редкий аллель *T* полиморфного локуса rs3025039 гена *VEGFA* значимо чаще встречался в группе больных РЯ без метастатического поражения лимфоузлов (20,3 vs 5 %, $p = 0,02$). Изучение частот аллелей и генотипов полиморфных локусов rs11549465/*HIF1A* и rs2146323/*VEGFA* значимых различий не демонстрирует ($p > 0,05$).

Обсуждение

Одним из наиболее изученных полиморфизмов гена *HIF1A* является rs11549465 C>T. Указанное изменение приводит к аминокислотной замене Pro582Ser (C1772T). Наличие указанного полиморфизма влияет на функционирование мРНК HIF1- α . I. Gladek et al. показали наличие ассоциации гетерозиготного генотипа *CT* с повышенной экспрессией фактора транскрипции HIF1- α [15].

Наше исследование демонстрирует отсутствие ассоциации данного полиморфного локуса с риском развития РЯ. Однако нами было установлено, что минорный аллель *T* данного полиморфного варианта достоверно чаще встречался у больных РЯ с опухолью высокой степени злокачественности ($p = 0,01$). Гомозиготный генотип *TT* также достоверно чаще встречался в этой же группе пациенток ($p = 0,04$). В литературе сообщается об отсутствии ассоциации полиморфизмов *HIF1A* с риском развития рака яичников в группе лиц европеоидного происхождения (исследования Ece Kopac et al.) [20]. Кроме того, H. Suzuki et al. показано, что rs11549465/*HIF1A* не связан со стадией опухоли и прогнозом [21]. Однако метаанализ, проведенный H.N. Li et al., демонстрирует взаимосвязь полиморфного локуса rs11549465/*HIF1A* с риском развития злокачественных новообразований вне зависимости от локализации (*TT* vs *CC*: OR=2,06, 95 % CI=1,34–3,16). В данном метаанализе выявлена взаимосвязь указанного полиморфного варианта с риском развития рака предстательной железы (*TT* vs *CC*: OR=7,63, 95 % CI=1,83–31,8; *TT* vs *CC/CT*: OR=6,60, 95 % CI=2,07–21,0), злокачественных новообразований полости рта (*TT* vs *CC*: OR=2,61, 95 % CI=1,19–5,72; *TT* vs *CC/CT*: OR=13,2, 95 % CI=1,08–162), рака поджелудочной железы (*TT* vs

Таблица 3/Table 3

Распределение частот аллелей и генотипов в соответствии с равновесием Харди–Вайнберга
Distribution of allele and genotype frequencies according to Hardy–Weinberg equilibrium

Полиморфный локус/ Polymorphic locus	Выборка больных РЯ/ Cohort of OC patients (n=205)		Контроль/ Control group (n=259)	
	χ^2	p	χ^2	p
rs11549465/ <i>HIF1A</i>	0,03	1	3,67	0,06
rs3025039/ <i>VEGFA</i>	0,13	0,72	0,13	0,72
rs2146323/ <i>VEGFA</i>	2,69	2,69	3,48	0,06

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 4/Table 4

Сравнение частот аллелей и генотипов среди русской этнической группы
Comparison of allele and genotype frequencies among representatives of the Russian ethnic group

Полиморфный локус, генотипы, аллели/ Polymorphic locus, genotypes, alleles		Больные РЯ (русские)/ OC patients (Russians) (n=99)	Контроль (русские)/ Control group (Russians) (n=124)	OR (95 % CI)	p
rs11549465/ <i>HIF1A</i> Генотипы/ rs11549465/ <i>HIF1A</i> Genotypes	CC	88 (88,8 %)	107 (85,9 %)	1,30 (0,52–3,22)	0,27
	CT	11 (11,2 %)	13 (10,9 %)	1,04 (0,40–2,70)	
	TT	0 (0 %)	4 (3,3 %)	0,16 (0,01–3,12)	
Аллели/Alleles	C	187 (94,4 %)	227 (91,3 %)	1,60 (0,79–3,72)	0,27
	T	11 (5,6 %)	21 (8,7 %)	0,63 (0,27–1,46)	
rs3025039/ <i>VEGFA</i> Генотипы/ rs3025039/ <i>VEGFA</i> Genotypes	CC	74 (75,0 %)	88 (71,2 %)	1,22 (0,63–2,33)	0,84
	CT	23 (22,5 %)	33 (26,1 %)	0,82 (0,42–1,61)	
	TT	2 (2,5 %)	3 (2,7 %)	0,92 (0,15–5,66)	
Аллели/Alleles	C	171 (86,3 %)	209 (84,2 %)	1,17 (0,66–2,09)	0,59
	T	27 (13,8 %)	39 (15,8 %)	0,85 (0,48–1,52)	
rs2146323/ <i>VEGFA</i> Генотипы/ rs2146323/ <i>VEGFA</i> Genotypes	CC	32 (32,7 %)	54 (43,2 %)	0,64 (0,32–1,26)	0,29
	CA	47 (47,3 %)	44 (35,1 %)	1,66 (0,86–3,19)	
	AA	20 (20,0 %)	26 (21,6 %)	0,91 (0,41–2,02)	
Аллели/Alleles	C	111 (56,4 %)	152 (60,8 %)	0,83 (0,52–1,32)	0,44
	A	87 (43,6 %)	96 (39,2 %)	1,20 (0,76–1,91)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 5/Table 5

Сравнение частот аллелей и генотипов у представителей татарской этнической группы
Comparison of allele frequencies and genotypes among representatives of the Tatar ethnic group

Полиморфный локус, генотипы, аллели/ Polymorphic locus, genotypes, alleles		Больные РЯ (татарки)/ OC patients (Tatars) (n=66)	Контроль (татарки)/ Control group (Tatars) (n=84)	OR (95 % CI)	p
rs11549465/ <i>HIF1A</i> Генотипы/ rs11549465/ <i>HIF1A</i> Genotypes	CC	57 (86,7 %)	78 (92,5 %)	0,53 (0,14–2,01)	0,29
	CT	9 (13,3 %)	5 (5,7 %)	2,56 (0,60–10,91)	
	TT	0 (0 %)	1 (1,9 %)	0,38 (0,02–9,68)	
Аллели/Alleles	C	123 (93,3 %)	161 (95,3 %)	0,69 (0,20–2,35)	0,55
	T	9 (6,7 %)	7 (4,7 %)	1,44 (0,43–4,90)	
rs3025039/ <i>VEGFA</i> Генотипы/ rs3025039/ <i>VEGFA</i> Genotypes	CC	48 (73,9 %)	54 (64,8 %)	1,54 (0,65–3,65)	0,45
	CT	18 (26,1 %)	28 (33,3 %)	0,61 (0,30–1,68)	
	TT	0 (0 %)	2 (1,9 %)	0,38 (0,02–9,64)	
Аллели/Alleles	C	114 (87,0 %)	136 (81,5 %)	1,52 (0,60–3,30)	0,29
	T	18 (13,0 %)	32 (18,5 %)	0,66 (0,30–1,44)	
rs2146323/ <i>VEGFA</i> Генотипы/ rs2146323/ <i>VEGFA</i> Genotypes	CC	20 (30,0 %)	33 (39,3 %)	0,66 (0,26–1,68)	0,68
	CA	31 (46,7 %)	34 (41,0 %)	1,26 (0,52–3,04)	
	AA	15 (23,3 %)	17 (19,7 %)	1,24 (0,43–3,57)	
Аллели/Alleles	C	71 (53,3 %)	100 (59,8 %)	0,77 (0,41–1,43)	0,4
	A	61 (46,7 %)	68 (40,2 %)	1,30 (0,70–2,4)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 6/ Table 6

Распределение частот аллелей среди больных РЯ и контроля в общей выборке
Distribution of allele frequencies among patients with ovarian cancer and controls in the general sample

Полиморфный локус, генотипы, аллели/ Polymorphic locus, genotypes, alleles		Больные РЯ/ OC patients (n=205)	Контроль/ Control group (n=259)	OR (95 % CI)	p
rs11549465/ <i>HIF1A</i> Генотипы/ rs11549465/ <i>HIF1A</i> Genotypes	CC	179 (87,5 %)	225 (86,8 %)	1,07 (0,60–1,91)	0,26
	CT	26 (12,5 %)	28 (10,8 %)	1,13 (0,61–2,09)	
	TT	0 (0 %)	6 (2,5 %)	0,20 (0,02–1,63)	
Аллели/Alleles	C	384 (92,2 %)	478 (92,3 %)	1,22 (0,72–2,09)	0,46
	T	26 (7,8 %)	40 (7,7 %)	0,82 (0,48–1,40)	
rs3025039/ <i>VEGFA</i> Генотипы/ rs3025039/ <i>VEGFA</i> Genotypes	CC	146 (71,2 %)	180 (69,5 %)	1,09 (0,72–1,64)	0,84
	CT	53 (25,9 %)	73 (28,3 %)	0,89 (0,58–1,36)	
	TT	6 (2,9 %)	6 (2,2 %)	1,31 (0,40–4,37)	
Аллели/Alleles	C	345 (84,1 %)	433 (83,6 %)	1,04 (0,72–1,50)	0,84
	T	65 (15,9 %)	85 (16,4 %)	0,96 (0,67–1,39)	
rs2146323/ <i>VEGFA</i> Генотипы/ rs2146323/ <i>VEGFA</i> Genotypes	CC	70 (34,2 %)	102 (39,4 %)	0,80 (0,53–1,22)	0,42
	CA	83 (40,3 %)	104 (40,2 %)	1,00 (0,67–1,52)	
	AA	52 (25,5 %)	53 (20,5 %)	1,33 (0,83–2,14)	
Аллели/Alleles	C	223 (54,4 %)	308 (59,5 %)	0,81 (0,61–1,08)	0,16
	A	187 (45,6 %)	210 (40,5 %)	1,23 (0,92–1,64)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 7/ Table 7

Распределение частот аллелей и генотипов в выборках больных РЯ и контроля в состоянии менопаузы

Distribution of allele and genotype frequencies in samples of patients with OC and controls in menopause

Полиморфный локус, генотипы, аллели/ Polymorphic locus, genotypes, alleles		Больные РЯ в менопаузе/ OC patients in menopause (n=143)	Контроль, менопауза/ Control group in menopause (n=122)	OR (95 % CI)	p
rs11549465/ <i>HIF1A</i> Генотипы/ rs11549465/ <i>HIF1A</i> Genotypes	CC	126 (88,4 %)	109 (89,7 %)	0,87 (0,32–2,33)	0,24
	CT	17 (11,7 %)	9 (7,7 %)	1,58 (0,55–4,57)	
	TT	0 (0 %)	3 (2,6 %)	0,18 (0,01–3,74)	
Аллели/Alleles	C	269 (94,2 %)	227 (93,6 %)	1,11 (0,45–2,74)	0,82
	T	17 (5,8 %)	15 (6,4 %)	0,90 (0,36–2,23)	
rs3025039/ <i>VEGFA</i> Генотипы/ rs3025039/ <i>VEGFA</i> Genotypes	CC	106 (73,9 %)	83 (68,4 %)	1,31 (0,67–2,56)	0,46
	CT	36 (25,0 %)	34 (27,8 %)	0,86 (0,43–1,72)	
	TT	1 (1,1 %)	5 (3,8 %)	0,29 (0,03–2,86)	
Аллели/Alleles	C	248 (86,4 %)	200 (82,3 %)	1,36 (0,75–2,47)	0,3
	T	38 (13,6 %)	44 (17,7 %)	0,73 (0,40–1,33)	
rs2146323/ <i>VEGFA</i> Генотипы/ rs2146323/ <i>VEGFA</i> Genotypes	CC	43 (29,8 %)	45 (36,8 %)	0,73 (0,36–1,47)	0,5
	CA	65 (45,6 %)	49 (40,0 %)	1,26 (0,65–2,44)	
	AA	35 (24,6 %)	28 (23,2 %)	1,08 (0,50–2,33)	
Аллели/Alleles	C	151 (52,6 %)	139 (56,8 %)	0,84 (0,53–1,35)	0,47
	A	135 (47,4 %)	105 (43,2 %)	1,19 (0,74–1,89)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 8/Table 8

Распределение частот аллелей и генотипов в выборках больных РЯ и контроля с сохранной репродуктивной функцией

Distribution of allele and genotype frequencies in samples of patients with OC and controls with intact reproductive function

Полиморфный локус, генотипы, аллели/ Polymorphic locus, genotypes, alleles	Больные РЯ с сохранной репродуктивной функцией/ OC patients with preserved reproductive function (n=62)	Контроль с сохранной репродуктивной функцией/ Control group with preserved reproductive function (n=137)	OR (95 % CI)	p	
rs11549465/ <i>HIF1A</i> Генотипы/ rs11549465/ <i>HIF1A</i> Genotypes	CC	54 (87,3 %)	114 (83,0 %)	1,40 (0,55–3,56)	0,77
	CT	7 (10,9 %)	20 (14,4 %)	0,73 (0,27–2,00)	
	TT	1 (1,8 %)	3 (2,6 %)	0,67 (0,07–6,62)	
Аллели/Alleles	C	115 (92,7 %)	248 (90,2 %)	1,39 (0,60–3,23)	0,44
	T	9 (7,3 %)	26 (9,8 %)	0,72 (0,31–1,67)	
rs3025039/ <i>VEGFA</i> Генотипы/ rs3025039/ <i>VEGFA</i> Genotypes	CC	43 (69,5 %)	97 (70,9 %)	0,93 (0,47–1,86)	0,61
	CT	18 (29,0 %)	35 (25,5 %)	1,20 (0,59–2,44)	
	TT	1 (1,5 %)	5 (3,6 %)	0,41 (0,06–2,99)	
Аллели/Alleles	C	104 (84,0 %)	229 (83,6 %)	1,02 (0,56–1,87)	0,94
	T	20 (16,0 %)	45 (16,4 %)	0,98 (0,53–1,78)	
rs2146323/ <i>VEGFA</i> Генотипы/ rs2146323/ <i>VEGFA</i> Genotypes	CC	24 (39,0 %)	44 (31,8 %)	1,37 (0,46–4,10)	0,68
	CA	21 (34,1 %)	62 (45,2 %)	0,62 (0,22–1,79)	
	AA	17 (26,8 %)	31 (22,7 %)	1,25 (0,37–4,19)	
Аллели/Alleles	C	69 (56,1 %)	150 (54,5 %)	1,06 (0,51–2,22)	0,87
	A	55 (43,9 %)	124 (45,5 %)	0,94 (0,45–1,96)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 9/Table 9

Распределение частот аллелей и генотипов в группе больных РЯ в зависимости от стадии заболевания

Distribution of allele and genotype frequencies in group of patients with OC depending on the stage of the disease

Полиморфный локус, генотипы, аллели/ Polymorphic locus, genotypes, alleles	Больные РЯ I–II стадии/ Patients with OC Stage I–II (n=70)	Больные РЯ III–IV стадии/ Patients with OC Stage III–IV (n=135)	OR (95 % CI)	p	
rs11549465/ <i>HIF1A</i> Генотипы/ rs11549465/ <i>HIF1A</i> Genotypes	CC	63 (89,4 %)	116 (85,7 %)	1,40 (0,49–4,03)	0,42
	CT	6 (9,1 %)	19 (14,3 %)	0,60 (0,20–1,80)	
	TT	1 (1,5 %)	0 (0 %)	2,91 (0,12–2,74)	
Аллели/Alleles	C	132 (93,9 %)	251 (92,9 %)	1,19 (0,45–3,19)	0,73
	T	8 (6,1 %)	19 (7,1 %)	0,84 (0,31–2,25)	
rs3025039/ <i>VEGFA</i> Генотипы/ rs3025039/ <i>VEGFA</i> Genotypes	CC	46 (65,7 %)	110 (81,3 %)	0,44 (0,20–0,99)	0,12
	CT	23 (32,8 %)	23 (17,2 %)	2,36 (1,03–5,38)	
	TT	1 (1,5 %)	2 (1,6 %)	0,95 (0,06–5,59)	
Аллели/Alleles	C	115 (82,1 %)	243 (89,8 %)	0,52 (0,25–1,07)	0,07
	T	25 (17,9 %)	27 (10,2 %)	1,93 (0,94–3,98)	
rs2146323/ <i>VEGFA</i> Генотипы/ rs2146323/ <i>VEGFA</i> Genotypes	CC	20 (28,6 %)	47 (35,0 %)	0,74 (0,34–1,61)	0,73
	CA	33 (46,9 %)	56 (41,2 %)	1,26 (0,62–2,58)	
	AA	17 (24,5 %)	32 (23,8 %)	1,04 (0,45–2,39)	
Аллели/Alleles	C	73 (52,0 %)	150 (55,6 %)	0,87 (0,52–1,43)	0,57
	A	67 (48,0 %)	120 (44,4 %)	1,16 (0,70–1,91)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 10/Table 10

Распределение частот аллелей и генотипов в группе больных РЯ в зависимости от степени злокачественности

Distribution of allele and genotype frequencies in the group of patients with ovarian cancer depending on the tumor grade

Полиморфный локус, генотипы, аллели/ Polymorphic locus, genotypes, alleles		Больные РЯ G1–G2/ Patients with OC Grade G1–G2 (n=109)	Больные РЯ G3–G4/ Patients with OC Grade G3–G4 (n=96)	OR (95 % CI)	p
rs11549465/ <i>HIF1A</i> Генотипы/ rs11549465/ <i>HIF1A</i> Genotypes	CC	104 (95,1 %)	77 (80,4 %)	0,21 (0,06–0,80)	0,04
	CT	5 (4,9 %)	17 (17,8 %)	4,20 (1,09–16,16)	
	TT	0 (0 %)	2 (1,9 %)	3,32 (0,13–83,30)	
Аллели/Alleles	C	213 (97,5 %)	171 (89,3 %)	0,21 (0,06–0,77)	0,01
	T	5 (2,5 %)	21 (10,7 %)	4,76 (1,31–17,34)	
rs3025039/ <i>VEGFA</i> Генотипы/ rs3025039/ <i>VEGFA</i> Genotypes	CC	74 (67,8 %)	67 (69,8 %)	1,10 (0,49–2,45)	0,88
	CT	31 (28,8 %)	27 (28,3 %)	0,98 (0,43–2,22)	
	TT	4 (3,4 %)	2 (1,9 %)	0,55 (0,05–6,22)	
Аллели/Alleles	C	179 (82,2 %)	161 (84,0 %)	1,13 (0,56–2,29)	0,73
	T	39 (17,8 %)	31 (16,0 %)	0,88 (0,44–1,78)	
rs2146323/ <i>VEGFA</i> Генотипы/ rs2146323/ <i>VEGFA</i> Genotypes	CC	31 (28,3 %)	41 (42,9 %)	1,90 (0,65–5,59)	0,44
	CA	52 (47,8 %)	41 (42,9 %)	0,82 (0,29–2,31)	
	AA	26 (23,9 %)	14 (14,2 %)	0,53 (0,13–2,15)	
Аллели/Alleles	C	114 (52,2 %)	123 (64,3 %)	1,65 (0,78–3,50)	0,19
	A	104 (47,8 %)	69 (35,7 %)	0,61 (0,29–1,29)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 11/Table 11

Распределение частот аллелей и генотипов в выборке больных РЯ в зависимости от наличия регионарных и отдаленных метастазов

Distribution of allele and genotype frequencies in a sample of patients with OC depending on the presence of metastases

Полиморфный локус, генотипы, аллели/ Polymorphic locus, genotypes, alleles		Больные РЯ с метастазами/ OC patients with metastasis (n=70)	Больные РЯ без метастазов/ OC patients without metastasis (n=135)	OR (95 % CI)	p
rs11549465/ <i>HIF1A</i> Генотипы/ rs11549465/ <i>HIF1A</i> Genotypes	CC	58 (83,3 %)	121 (89,4 %)	0,59 (0,21–1,65)	0,36
	CT	12 (16,7 %)	12 (9,4 %)	1,93 (0,67–5,51)	
	TT	0 (0 %)	2 (1,2 %)	0,58 (0,02–4,54)	
Аллели/Alleles	C	128 (91,7 %)	254 (94,1 %)	0,69 (0,26–1,81)	0,44
	T	12 (8,3 %)	16 (5,9 %)	1,45 (0,55–3,82)	
rs3025039/ <i>VEGFA</i> Генотипы/ rs3025039/ <i>VEGFA</i> Genotypes	CC	54 (77,8 %)	94 (69,3 %)	1,55 (0,67–3,57)	0,57
	CT	14 (20,0 %)	38 (28,4 %)	0,63 (0,27–1,50)	
	TT	2 (2,2 %)	3 (2,3 %)	0,98 (0,09–11,08)	
Аллели/Alleles	C	122 (87,1 %)	226 (83,5 %)	1,42 (0,67–2,99)	0,36
	T	18 (12,9 %)	44 (16,5 %)	0,71 (0,33–1,49)	
rs2146323/ <i>VEGFA</i> Генотипы/ rs2146323/ <i>VEGFA</i> Genotypes	CC	19 (26,5 %)	50 (36,7 %)	0,62 (0,25–1,57)	0,58
	CA	31 (44,1 %)	54 (40,0 %)	1,18 (0,51–2,77)	
	AA	20 (29,4 %)	31 (23,3 %)	1,37 (0,53–3,54)	
Аллели/Alleles	C	69 (49,2 %)	154 (57,0 %)	0,72 (0,40–1,31)	0,28
	A	71 (50,8 %)	116 (43,0 %)	1,39 (0,76–2,52)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Распределение частот аллелей и генотипов в выборках больных РЯ в зависимости от метастатического поражения лимфатических узлов

Distribution of allele and genotype frequencies in samples of patients with OC depending on lymph node metastasis

Полиморфный локус, генотипы, аллели/ Polymorphic locus, genotypes, alleles	Больные РЯ с метастатическим поражением лимфатических узлов/ OC patients with lymph node metastasis (n=61)	Больные РЯ без метастатического поражения лимфатических узлов/ OC patients without lymph node metastasis (n=144)	OR (95 % CI)	p	
rs11549465/ <i>HIF1A</i> Генотипы/ rs11549465/ <i>HIF1A</i> Genotypes	CC	48 (78,9 %)	133 (92,5 %)	0,31 (0,08–1,17)	0,12
	CT	13 (21,1 %)	9 (6,5 %)	3,8 (0,97–15,35)	
	TT	0 (0 %)	2 (1,1 %)	1,58 (0,06–40,28)	
Аллели/Alleles	C	109 (89,5 %)	275 (95,5 %)	0,38 (0,11–1,34)	0,12
	T	13 (10,5 %)	13 (4,5 %)	2,62 (0,75–9,18)	
rs3025039/ <i>VEGFA</i> Генотипы/ rs3025039/ <i>VEGFA</i> Genotypes	CC	55 (90,0 %)	90 (62,5 %)	5,40 (1,18–24,65)	0,06
	CT	6 (10,0 %)	50 (34,4 %)	0,21 (0,05–0,97)	
	TT	0 (0 %)	4 (3,1 %)	0,65 (0,03–13,11)	
Аллели/Alleles	C	116 (95,0 %)	230 (79,7 %)	4,84 (1,12–20,95)	0,02
	T	6 (5,0 %)	58 (20,3 %)	0,21 (0,05–0,89)	
rs2146323/ <i>VEGFA</i> Генотипы/ rs2146323/ <i>VEGFA</i> Genotypes	CC	16 (26,7 %)	52 (36,4 %)	0,64 (0,18–2,22)	0,55
	CA	33 (53,3 %)	55 (37,9 %)	1,87 (0,61–5,80)	
	AA	12 (20,0 %)	37 (25,8 %)	0,72 (0,18–2,86)	
Аллели/Alleles	C	65 (53,3 %)	159 (55,3 %)	0,92 (0,42–2,05)	0,84
	A	57 (46,7 %)	129 (44,7 %)	1,08 (0,49–2,40)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

CC: OR=3,39, 95 % CI=1,28–8,97; TT vs CC/CT: OR=2,42, 95 % CI=1,60–3,65 [18]. Другой метаанализ [22] показал значимую ассоциацию минорного аллеля *T* полиморфного локуса rs11549465/*HIF1A* с повышенным риском развития гинекологического рака у европеоидов (*T* vs *C*, OR=2,11, 95 % CI=1,35–3,30).

Вклад полиморфного локуса rs2146323 гена *VEGFA* в патогенез онкологических заболеваний изучен недостаточно. Известно, что указанный полиморфизм локализован в пределах 2 интрона, удален от сайтов связывания транскрипционных факторов и не участвует в изменениях сплайсинга экзона [9]. В нашем исследовании показано отсутствие ассоциации между однонуклеотидной заменой C12143A *VEGFA* (rs2146323) и риском развития РЯ. Однако Т.В. Абакумовой с соавт. показана ассоциация указанного полиморфизма с появлением ранних рецидивов при РЯ. Авторы продемонстрировали, что гомозиготы по редкому аллелю *AA* в выборке пациенток с РЯ встречаются чаще в группе с рецидивом, чем у больных с безрецидивным периодом 12 мес после химиотерапии (OR=1,29; *p*=0,87) [23].

Мы показали отсутствие ассоциации полиморфного локуса rs3025039/*VEGFA* с риском развития РЯ. Аналогичные данные также получены

J. Bhaskari et al. при исследовании индийской популяции [24]. Однако нами обнаружена ассоциация редкого аллеля *T* полиморфного локуса rs3025039 гена *VEGFA* с отсутствием метастатического поражения лимфатических узлов. У больных РЯ без поражения лимфоузлов и, как следствие, с благоприятным исходом указанный аллель встречался значимо чаще (*p*=0,02).

Заключение

Рак яичников является мультифакторным заболеванием, в развитие которого значимый вклад вносит наследственность. Многочисленные исследования генетической предрасположенности к РЯ демонстрируют взаимосвязь данной патологии не только с мутациями, приводящими к потере функции белка, но и с однонуклеотидными полиморфизмами. Поэтому поиск ассоциаций полиморфных вариантов с РЯ остается актуальным. Согласно данным нашего исследования, полиморфные локусы rs11549465/*HIF1A*, rs3025039/*VEGFA*, rs2146323/*VEGFA* не ассоциированы с риском развития РЯ у женщин, проживающих в Республике Башкортостан. Однако в ходе исследования установлено, что редкий аллель *T* полиморфного локуса rs11549465 гена *HIF1A* значимо чаще встречался у больных РЯ высокой степени

злокачественности, по сравнению с больными РЯ, у которых опухоли обладали низкой степенью злокачественности ($p=0,01$). Обнаружено, что гомозиготы по аллелю *T* полиморфного локуса rs11549465/*HIF1A* значимо чаще встречались у пациенток с низкодифференцированными опухолями ($p=0,04$). Также мы обнаружили, что минорный

аллель *T* полиморфного локуса rs3025039 гена *VEGFA* значимо чаще встречался у больных РЯ без метастатического поражения лимфоузлов ($p=0,02$). Таким образом, указанные полиморфизмы могут быть связаны с прогнозом развития РЯ. Для подтверждения ассоциации необходимо провести исследования на больших по объему выборках.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ferlay J., Ervik M., Lam F., Laversanne M., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Soerjomataram I., Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2024. [cited 2024 May 9]. URL: <https://gco.iarc.who.int/today>.
2. Рак яичников. Фундаментальные и клинические исследования. Под ред. Н.Е. Кушлинского, Л.Ф. Гуляевой, Н.А. Огнерубова, И.С. Стилиди. М., 2021. 752 с. [*Ovarian cancer*: Basic and clinical research. Ed. by N.E. Kushlinsky, L.F. Gulyaeva, N.A. Ognerubov, I.S. Stilidi. Moscow, 2021. 752 p. (in Russian)].
3. Демидова И.А. Особенности определения мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* при серозном раке яичников. Современная онкология. 2017; 19(1): 30–33. [Demidova I.A. The characteristics of determination of *BRCA1* and *BRCA2* mutations in serous ovarian cancer. Modern Oncology. 2017; 19(1): 30–33. (in Russian)]. doi: 10.26442/1815-1434_19.1.30-33. EDN: ZBKNAF.
4. Telarovic I., Wenger R.H., Pruschy M. Interfering with Tumor Hypoxia for Radiotherapy Optimization. J Exp Clin Cancer Res. 2021; 40(1): 197. doi: 10.1186/s13046-021-02000-x.
5. Иоскевич М.С., Штабинская Т.Т., Басинский В.А. Значение HIF-1 α , VEGF-A и iNOS в канцерогенезе толстой кишки. Гепатология и гастроэнтерология. 2019; 3(1): 81–86. [Joskevich M.S., Shtabinskaja T.T., Basinskij V.A. The significance of hif-1 α , VEGF-A and iNOS in colon carcinogenesis. Hepatology and Gastroenterology. 2019; 3(1): 81–86. (in Russian)]. doi: 10.25298/2616-5546-2019-3-1-81-86. EDN: SDGJDE.
6. Самоilenko E.S., Колесникова Н.В., Бакай В.И., Майданикова Е.Ю., Омельченко Е.В. Полиморфизм генов VEGF при осложненном инфекционном эндокардите. Инфекция и иммунитет. 2022; 12(5): 938–46. [Samoylenko E.S., Kolesnikova N.V., Baklay V.I., Maydannikova E.Yu., Omelchenko E.V. VEGF gene polymorphism in complicated infective endocarditis. Russian Journal of Infection and Immunity. 2022; 12(5): 938–46. (in Russian)]. doi: 10.15789/2220-7619-VGP-1877. EDN: KNTFFN.
7. Uslu C., Tüz M., Yasan H., Okur E. Investigation of GLUT1, HIF1 α and TBX21 Gene Polymorphisms in Laryngeal Cancer. Turk Arch Otorhinolaryngol. 2018; 56(2): 70–74. doi: 10.5152/tao.2018.3177.
8. Steffensen K.D., Waldström M., Brandslund I., Jakobsen A. The relationship of VEGF polymorphisms with serum VEGF levels and progression-free survival in patients with epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2010; 117(1): 109–16. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.11.011.
9. Sivaprasad S., Govardhan B., Harithakrishna R., Venkat Rao G., Pradeep R., Kunal B., Ramakrishna N., Amuradha S., Reddy D.N. Association of vascular endothelial growth factor (VEGF) gene polymorphism and increased serum VEGF concentration with pancreatic adenocarcinoma. Pancreatol. 2013; 13(3): 267–72. doi: 10.1016/j.pan.2013.02.006.
10. Sáenz-López P., Vazquez F., Cozar J.M., Carretero R., Garrido F., Ruiz-Cabello F. VEGF polymorphisms are not associated with an increased risk of developing renal cell carcinoma in Spanish population. Hum Immunol. 2013; 74(1): 98–103. doi: 10.1016/j.humimm.2012.10.014.
11. Mandal R.K., Yadav S.S., Panda A.K., Khattri S. Vascular endothelial growth factor 936 c>T polymorphism increased oral cancer risk: evidence from a meta-analysis. Genet Test Mol Biomarkers. 2013; 17(7): 543–7. doi: 10.1089/gtmb.2013.0020.
12. Li Z., Wang Y., Liu C., Wang Z., Wang D., Liang X., Tian J. Association between VEGF single nucleotide polymorphism and breast cancer in the Northern China Han population. Breast Cancer Res Treat. 2021; 186(1): 149–56. doi: 10.1007/s10549-020-06024-3.
13. Lose F., Nagle C.M., O'Mara T., Batra J., Bolton K.L., Song H., Ramus S.J., Gentry-Maharaj A., Menon U., Gayther S.A., Pharoah P.D., Kedda M.A., Spurdle A.B. Vascular endothelial growth factor gene poly-

- morphisms and ovarian cancer survival. Gynecol Oncol. 2010; 119(3): 479–83. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.08.014.
14. Yamamoto Y., Kiyohara C., Ogata-Suetsugu S., Hamada N., Nakanishi Y. Association between genetic polymorphisms involved in the hypoxia-inducible factor pathway and lung cancer risk: a case-control study in Japan. Asia Pac J Clin Oncol. 2017; 13(3): 234–42. doi: 10.1111/ajco.12640.
15. Demirel H.S., Tasdemir P., Cetinkaya S., Cinar I., Kucukkartallar T., Dursun G. Colorectal Cancer Risk in Relation to Hypoxia Inducible Factor-1 α (Hif-1 α) and Von Hippel-Lindau (Vhl) Gene Polymorphisms. Int J Hematol Oncol. 2017; 27(1): 13–20. doi: 10.4999/uhod.171674.
16. Meka P.B., Cingeetham A., Nanchari S.R., Damineni S., Tipirisetti N., Gorre M., Jarjapu S., Annamaneni S., Digumarthi R., Satti V. HIF-1 α (1772C>T) polymorphism as marker for breast cancer development. Tumour Biol. 2015; 36(5): 3215–20. doi: 10.1007/s13277-014-2949-y.
17. Li D., Liu J., Zhang W., Ren J., Yan L., Liu H., Xu Z. Association between HIF1A P582S and A588T polymorphisms and the risk of urinary cancers: a meta-analysis. PLoS One. 2013; 8(5). doi: 10.1371/journal.pone.0063445.
18. Li H.N., He T., Zha Y.J., Du F., Liu J., Lin H.R., Yang W.Z. HIF-1 α rs11549465 C>T polymorphism contributes to increased cancer susceptibility: Evidence from 49 studies. J Cancer. 2019; 10(24): 5955–63. doi: 10.7150/jca.35716.
19. Barbitoff Y.A., Khmelkova D.N., Pomerantseva E.A., Slepchenkov A.V., Zubashenko N.A., Mironova I.V., Kaimonov V.S., Polev D.E., Tsay V.V., Glotov A.S., Aseev M.V., Shcherbak S.G., Glotov O.S., Isaev A.A., Predeus A.V. Expanding the Russian allele frequency reference via cross-laboratory data integration: insights from 7452 exome samples. Natl Sci Rev. 2024; 11(10). doi: 10.1093/nsr/nwae326.
20. Konac E., Onen H.I., Metindir J., Alp E., Biri A.A., Ekmekci A. An investigation of relationships between hypoxia-inducible factor-1 alpha gene polymorphisms and ovarian, cervical and endometrial cancers. Cancer Detect Prev. 2007; 31(2): 102–9. doi: 10.1016/j.cdp.2007.01.001.
21. Suzuki H., Yano M., Miyazawa M., Miyazawa M., Ogane N., Hasegawa K., Tsuda H., Yoshida M., Okagaki R., Ishihara O., Yasuda M. Association of the hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) gene polymorphisms with prognosis in ovarian clear cell carcinoma. J Ovarian Res. 2019; 12(1): 7. doi: 10.1186/s13048-019-0481-9.
22. Li Y., Li C., Shi H., Lou L., Liu P. The association between the rs11549465 polymorphism in the hif-1 α gene and cancer risk: a meta-analysis. Int J Clin Exp Med. 2015; 8(2): 1561–74.
23. Абакумова Т.В., Генинг С.О., Долгова Д.Р., Генинг Т.П., Антонеева И.И., Полуднякова Л.В., Кузнецова Т.И., Дергунова Ю.А., Панченко Е.Г. Фактор роста эндотелия сосудов у больных распространенным раком яичников на фоне химиотерапии по схеме AP. Клиническая и лабораторная диагностика. 2018; 63(9): 543–48. [Abakumova T.V., Gening S.O., Dolgova D.R., Gening T.P., Antoneeva I.I., Poludnyakova L.V., Kuznetsova T.I., Dergunova Yu.A., Panchenko E.G. The vascular endothelial growth factor in patients with advanced ovarian cancer on the background of chemotherapy according to the AP scheme. Clinical Laboratory Diagnostics. 2018; 63(9): 543–48. (in Russian)]. doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-9-543-548. EDN: VNGYWL.
24. Bhaskari J., Premalata C.S., Shilpa V., Rahul B., Pallavi V.R., Ramesh G., Krishnamoorthy L. Vascular endothelial growth factor polymorphisms and a synchronized examination of plasma and tissue expression in epithelial ovarian cancers. Tumour Biol. 2016; 37(1): 1017–23. doi: 10.1007/s13277-015-3891-3.

Поступила/Received 28.07.2024
 Одобрена после рецензирования/Revised 21.11.2024
 Принята к публикации/Accepted 21.02.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Андреева Екатерина Анатольевна, аспирант, ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий» (г. Уфа, Россия); преподаватель, АНО ВО «Уральский медицинский институт» (г. Челябинск, Россия). ORCID: 0000-0002-2896-4499.
 Аминова Эльвира Тагировна, кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры генетики и фундаментальной

медицины, ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий» (г. Уфа, Россия). ORCID: 0000-0001-6691-5543.

Фаисханова Рания Разяповна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением онкогинекологии, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» (г. Уфа, Россия). ORCID: 0000-0002-6958-0977.

Загитов Ильмир Радикович, онколог отделения онкогинекологии, ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер (г. Уфа, Россия). ORCID: 0009-0008-4774-3174.

Валова Яна Валерьевна, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики, ФБун «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека»; младший научный сотрудник, ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий» (г. Уфа, Россия). ORCID: 0000-0001-6605-9994.

Федорова Юлия Юрьевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории популяционной и медицинской генетики, доцент кафедры генетики и фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий» (г. Уфа, Россия). ORCID: 0000-0002-9344-828X.

Нургалиева Альфия Хаматьяновна, кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории популяционной и медицинской генетики, доцент кафедры генетики и фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий» (г. Уфа, Россия). ORCID: 0000-0001-6077-9237.

Марьям Дарвиш, PhD по медицинской биотехнологии, доцент кафедры медицинской биотехнологии, Аракский университет медицинских наук (Арак, Иран). ORCID: 0000-0002-1030-496X.

Сакаева Дина Дамировна, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» (г. Уфа, Россия). ORCID: 0000-0003-4341-6017.

Хуснутдинова Эльза Камилевна, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой генетики и фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий»; директор, ФГБун «Институт биохимии и генетики» Уфимского научного центра Российской академии наук; заведующая кафедрой медицинской генетики и фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» (г. Уфа, Россия). ORCID: 0000-0003-2987-3334.

Прокофьева Дарья Симоновна, кандидат биологических наук, доцент, заведующая лабораторией популяционной и медицинской генетики, доцент кафедры генетики и фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий» (г. Уфа, Россия). ORCID: 0000-0003-0229-3188.

ВКЛАД АВТОРОВ

Андреева Екатерина Анатольевна: сбор материала, получение данных и последующий их анализ, написание статьи.

Аминова Эльвира Тагировна: систематизация собранного материала, анализ полученных данных.

Фаисханова Рания Разяповна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Загитов Ильмир Радикович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Валова Яна Валерьевна: участие в анализе полученных данных.

Федорова Юлия Юрьевна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Нургалиева Альфия Хаматьяновна: планирование научной работы, ее структуризация.

Марьям Дарвиш: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Сакаева Дина Дамировна: участие в анализе полученных данных.

Хуснутдинова Эльза Камилевна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Прокофьева Дарья Симоновна: редактирование окончательной версии статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Государственное задание. Соглашение № 075-03-2024-123/1.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Института биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук (Россия, 450054, г. Уфа, пр-т. Октября, 71), протокол № 14 от 15.09.16.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Ekaterina A. Andreeva, Postgraduate, Ufa State University of Science and Technology (Ufa, Russia); Lecturer, Ural Medical Institute (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0000-0002-2896-4499.

Elvira T. Aminova, PhD, Senior Lecturer, Department of Genetics and Fundamental Medicine, Ufa State University of Science and Technology (Ufa, Russia). ORCID: 0000-0001-6691-5543.

Rania R. Faishanova, MD, PhD, Head of the Department of Gynecological Oncology, Republican Clinical Oncology Dispensary (Ufa, Russia). ORCID: 0000-0002-6958-0977.

Ilmir R. Zagitov, MD, Oncologist, Department of Gynecological Oncology, Republican Clinical Oncology Dispensary (Ufa, Russia). ORCID: 0009-0008-4774-3174.

Yana V. Valova, PhD, Junior Researcher, Department of Toxicology and Genetics, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology; Junior Researcher, Ufa State University of Science and Technology (Ufa, Russia). ORCID: 0000-0001-6605-9994.

Yulia Yu. Fedorova, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Population and Medical Genetics, Associate Professor, Department of Genetics and Fundamental Medicine, Ufa State University of Science and Technology (Ufa, Russia). ORCID: 0000-0002-9344-828X.

Alfiya Kh. Nurgalieva, PhD, Associate Professor, Senior Researcher, Laboratory of Population and Medical Genetics, Associate Professor, Department of Genetics and Fundamental Medicine, Ufa State University of Science and Technology (Ufa, Russia). ORCID: 0000-0001-6077-9237.

Maryam Darvish, PhD, Assistant Professor, Department of Medical Biotechnology, Arak University of Medical Sciences, School of Medicine (Arak, Iran). ORCID: 0000-0002-1030-496X.

Dina D. Sakaeva, MD, DSc, Professor, Department of Pharmacology with a course of Clinical Pharmacology, Bashkir State Medical University (Ufa, Russia). ORCID: 0000-0003-4341-6017.

Elza K. Khusnutdinova, DSc, Professor, Head of the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Ufa State University of Science and Technology; Director, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, Russian Academy of Sciences; Head of the Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University (Ufa, Russia). ORCID: 0000-0003-2987-3334.

Darya S. Prokofyeva, PhD, Associate Professor, Head of the Laboratory of Population and Medical Genetics, Associate Professor, Department of Genetics and Fundamental Medicine, Ufa State University of Science and Technology (Ufa, Russia). ORCID: 0000-0003-0229-3188.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Ekaterina A. Andreeva: data collection and analysis, drafting of the manuscript.

Elvira T. Aminova: systematization and analysis of research data.

Rania R. Faishanova: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Ilmir R. Zagitov: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Yana V. Valova: analysis of research data.

Yulia Yu. Fedorova: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Alfiya Kh. Nurgalieva: research supervision.

Maryam Darvish: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Dina D. Sakaeva: analysis of research data.

Elza K. Khusnutdinova: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Darya S. Prokofyeva: final approval of the version to be published.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

State assignment. Agreement № 075-03-2024-123/1.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, Russian Academy of Sciences (71, October Ave., Ufa, 450054, Russia), protocol No. 14 dated September 15, 2016.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.