

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2024.01.52-59>

Ассоциация полиморфизмов H19 с риском развития рака молочной железы: мета-анализ

Тимофеева С.В., Ситковская А.О., Филиппова С.Ю., Чембарова Т.В., Новикова И.А., Кит О.И., Ващенко Л.Н., Бабиева С.М., Бакулина С.М., Кечеджиева Э.Э., Андрейко Е.А., Мезенцев С.С., Пржедецкий Ю.В., Колесников Е.Н.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Минздрава России
344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63

Мета-анализ был направлен на оценку связи между полиморфизмами rs2107425, rs2839698, rs217727, rs3741219 гена H19 и риском развития рака молочной железы. Поиск публикаций проводили в базах данных Google Scholar и PubMed за последние 13 лет. Ассоциацию оценивали по статистическим критериям отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Для проведения мета-анализа использовали программное обеспечение RevMan (Cochrane Collaboration, 5.3. Копенгаген). Для оценки связи четырех полиморфизмов rs2107425, rs2839698, rs217727, rs3741219 с риском развития рака молочной железы в мета-анализ были включены 9 исследований случай-контроль с общей выборкой из 6572 пациентов с раком молочной железы и 6968 доноров в контрольной группе.

В результате исследования мы наблюдали связь между rs2839698 H19 и риском развития рака молочной железы в аллельной модели (ОШ = 1,33, 95% ДИ: 1,00- 1,76, Pz = 0,005, Pi2 = <0.00001). Кроме того, в рецессивной модели риск развития рака молочной железы также был ассоциирован с мутантным аллелем rs2839698 (ОШ = 1,33, 95% ДИ: 1,03-1,71, Pz = 0,03, Pi2 = 0,05). Значимых ассоциаций с риском развития рака молочной железы полиморфизмов rs2107425, rs217727, rs3741219 не обнаружили. Настоящий мета-анализ показал, что полиморфизм rs2839698 H19 ассоциирован с риском развития рака молочной железы.

Ключевые слова: H19, длинные некодирующие РНК, рак молочной железы, мета-анализ, rs2107425, rs2839698, rs217727, rs3741219.

Для цитирования: Тимофеева С.В., Ситковская А.О., Филиппова С.Ю., Чембарова Т.В., Новикова И.А., Кит О.И., Ващенко Л.Н., Бабиева С.М., Бакулина С.М., Кечеджиева Э.Э., Андрейко Е.А., Мезенцев С.С., Пржедецкий Ю.В., Колесников Е.Н. Ассоциация полиморфизмов H19 с риском развития рака молочной железы: мета-анализ. *Медицинская генетика* 2024; 23(1): 52-59.

Автор для корреспонденции: Тимофеева С.В.; e-mail: timofeeva.sophia@gmail.com

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.12.2023

Association of H19 polymorphism with breast cancer risk: a meta-analysis

Timofeeva S.V., Sitkovskaya A.O., Filippova S.Yu., Chembarova T.V., Novikova I.A., Kit O.I., Vashchenko L.N., Babieva S.M., Bakulina S.M., Kechedzhieva E.E., Andreiko E.A., Mezentssev S.S., Przhedetsky Yu.V., Kolesnikov E.N.

National Medical Research Centre for Oncology
63, 14th line st., Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation

The meta-analysis was aimed to evaluate the association between polymorphisms rs2107425, rs2839698, rs217727, rs3741219 of the H19 gene and the risk of developing of breast cancer. Publications were searched in the Google Scholar and PubMed databases until August 2023. The association was assessed by statistical odds ratio (OR) criteria with a 95% confidence interval (CI).

RevMan software (Cochrane Collaboration, 5.3. Copenhagen) was used for the meta-analysis. To assess the association of polymorphisms rs2107425, rs2839698, rs217727, rs3741219 with the risk of developing breast cancer, 9 case-control studies with a total sample of 6572 patients with breast cancer and 6968 donors in the control group were included in the meta-analysis.

As a result of the study, we observed an association between rs2839698 H19 and the risk of developing breast cancer when calculating the allelic model (OR = 1.33, 95% CI: 1.00-1.76, Pz = 0.005, Pi2 = <0.00001). In addition, analysis of the recessive model also showed that the risk of developing breast cancer was significantly associated in individuals with a mutation in the polymorphic allele rs2839698 (OR = 1.33, 95% CI: 1.03-1.71, Pz = 0.03, Pi2 = 0.05). When calculating genetic models for the rs2107425, rs217727, rs3741219 polymorphisms, no statistically significant associations with the risk of developing breast cancer were found.

The present meta-analysis showed that the H19 rs2839698 polymorphism associated with the risk of breast cancer.

Keywords: H19, long non-coding RNAs, breast cancer, meta-analysis, rs2107425, rs2839698, rs217727, rs3741219.

For citation: Timofeeva S.V., Sitkovskaya A.O., Filippova S.Yu., Chembarova T.V., Novikova I.A., Kit O.I., Vashchenko L.N., Babieva S.M., Bakulina S.M., Kechedzhieva E.E., Andreiko E.A., Mezentssev S.S., Przhedetsky Yu.V., Kolesnikov E.N. Association of H19 polymorphism with breast cancer risk: a meta-analysis. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2024; 23(1): 52-59. (In Russ.)

Corresponding author: Timofeeva S.V.; **e-mail:** timofeeva.sophia@gmail.com

Funding. The study was performed without external funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 20.12.2023

Введение

Рак молочной железы является одной из наиболее частых причин заболеваемости и смертности во всем мире [1].

Многочисленные исследования показали, что длинные некодирующие РНК (днРНК) играют важную роль в возникновении и прогрессировании рака [2]. На уровне эпигенетических, транскрипционных и посттранскрипционных модификаций днРНК могут регулировать экспрессию генов с помощью различных механизмов, включая индукцию ремоделирования хроматина, альтернативный сплайсинг, внутриядерный транспорт и интерференцию транскрипции [3]. В настоящее время считается, что днРНК имеют перспективное клиническое значение и оцениваются как независимые новые биомаркеры для диагностики и прогнозирования эффективности лечения различных типов рака у человека [4].

Ген *H19* играет важную роль в эмбриональном развитии и контроле роста. Ген *H19* кодирует экпированную, сплайсированную и полиаденилированную некодирующую РНК длиной 2,3 т.п.н и состоит из пяти экзонов и четырех интронов. Транскрипт *H19* высоко консервативен и находится на хромосоме 11p15.5 в кластере инсулиноподобного фактора роста 2 (*IGF2*) [5]. По данным полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) была выявлена устойчивая связь нескольких однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) гена *H19* с риском развития рака молочной железы. Аберрантная экспрессия *H19* может быть связана с различными типами рака, включая рак молочной железы, легких, пищевода, желудка, поджелудочной железы, толстой кишки, печени, мочевого пузыря и шейки матки. *H19* действует как онкоген или ген-супрессор, что может быть связано с гетерогенностью различных типов рака [6, 7].

Предыдущие исследования показали, что полиморфизмы гена *H19* связаны с риском развития рака, однако результаты были противоречивыми, поэтому мы провели мета-анализ, чтобы лучше оценить взаимосвязь полиморфизмов *H19* и риска развития рака молочной железы.

Методы

Исследование было проведено согласно протоколу PRISMA [8].

Поиск данных и отбор исследований

Поиск публикаций для мета-анализа проводили в базах данных Google Scholar и PubMed за последние 13 лет с использованием ключевых слов на русском и английском языках: *H19* или днРНК *H19* или длинная некодирующая РНК *H19*, рак молочной железы, полиморфизмы или SNP или rs2107425 или rs2839698 или rs217727 или rs3741219. Связанные исследования также искали по ссылкам на оригинальные статьи.

Критерии включения и исключения

Все исследования были отобраны в соответствии со следующими критериями: а) в исследовании оценивали ассоциации между полиморфизмами rs2107425, rs2839698, rs217727, rs3741219 гена *H19* и риском развития рака молочной железы, б) отбирали только исследования типа случай-контроль, в) исследование содержало подробные данные о частоте каждого генотипа. Мы исключили обзоры, короткие сообщения, тезисы конференций и дублированные данные. Два рецензента независимо оценивали все полнотекстовые статьи, и те, которые не соответствовали критериям включения по мнению обоих исследователей, были исключены. Кроме того, каждое исследование проходило контроль шкалы Ньюкасла-Оттавы (NOS). Из каждой публикации были извлечены данные: имя первого автора, год публикации, страна происхождения и этническая принадлежность, методы генотипирования, количество случаев и контролей (всего и генотипов) и источник контрольных групп. Дополнительно мы классифицировали группы по этнической принадлежности на европейскую, азиатскую и африканскую.

Статистический анализ данных

Риск рака молочной железы, связанный с полиморфизмами rs2107425, rs2839698, rs217727, rs3741219 гена *H19* оценивали для каждого исследования по отношению шансов (ОШ) и 95% доверительному интервалу (ДИ). Наиболее распространенный аллель «А» считался эталонным генотипом, а редкий аллель «а» рассматривался как мутантный вариант в этом анализе. Мы проанализировали в группах с раком молочной железы и контроле пять генетических моделей: гомози-

готную модель (AA против aa), гетерозиготную модель (Aa против aa), доминантную модель (AA+ Aa против aa), рецессивную модель (AA против Aa + aa) и аллельную (A против a). Статистическую значимость объединенного значения ОШ определяли с помощью Z-теста, где p-значение $<0,05$ считали статистически значимым. Для оценки неоднородности выборки между исследованиями рассчитывали индекс I^2 . При условии отсутствия существенной неоднородности между исследованиями при значении $I^2 < 50\%$ расчёт проводили с помощью модели фиксированного эффекта Мантеля-Хензеля (МН), а при значении $I^2 > 50\%$ использовали модель случайного эффекта Дерсимониана-Лэрда (DL). Анализ чувствительности проводили для оценки стабильности результатов, а именно, од-

но исследование из мета-анализа каждый раз удаляли, чтобы отразить влияние отдельного набора данных на объединенное ОШ. Наконец, систематическая ошибка публикации была исследована с использованием воронкообразного графика Бегга и регрессионного теста Эггера. Все расчёты проводили с помощью программы Cochrane Collaboration Review Manager 5.3. (RevMan 5.3).

Результаты

Всего в мета-анализ было включено 9 исследований, которые соответствовали нашим критериям отбора. Подробная стратегия отбора публикаций отображена на **рис. 1**.



Рис. 1. Блок-схема мета-анализа ассоциации полиморфизмов *H19* с риском развития рака молочной железы

Fig. 1. Flow diagram of meta-analysis of the association of *H19* polymorphisms with breast cancer risk

Характеристика исследований, включенных в мета-анализ

Мы включили 9 публикаций с общей выборкой 6572 пациента с раком молочной железы и 6968 человек в контроле. Большая часть выборки была взята из исследований, проведенных на территории Азии, поэтому мы не стратифицировали данные по этническому признаку (табл. 1).

Почти в каждом исследовании проводили генотипирование нескольких полиморфных вариантов *H19*. Для мета-анализа мы отобрали четыре полиморфных варианта rs2107425, rs2839698, rs217727, rs3741219 (табл. 2).

Во всех отобранных нами исследованиях оценивали взаимосвязь между полиморфизмами rs2107425, rs2839698, rs217727, rs3741219 гена *H19* с риском раз-

Таблица 1. Характеристика исследований, включенных в мета-анализ

Table 1. Characteristics of studies included in the meta-analysis

Первый автор	Год	Страна / Популяционная принадлежность	Случай	Контроль	Метод генотипирования	NOS
Barnholtz-Sloan [9]	2010	США / Африканская	737	658	Golden Gate	10
		США / Европейская	1225	1118	Golden Gate	10
Butt [10]	2012	Швеция / Европейская	679	1355	MassArray	8
Gong [11]	2016	Китай / Азиатская	479	203	TaqMan	8
Xia [12]	2016	Китай / Азиатская	464	467	PCR-RFLP	9
Hassanzarei [13]	2017	Индия / Индо-Европейская	230	240	PCR-RFLP	8
Lin [14]	2017	Китай / Азиатская	1005	1020	Genesky	9
Cui [15]	2018	Китай / Азиатская	1492	1677	TaqMan	10
Abdollahzadeh [16]	2018	Иран / Европейская	150	100	PCR-RFLP	9
Safari [17]	2019	Иран / Европейская	111	130	4P-ARMSPCR	8

Примечания: NOS (Newcastle-Ottawa Scale) - контроль шкалы Ньюкасла-Оттавы

Таблица 2. Частоты генотипов *H19* во включенных исследованиях

Table 2. Frequencies of *H19* genotypes in included studies

Исследование	SNP	Случай			Контроль			p of HWE
		AA	Aa	aa	AA	Aa	aa	
Barnholtz-Sloan, 2010 [9]	rs2107425	161	390	186	170	339	149	0.420
	rs2107425	604	516	105	521	478	119	0.549
Butt, 2012 [10]	rs2107425	361	250	68	637	573	145	0.342
Gong, 2016 [11]	rs2107425	181	235	63	79	96	28	0.892
	rs2839698	237	220	39	99	80	27	0.098
Xia, 2016 [12]	rs217727	160	156	148	139	212	116	0.052
	rs3741219	238	186	40	245	182	40	0.456
Hassanzarei, 2017 [13]	rs3741219	63	126	41	109	102	29	0.498
Lin, 2017 [14]	rs217727	403	471	131	465	450	105	0.800
	rs2839698	452	440	113	484	432	104	0.600
Cui, 2018 [15]	rs217727	611	692	185	685	773	217	0.963
	rs2839698	875	673	129	801	568	122	0.135
	rs3741219	782	582	127	832	706	139	0.529
Abdollahzadeh, 2018 [16]	rs3741219	119	24	7	80	17	3	0.099
Safari, 2019 [17]	rs2839698	15	57	39	53	55	22	0.241
	rs217727	79	30	2	64	54	12	0.900

Примечания: HWE — равновесие Харди Вайнберга, статистически значимые различия (при $p \leq 0,05$). Результаты статистического анализа показали, что группа «контроль» находится в равновесии Харди-Вайнберга.

вития рака молочной железы. Результаты мета-анализа и теста на гетерогенность представлены в табл. 3.

Анализ аллельной модели показал, что риск развития рака молочной железы был ассоциирован у лиц с полиморфизмом rs2839698 (ОШ = 1,33, 95% ДИ: 1,00–1,76, $P_z = 0,005$, $P_i2 = <0,00001$). При общем подсчете выборки по аллельной модели статистически значи-

мых результатов не обнаружили (ОШ = 1,07, 95% ДИ: 0,96 – 1,20, $P_z = 0,22$, $P_i2 = 0,00001$) (рис. 2).

С использованием остальных генетических моделей в общем подсчете также не было найдено статистически значимых ассоциаций с риском развития рака молочной железы: гомозиготная модель (ОШ = 1,03, 95% ДИ: 0,82 – 1,28, $P_z = 0,82$, $P_i2 = 0,00001$), гетерозиготная (ОШ = 1,11,

Таблица 3. Результаты мета-анализа

Table 3. Meta-analysis results

Группа	N	Случай (n)	Контроль (n)	I ²	M	ОШ (95%ДИ)	Pi ²	Pz
Гомозиготная модель								
rs2107425	4	1729	1848	60	R	0,95 [0,72, 1,24]	0,06	0,68
rs2839698	4	1899	1412	93	R	1,05 [0,48, 2,30]	0,00001	0,90
rs217727	4	1719	1803	75	R	1,03 [0,71, 1,49]	0,007	0,87
rs3741219	4	1417	1477	66	R	1,30 [0,83, 2,04]	0,03	0,25
Объединенная	9	6764	6540	82	R	1,03 [0,82, 1,28]	0,00001	0,82
Гетерозиготная модель								
rs2107425	4	2698	2893	62	R	0,96 [0,76, 1,20]	0,10	0,69
rs2839698	4	2969	2590	89		1,21 [0,68, 2,15]	<0,00001	0,52
rs217727	4	2602	2842	84		1,14 [0,74, 1,76]	0,0004	0,55
rs3741219	4	2120	2273	16	F	1,12 [0,92, 1,37]	0,31	0,26
Объединенная	9	10389	10598	75	R	1,11 [0,92, 1,32]	<0,00001	0,27
Доминантная модель								
rs2107425	4	3120	3334	28	F	0,96[0,83, 1,11]	0,24	0,59
rs2839698	4	3087	3030	79	R	1,17 [0,78, 1,77]	0,002	0,45
rs217727	4	3072	3294	50	F	1,19 [0,94, 1,49]	0,11	0,15
rs3741219	4	2336	2484	0	F	1,11 [0,91, 1,35]	0,46	0,33
Объединенная	9	11615	12142	51	R	1,10 [0,97, 1,24]	0,009	0,15
Рецессивная модель								
rs2107425	4	3120	3334	40	F	0,95 [0,85, 1,05]	0,17	0,28
rs2839698	4	3087	3030	77	R	1,33 [1,03, 1,71]	0,005	0,03
rs217727	4	3072	3294	88	R	0,77 [0,56, 1,08]	<0,00001	0,13
rs3741219	4	2336	2484	70	R	1,08 [0,82, 1,42]	0,02	0,60
Объединенная	9	11995	12482	83	R	0,96 [0,79, 1,17]	<0,00001	0,78
Аллельная								
rs2107425	4	6240	6668	68	R	0,96 [0,84, 1,10]	0,03	0,57
rs2839698	4	6174	6060	90	R	1,33 [1,00, 1,76]	<0,00001	0,005
rs217727	4	6144	6588	86	R	0,94 [0,75, 1,18]	<0,0001	0,60
rs3741219	4	4672	4968	80	R	1,13 [0,88, 1,47]	0,002	0,33
Объединенная	9	23230	24284	86	R	1,07 [0,96, 1,20]	<0,00001	0,22

Примечание: M – модель расчета, R – рандомная модель, F – фиксированная модель

95% ДИ: 0,92- 1,32, $P_z = 0,27$, $P_i2 = <0,00001$), доминантная (ОШ = 1,10, 95% ДИ: 0,97- 1,24, $P_z = 0,15$, $P_i2 = 0,009$), рецессивная (ОШ = 0,96, 95% ДИ: 0,79-1,17, $P_z = 0,78$, $P_i2 = <0,00001$), соответственно. При расчёте рецессивной модели по полиморфизму rs2839698 была зафиксирована статистически значимая ассоциация с риском развития рака молочной железы (ОШ = 1,33, 95% ДИ: 1,03- 1,71, $P_z = 0,03$, $P_i2 = 0,005$) (рис. 3).

Систематическая ошибка публикации

Анализ чувствительности проводили путем исключения каждого отдельного исследования. Для оценки

систематической ошибки публикации исследований использовали воронкообразный график и критерий Эггера. Графики воронки были практически симметричны во всех моделях. Это указывает на то, что на результаты, полученные в этом, мета-анализе, не повлияли ошибки публикаций.

Обсуждение

По статистике рак находится на втором месте по причине смертности в мире после сердечно-сосудистых заболеваний. Патогенез рака тяжело свести

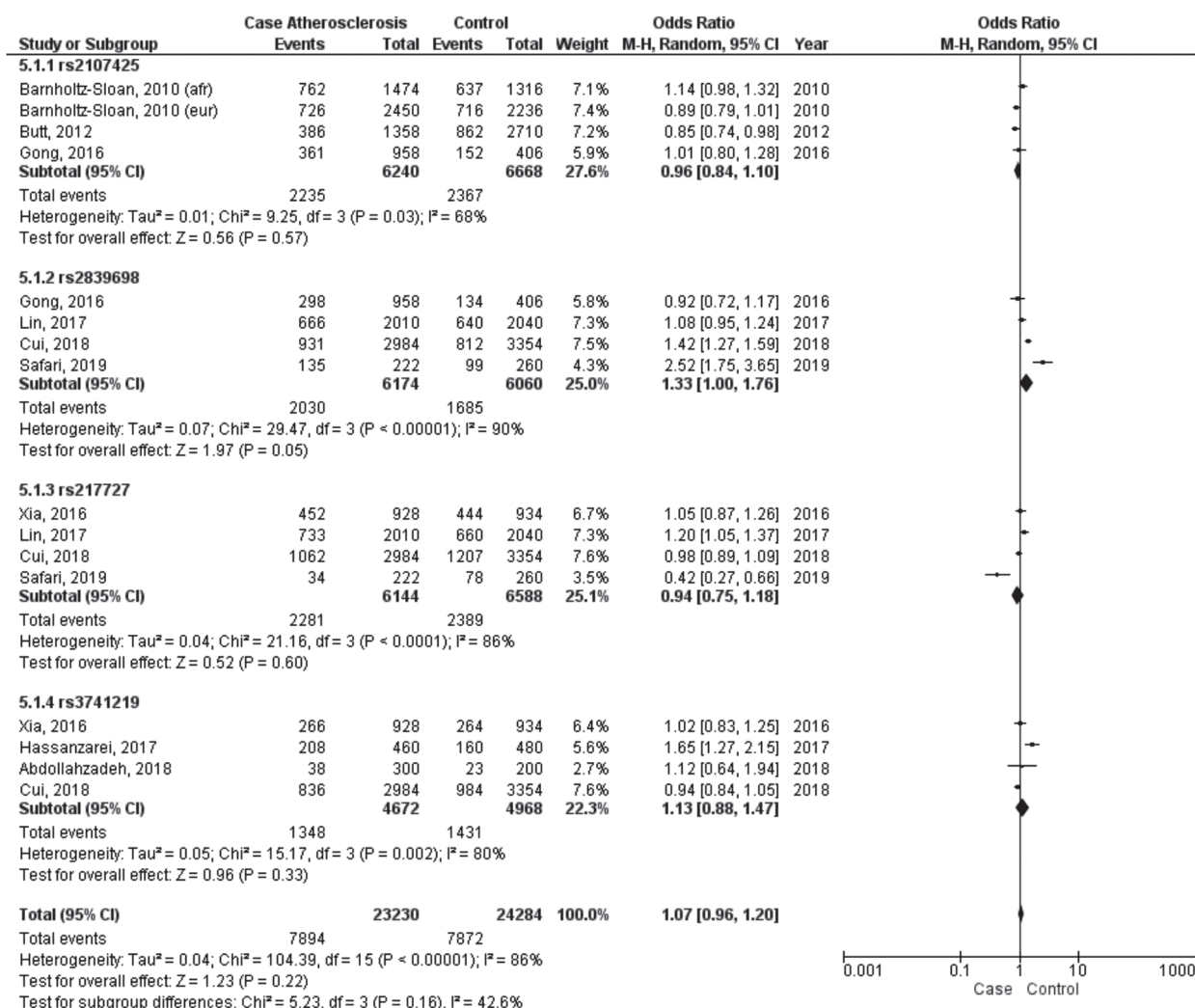


Рис. 2. Мета-анализ ассоциации rs2107425, rs2839698, rs217727, rs3741219 гена *H19* с риском рака молочной железы, аллельная модель

Fig. 2. Meta-analysis of the association of *H19* gene rs2107425, rs2839698, rs217727, rs3741219 with breast cancer risk, allelic model

к конкретным причинам, так как в основе его развития задействовано неизвестное количество факторов и механизмов. Широко признано, что на рак могут влиять мутации в генах [18, 19]. Многочисленные исследования подтвердили, что днРНК играют важную роль в различных биологических процессах, таких как клеточный цикл, эпигенетическая регуляция, регуляция транскрипции, реакция на стресс и поддержание плюрипотентности [20]. Большое количество SNP, расположенных в днРНК, может влиять на экспрес-

сию и функцию генов, изменяя их вторичную структуру, что в конечном итоге приводит к возникновению и прогрессированию рака [21].

В этом мета-анализе мы оценили связь между полиморфизмами rs2107425, rs2839698, rs217727, rs3741219 гена *H19*, который кодирует днРНК, с риском развития рака молочной железы в девяти исследованиях.

Наши результаты показали, что только полиморфизм rs2839698 был связан с риском развития рака мо-

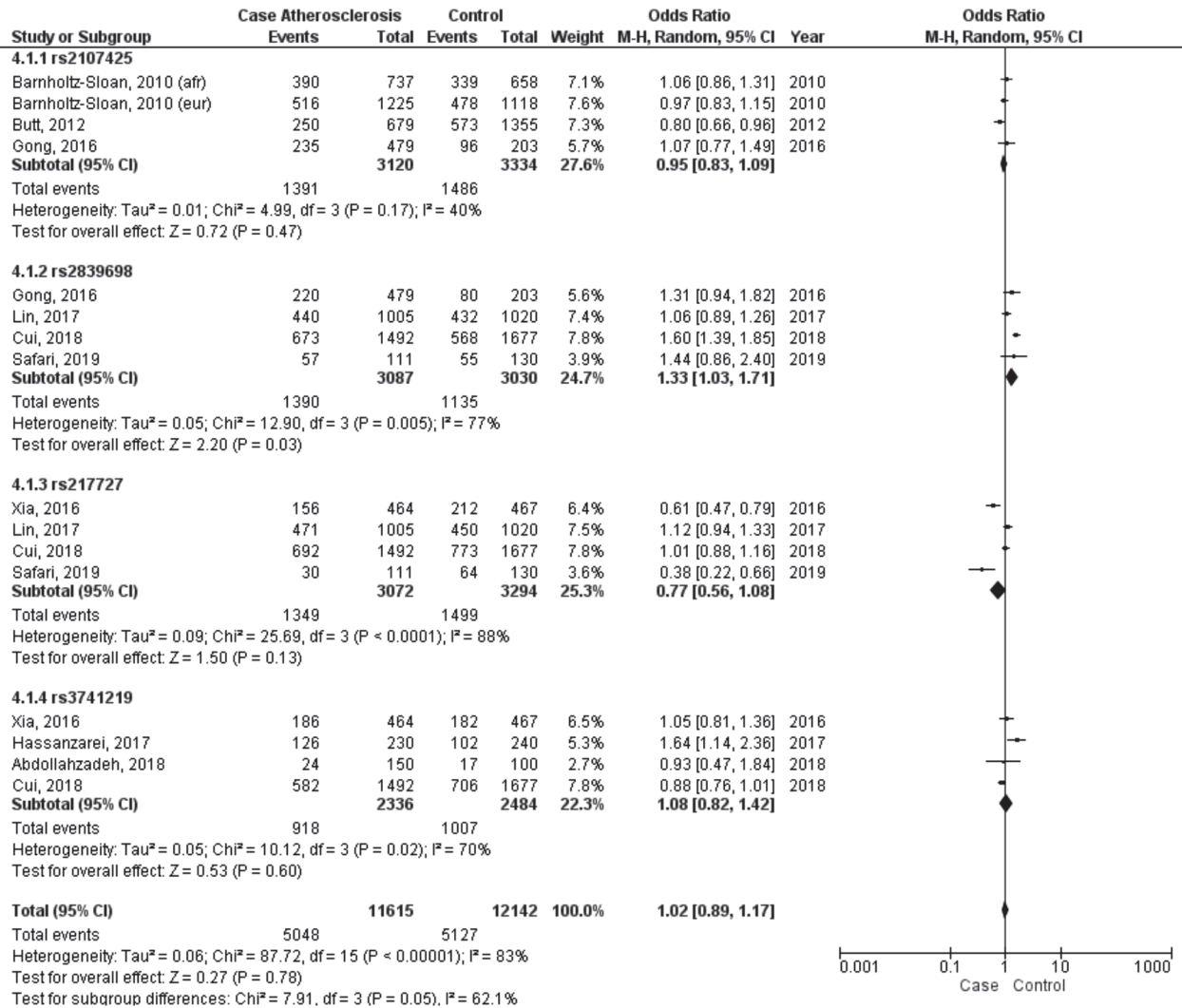


Рис. 3. Результаты мета анализа ассоциации rs2107425, rs2839698, rs217727, rs3741219 гена *H19* и риском рака молочной железы рецессивная модель

Fig. 3. Meta-analysis of the association of *H19* gene rs2107425, rs2839698, rs217727, rs3741219 with breast cancer risk, recessive model

лочной железы. Полиморфный локус rs2839698 расположен в области экзона, что с большей вероятностью может изменять консервативную структуру *H19* или комплементарные последовательности генов-мишеней. Таким образом, rs2839698 может изменять аффинность *H19* при связывании с взаимодействующими элементами, в то время как SNP в области интрона могут участвовать в альтернативном сплайсинге и регуляции транскрипции *H19* [22–23].

Наше исследование имеет некоторые ограничения, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов. Мы не включали в анализ данные об этнической принадлежности, возрасте, весе, росте, привычке курить, диабете и других возможных параметрах.

В заключение, этот мета-анализ продемонстрировал статистически значимую связь между полиморфным локусом rs2839698 гена *H19* и риском развития рака молочной железы.

Литература/References

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Yuan Y., Wang Y., Niu X. et al. Association of lncRNA H19 polymorphisms with cancer susceptibility: An updated meta-analysis based on 53 studies. *Frontiers in genetics.* 2022;(13):1051766. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1051766>
- Taniue K., Akimitsu N.. The Functions and Unique Features of lncRNAs in Cancer Development and Tumorigenesis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(2):632. <https://doi.org/10.3390/ijms22020632>
- Ghahramani Almanghadim H., Ghorbian S., Khademi N.S. et al. New Insights into the Importance of Long Non-Coding RNAs in Lung Cancer: Future Clinical Approaches. *DNA and cell biology.* 2021;40(12):1476–1494. <https://doi.org/10.1089/dna.2021.0563>
- Kallen A.N., Zhou X.B., Xu J. et al. The imprinted H19 lncRNA antagonizes let-7 microRNAs. *Molecular cell.* 2013;52(1):101–112. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2013.08.027>
- Yoshimizu T., Miroglio A., Ripoché M.A. et al. The H19 locus acts in vivo as a tumor suppressor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2008;105(34):2417–12422. <https://doi.org/10.1073/pnas.0801540105>
- Zhang L., Yang F., Yuan J.H. et al. Epigenetic activation of the MiR-200 family contributes to H19-mediated metastasis suppression in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis.* 2013;34(3):577–586. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgs381>
- Moher D., Shamseer L., Clarke M. et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015;4(1):1. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>
- Barnholtz-Sloan J.S., Shetty P.B., Guan X. et al. FGFR2 and other loci identified in genome-wide association studies are associated with breast cancer in African-American and younger women. *Carcinogenesis.* 2010;31(8):1417–1423. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgq128>
- Butt S., Harlid S., Borgquist S. et al. Genetic predisposition, parity, age at first childbirth and risk for breast cancer. *BMC research notes.* 2012;(5):414. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-5-414>
- Gong W.J., Yin J.Y., Li X.P. et al. Association of well-characterized lung cancer lncRNA polymorphisms with lung cancer susceptibility and platinum-based chemotherapy response. *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine.* 2016;37(6):8349–8358. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-4497-5>
- Xia Z., Yan R., Duan F. et al. Genetic Polymorphisms in Long Noncoding RNA H19 Are Associated With Susceptibility to Breast Cancer in Chinese Population. *Medicine.* 2016;95(7):e2771. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002771>
- Hassanzareei S., Hashemi M., Sattarifarid H. et al. Genetic polymorphisms in long noncoding RNA H19 are associated with breast cancer susceptibility in Iranian population. *Meta Gene.* 2017 Dec;(14):1–5. <https://doi.org/10.2147/OTT.S127962>
- Lin Y., Fu F., Chen Y. et al. Genetic variants in long noncoding RNA H19 contribute to the risk of breast cancer in a southeast China Han population. *OncoTargets and therapy.* 2017;(10):4369–4378. <https://doi.org/10.2147/OTT.S127962>
- Cui P., Zhao Y., Chu X. et al. SNP rs2071095 in lincRNA H19 is associated with breast cancer risk. *Breast cancer research and treatment.* 2018;171(1):161–171. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4814-y>
- Abdollahzadeh S., Ghorbian S. Association of the study between lncRNA-H19 gene polymorphisms with the risk of breast cancer. *Journal of clinical laboratory analysis.* 2019;33(3):e22826. <https://doi.org/10.1002/jcla.22826>
- Safari M.R., Mohammad Rezaei F., Dehghan A. et al. Genomic variants within the long non-coding RNA H19 confer risk of breast cancer in Iranian population. *Gene.* 2019;(701):121–124. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.03.036>
- Li W., Jiang X., Jin X. et al. Significant association between long non-coding RNA H19 polymorphisms and cancer susceptibility: A PRISMA-compliant meta-analysis and bioinformatics prediction. *Medicine (Baltimore).* 2020 Apr;99(15):e19322. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019322>
- Kit O.I., Timofeeva S.V., Sitkovskaya A.O. et al. Biobank of the “National Medical Research Centre for Oncology” as a resource for conducting research in the field of personalized medicine. *Modern Oncology.* 2022; (24):6–11. doi:10.26442/18151434.2022.1.201384
- Chen L., Zhang S. Long noncoding RNAs in cell differentiation and pluripotency. *Cell and tissue research.* 2016;366(3):509–521. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2451-5>
- Gao Y., Liu Y., Du L. et al. Down-regulation of miR-24-3p in colorectal cancer is associated with malignant behavior. *Medical oncology (Northwood, London, England).* 2015;32(1):362. <https://doi.org/10.1007/s12032-014-0362-4>
- Liu X., Zhao Y., Li Y., Zhang J. Quantitative assessment of lncRNA H19 polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis based on 48,166 subjects. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology.* 2020;48(1):15–27. <https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1699804>
- Vladimirova L.Yu., Storozhakova A.E., Snezhko T.A., et al. Hormone-positive HER2-negative metastatic breast cancer: decision making in real clinical practice. *South Russian Journal of Cancer.* 2020;1(2):46–51. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-6>