

МУТАЦИИ В ГЕНАХ BRCA1 И BRCA2 КАК ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКТОР НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ГИМАЕВА РЕГИНА РАШИТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-4906-166X; ординатор Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420012, Казань, ул. Карла Маркса, 74; лаборант-исследователь НИЛ OpenLab «Генные и клеточные технологии» НКЦ прецизионной и регенеративной медицины Института фундаментальной медицины и биологии, Россия, 420021, Казань, ул. Парижской Коммуны, 9, e-mail: gimaeva.regina2013@yandex.ru

КУПРИЯНОВА ЕЛЕНА АНДРЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-9185-4217; младший научный сотрудник НИЛ «Омиксные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420021, Казань, ул. Парижской Коммуны, 9, e-mail: fewrandomletters@gmail.com

ГАБЕЛКО ДЕНИС ИГОРЕВИЧ, преподаватель кафедры фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420012, Казань, ул. Карла Маркса, 74, e-mail: freeden777@mail.ru

Реферат. Цель исследования – анализ медицинской литературы, посвященной мутациям в генах BRCA1 и BRCA2, ассоциированным с возникновением рака молочной железы. **Материал и методы.** Проведен анализ научной и медицинской литературы, посвященной мутациям генов BRCA1/2, обуславливающих высокий риск развития рака молочной железы. **Результаты и их обсуждение.** Рак молочной железы представляет собой одно из самых распространенных злокачественных новообразований среди женщин. Согласно статистическим данным, рак молочной железы, имеющий наследственную предрасположенность, составляет 5–10% от общей заболеваемости. Известно более 1000 различных мутаций генов, способствующих возникновению рака молочной железы. Мутации в генах BRCA1 и BRCA2 обуславливают высокий риск возникновения рака молочной железы, на их долю приходится до 30% случаев. Нарушение нормальной функции генов BRCA1 и BRCA2 приводит к ошибкам репарации нитей ДНК, что в свою очередь вызывает дальнейшую клеточную пролиферацию с возникшими в клетках мутациями и индуцирующей запрограммированную клеточную смерть. **Выводы.** Своевременное обращение за медико-генетическим консультированием является неотъемлемой составляющей помощи пациентам при онкологических патологиях. Выявление онкологического заболевания, передаваемого по наследству, имеет колоссальное значение, так как позволяет своевременно изменить тактику проводимого лечения и применить персонализированный подход, а также оценить возможность одновременного использования хирургического лечения и профилактической контралатеральной мастэктомии в каждом конкретном случае. Согласно литературным данным, точная генетическая идентификация формы наследственного рака молочной железы с последующей персонализированной терапией способна снизить смертность пациентов на 90%. Это позволяет рассматривать генетическое тестирование как один из важнейших инструментов для повышения эффективности лечения онкологических больных.

Ключевые слова: мутации, гены BRCA1 и BRCA2, наследственный рак, рак молочной железы.

Для ссылки: Гимаева, Р.Р. Мутации в генах BRCA1 и BRCA2 как этиологический фактор наследственного рака молочной железы / Р.Р. Гимаева, Е.А. Куприянова, Д.И. Габелко // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, вып. 4. – С. 39–43. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(4).39-43.

MUTATIONS IN BRCA1 AND BRCA2 GENES AS A CAUSE OF HEREDITARY BREAST CANCER

GIMAEVA REGINA R., ORCID ID: 0000-0002-4906-166X; resident of Institute of biology and fundamental medicine of Kazan Federal University, Russia, 420012, Kazan, Karl Marx str., 74; laboratory and research assistant of OpenLab «Genetic and Cellular Technologies» research laboratory, Precision and Regenerative Medicine Center of Institute of biology and fundamental medicine, Russia, 420021, Kazan, Parizhskaja Kommuna str., 9, e-mail: gimaeva.regina2013@yandex.ru

KUPIRYANOVA ELENA A., ORCID ID: 0000-0002-9185-4217; junior researcher of OpenLab «Omics Technologies» research laboratory of Institute of biology and fundamental medicine of Kazan Federal University, Russia, 420021, Kazan, Parizhskaja Kommuna str., 9, e-mail: fewrandomletters@gmail.com

GABELKO DENIS I., lecturer of the Department of clinical medicine fundamental basis of Institute of biology and fundamental medicine of Kazan Federal University, Russia, 420012, Kazan, Karl Marx str., 74, e-mail: freeden777@mail.ru

Abstract. Aim. The aim of the study was to analyze the medical literature on mutations in BRCA1 and BRCA2 genes associated with breast cancer. **Material and methods.** The scientific and medical literature on mutations of BRCA1/2 genes causing high risk of breast cancer was reviewed. **Results and discussion.** Breast cancer is one of the most common malignancies in women. According to statistics, breast cancer, which has a hereditary predisposition, accounts for 5–10% of the total disease burden. More than 1000 different gene mutations are known to be related to the emergence of breast cancer. Mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes cause high risk of breast cancer, accounting for up to 30% of cases. Violation of the normal function of the BRCA1 and BRCA2 genes leads to DNA filament repair errors, which in turn causes further cell proliferation with mutations occurring in cells and inducing programmed cell death. **Conclusion.** Timely referral for medical and genetic counseling is an integral part of providing assistance to patients with cancer. Detection of an oncological disease transmitted by inheritance is of great importance, as it allows to change the tactics of treatment in time and to apply a personalized approach, as well as to assess the possibility of simultaneous use of surgical treatment and preventative contralateral mastectomy in each case. According to literature data, accurate genetic identification of the form of hereditary breast cancer with subsequent personalized therapy can

reduce the mortality rate of patients by 90%. This allows us to consider genetic testing as one of the most important tools to improve the effectiveness of treatment in cancer patients.

Key words: mutations, BRCA1 and BRCA2 genes, hereditary cancer, breast cancer.

For reference: Gimaeva RR, Kupriyanova EA, Gabelko DI. Mutations in BRCA1 and BRCA2 genes as a cause of hereditary breast cancer. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2020; 13 (4): 39-43. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(4).39-43.

Введение. Рак молочной железы (PMЖ) – онкологическое заболевание, являющееся на сегодняшний день не только медицинской, но и социальной проблемой. Это связано с высокой заболеваемостью и смертностью среди женского населения. По современным данным медицинской литературы, в мире каждый год регистрируют около 1,7 млн новых случаев возникновения рака молочной железы. PMЖ представляет собой самое распространенное онкологическое заболевание среди женского населения [1]. 5–10% от общей заболеваемости составляет наследственный рак молочной железы. На долю наследственного рака молочной железы, обусловленного мутациями в генах BRCA1 и BRCA2, приходится до 30% случаев [2]. Распространенность мутаций в данных генах неодинакова и зависит от исследуемых популяций. Так, например, распространенность мутаций в популяции евреев ашкенази составляет 1:40, в Северной Америке частота мутаций BRCA1 варьирует от 1:500 до 1:1000, а мутаций BRCA2 – от 1:250 до 1:500 [1, 3].

Материал и методы. Проведен анализ научной и медицинской литературы, посвященной мутациям в генах BRCA1 и BRCA2 и их роли в развитии наследственного рака молочной железы.

Результаты и их обсуждение. BRCA-ассоциированный рак молочной железы – онкологическое заболевание, составляющее около 50% всех генетически обусловленных форм рака молочной железы [2, 4–6]. Как правило, данная форма имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Носительству подвержены как женщины, так и мужчины. Зачастую для носителей мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 существенно повышается риск возникновения и дальнейшего прогрессирования не только рака молочной железы, но и иных новообразований, поражающих ткани других органов и систем. Такими примерами могут служить следующие патологии: рак яичников, желудка, поджелудочной железы, толстой кишки, а также меланомы [2, 7–9].

Ген BRCA1 локализован на длинном плече 17-й хромосомы (в локусе 17q21) и включает в себя 22 кодирующих и 2 некодирующих экзона. Так как ген относится к группе генов-супрессоров опухоли, он предотвращает злокачественную трансформацию клеток при помощи кодируемого им белка. Белок BRCA1 состоит из 1863 аминокислотных остатков [10]. Он репрессирует транскрипционную функцию гена рецептора эстрогенов, тем самым помогает сдерживать избыточную пролиферацию клеток молочной железы. К его функциям также относятся: регуляция и контроль клеточного цикла, сборка митотического веретена, дупликация центросом, осуществление репарации двуниевых разрывов ДНК, трансактивация апоптоза и, как следствие, поддержание генетической стабильности [3].

Ген BRCA2 расположен на длинном плече 13-й хромосомы (в локусе 13q12.3) и также является геном-супрессором. Его составляют 26 кодирующих и 1 некодирующий экзон. Кодируемый геном белок BRCA2 содержит 3418 аминокислотных остатков. Его основная функция заключается в регуляции ядерной локализации RAD51 – ключевого момента активации процесса гомологичной рекомбинации [3, 11].

Свое название гены BRCA получили от англ. «Breast CAncer», что в переводе означает «рак молочной железы», как раз из-за связи с этим онкозаболеванием.

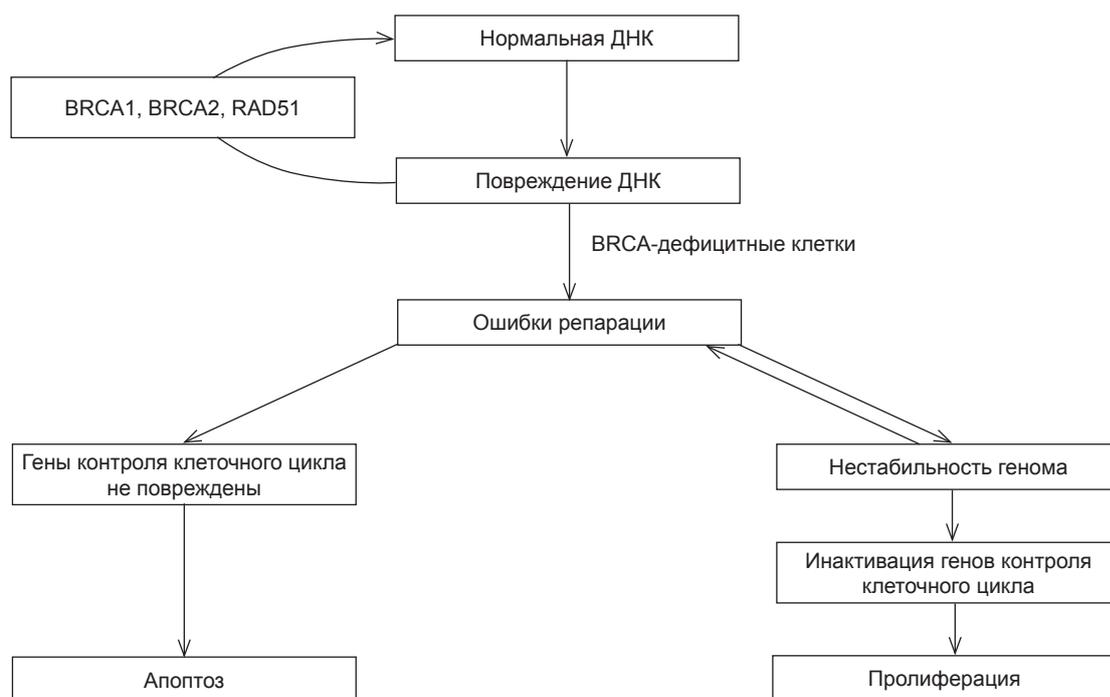
Нарушение и утрата нормальной функции генов BRCA1 и BRCA2 приводят к ошибкам репарации повреждений ДНК. Это вызывает активацию генов контроля и регуляции клеточного цикла, осуществляющих ингибирование дальнейшего роста клеток с возникшими мутациями и индуцирующих апоптоз – запрограммированную клеточную смерть. Накопление ошибок репарации разрывов ДНК влечет за собой нарушения регуляции клеточного цикла, апоптоза, дифференцировки клетки и, как следствие, к нестабильности генома. Данное событие является ключевым в процессе канцерогенеза (*рисунок*).

Сегодня известно порядка 1 тыс. различных мутаций генов BRCA1/2, ассоциированных с раком молочной железы [2, 13, 14]. Мутации в генах BRCA1 и BRCA2 обуславливают высокий риск возникновения новых случаев рака молочной железы. Помимо указанных генов, была обнаружена связь с PMЖ таких генов, как CHEK2, PTEN, TP53, ATM, RAD51, PTEN, NBS1, MSH, MLH и др. Мутации в этих генах обуславливают средний и низкий риск развития рака молочной железы. Некоторые из перечисленных генов представлены в *таблице*.

Как видно из таблицы, мутации в генах BRCA1 и BRCA2 существенно повышают индивидуальный риск развития наследственного рака молочной железы. Так, например, к возрасту 70 лет средние кумулятивные риски развития PMЖ для носителей мутаций гена BRCA1 достигают 57–65%, а для носителей мутаций в гене BRCA2 – 45–49% [15].

Мутации в генах BRCA1 и BRCA2 являются высокопенетрантными. На их пенетрантность оказывают влияние как эндогенные факторы (локализация, тип мутации, сочетание с однонуклеотидными полиморфизмами), так и экзогенные и популяционные факторы. Образ жизни и гормональный метаболизм пациента определяют лишь временные рамки клинического проявления наследственной предрасположенности [3].

Для BRCA-обусловленных форм PMЖ характерен ранний возраст манифестации заболевания и более агрессивное течение, чем при других формах.



Схематическое изображение функционирования генов BRCA1 и BRCA2 и нарушений при утрате их нормальной функции [12]

Риск возникновения рака молочной железы при мутациях в генах, ассоциированных с РМЖ (гены предрасположенности к РМЖ)

Ген	Локус	Функция	Риск	Увеличение риска возникновения РМЖ при мутации в гене
BRCA1	17q21	- Репарация двуниевых разрывов ДНК. - Трансактивация апоптоза, контроль клеточного цикла. - Угнетение транскрипционной функции рецептора эстрогенов	Высокий	В 5–20 раз
BRCA2	13q12	- Репарация двуниевых разрывов ДНК. - Регуляция транскрипции	Высокий	В 5–20 раз
TP53	17p13.1	- Транскрипционный фактор. - Работает в ответ на клеточный стресс и повреждение ДНК. - Участвует в регуляции апоптоза	Высокий	В 5–20 раз
ATM	11q22	- Репарация двуниевых разрывов ДНК. - Активация p53, BRCA1, NBS1, CHEK2	Промежуточный	В 1,5–5 раз
PTEN	10q23	- Контроль роста и пролиферации клеток	Промежуточный	В 1,5–5 раз
CHEK2	22q12.1	- Остановка клеточного цикла; регуляция перехода из одной фазы митотического цикла в другую. - Активация p53	Промежуточный	В 1,5–5 раз
NBS1	8q21	- Репарация двуниевых разрывов ДНК. - Остановка клеточного цикла	Промежуточный	В 1,5–5 раз
MSH,MLH	–	- Репарация неспаренных нуклеотидов	Низкий	В 0,7–1,5 раз

Так, до 80% BRCA1-ассоциированных новообразований при проведении иммуногистохимического исследования молочной железы имеют трижды негативный иммунофенотип (ER-, PR-, HER2/neu-), часто наблюдается базальный фенотип опухоли. Также для новообразований характерна высокая степень злокачественности (преимущественно G3), часто выявляется выраженная лимфоидная инфильтрация [2].

Для генетической идентификации и последующей постановки диагноза применяют следующие методы исследования ДНК и их комбинации: полимеразную цепную реакцию (ПЦР) в реальном времени (real-time PCR) для количественной

оценки копийности гена; ПЦР с электрофорезом при мутационном скрининге всего гена для выявления структурных перестроек; мультиплексную ПЦР и гибридизацию с олигонуклеотидными биочипами для тестирования известных частых мутаций. С целью определения полной нуклеотидной последовательности кодирующей части генов BRCA1 и BRCA2 используется автоматическое секвенирование. Метод Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification (метод MLDPА) применяется для обнаружения крупных геномных перестроек. Также для диагностики используются многие другие современные генетические методы исследования [5].

При выявлении мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 рекомендовано проведение минимального комплекса обязательных диагностических процедур:

1. Врачебный осмотр пациентки, включающий в себя полный сбор семейного анамнеза (пациентке предлагается анкета для добровольного обследования на генетическую предрасположенность к онкологическим заболеваниям).

2. Ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез.

3. Ультразвуковое исследование органов малого таза.

4. Маммография (в двух проекциях).

5. Магнитно-резонансная томография (МРТ) молочных желез.

6. Определение уровня сывороточных онкомаркеров СА125, HE-4 (при патологических очагах яичников, труб, брюшины).

7. Осмотр и консультация врача-гинеколога (гинеколога-эндокринолога).

8. Осмотр и консультация врача-генетика.

9. Трепан-биопсия молочных желез с морфологическим, иммуногистохимическим исследованием препаратов (рецепторы эстрогенов, прогестерона, андрогенов, S100, Ki-67, p53, p63, циклин D1) при обнаружении патологических очагов на УЗИ и/или маммографии [16].

К сожалению, не все пациентки с данной патологией своевременно обращаются за медицинской помощью. Зачастую это происходит на самых поздних стадиях, когда процесс приобретает очевидные клинические проявления, ухудшающие качество их жизни, и когда помочь пациентке становится все сложнее. В связи с этим абсолютно справедливыми являются настоятельные рекомендации врачей-маммологов для пациенток с повышенным риском развития РМЖ (при отягощенном онкологическом анамнезе или в случае носительства генов-маркеров) соблюдать следующие самостоятельные манипуляции в домашних условиях: проводить раз в месяц пальпацию каждой молочной железы на наличие выделений (кровянистых или серозных), обращать внимание на внутреннюю поверхность белья с целью исключения каких-либо патологических выделений из сосков, также обращать внимание на форму соска, исключить его втянутость в мягкие ткани молочной железы, обращать внимание на возможное появление отсутствовавших ранее отеков, на изменение сосудистого рисунка, на возникновение асимметрии между правой и левой железами, на увеличение размера только одной молочной железы при неизменности размеров второй, тщательно пальпировать каждую молочную железу с целью исключения образования внутренних уплотнений, а также регулярно проверять подмышечные впадины, так как в этих областях можно обнаружить воспаление лимфатических узлов, что, безусловно, является «тревожным звоночком» и требует немедленного обращения к специалисту. Помимо самообследования, большая роль в своевременном обнаружении патологии принадлежит плановым медосмотрам и диспансеризации. Именно при их проведении у боль-

шинства женщин впервые обнаруживают данную патологию. Особенно внимательны к своему здоровью должны быть женщины, достигшие менопаузы, и женщины, родственники которых (главным образом, по женской линии) имеют в анамнезе РМЖ или являются носителями представленных выше мутаций.

Выводы. На сегодняшний день медико-генетическое консультирование является неотъемлемой составляющей онкологической помощи. Выявление наследственного характера онкологического заболевания имеет колоссальное значение, потому как позволяет изменить тактику проводимого лечения и применить персонифицированный подход: произвести индивидуальный подбор таргетной химиотерапии, определить объем и радикальность хирургического лечения, а также оценить возможность одновременного использования хирургического лечения и профилактической контралатеральной мастэктомии в каждом конкретном случае. По литературным данным, точная генетическая идентификация формы наследственного РМЖ с последующей персонифицированной терапией способна снизить смертность пациенток, страдающих РМЖ, на 90%. Аутосомно-доминантный тип наследования BRCA-ассоциированного РМЖ также позволяет прогнозировать накопление и возникновение новых случаев заболевания в семье и, что немаловажно, обнаружить у членов семьи новообразование на ранних стадиях. Все это позволяет говорить о генетическом тестировании как об одном из важнейших и необходимых инструментов для повышения эффективности лечения онкологических больных [2].

Прозрачность исследования. Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания 0671-2020-0058 в сфере научной деятельности. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лаптиева, С.А. Молекулярно-генетический «портрет» рака молочной железы / С.А. Лаптиева, М.А. Корженевская, Е.Н. Имянитов // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2017. – № 2. – С.12–22.
2. Алгоритм молекулярно-генетического обследования для выявления наследственного BRCA-ассоциированного рака молочной железы / Г.П. Снигирева, В.А. Румянцова, Е.И. Новикова [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2019. – № 47 (1). – С.54–65.
3. Любченко, Л.Н. Медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика при наследственной предрасположенности к раку молочной железы и раку яичников / Л.Н. Любченко, Е.И. Батенева. – М.: ИГ РОНЦ, 2014. – 76 с.
4. Parkes, A. Systemic treatment strategies for patients with hereditary breast cancer syndromes / A. Parkes, B.K. Arun, J.K. Litton // Oncologist. – 2017. – Vol. 22 (6). – P.655–666.

5. Paul, A. The breast cancer susceptibility genes (BRCA) in breast and ovarian cancers / A. Paul, S. Paul // *Front Biosci (Landmark Ed)*. – 2014. – Vol. 19. – P.605–618.
6. Prevalence of the most frequent BRCA1 mutations in Polish population / I. Brozek, C. Cybulska, M. Ratajska [et al.] // *J. Appl. Genet.* – 2011. – Vol. 52 (3). – P.325–330.
7. Наследственный рак молочной железы и яичников / Л.Н. Любченко, Е.И. Батенева, И.С. Абрамов [и др.] // *Злокачественные опухоли*. – 2013. – № 2. – С.53–61.
8. Triple-negative breast cancer risk genes identified by multigene hereditary cancer panel testing / H. Shimelis, H. LaDuca, C. Hu [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2018. – Vol. 110 (8). – P.855–862.
9. Van der Groep, P. Pathology of hereditary breast cancer / P. Van der Groep, E. Van der Wall, P.J. Van Diest // *Cell Oncol, (Dordr)*. – 2011. – Vol. 34 (2). – P.71–88.
10. Мутации генов BRCA1, BRCA2 – будущее предиктивной онкологии: обзор литературы / В.Н. Дмитриев, И.В. Сухотерин, И.И. Зыбенко, Т.В. Дмитриева // *Опухоли женской репродуктивной системы*. – 2012. – № 1. – С.13–16.
11. Бит-Сава, Е.М. Наследственный рак молочной железы / Е.М. Бит-Сава, М.Б. Белогурова // *Сибирский онкологический журнал*. – 2013. – № 1. – С.75–81.
12. Наследственный рак молочной железы: генетическая и клиническая гетерогенность, молекулярная диагностика, хирургическая профилактика в группах риска / Л.Н. Любченко, Е.И. Батенева, И.К. Воротников [и др.] // *Успехи молекулярной онкологии*. – 2014. – № 2. – С.16–25.
13. BRCA1 and BRCA2 sequence variations detected with next-generation sequencing in patients with premature ovarian insufficiency / N.K. Yilmaz, P.H. Karagin, Y.K. Terzi [et al.] // *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* – 2016. – Vol. 17 (2). – P.77–82.
14. Targeted sequencing of BRCA1 and BRCA2 across a large unselected breast cancer cohort suggests that one-third of mutations are somatic / C. Winter, M.P. Nilsson, E. Olsson [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2016. – Vol. 27 (8). – P.1532–1538.
15. Chen, S. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance / S. Chen, G. Parmigiani // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P.1329–1333.
16. Профилактика рака молочной железы и рака яичников у носителей мутаций генов BRCA1/BRCA2: клинические рекомендации. – 2020 [updated:2020April27]. – URL: https://promisan.ru/storage/uploads/file/s/i/g/7frzhgbv/Protokol_BRCA.pdf
4. Parkes A, Arun BK, Litton JK. Systemic treatment strategies for patients with hereditary breast cancer syndromes. *Oncologist*. 2017; 22 (6): 655–666.
5. Paul A, Paul S. The breast cancer susceptibility genes (BRCA) in breast and ovarian cancers. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2014; 19: 605–618.
6. Brozek I, Cybulska C, Ratajska M, Piatkowska M, Kluska A, Balabas A, Dabrowska M, Nowakowska D, Niwinska A, Pamula-Pilat J, Tecza K, Pekala W, Rembowska J, Nowicka K, Mosor M, Januszkiewicz-Lewandowska D, Rachtan J, Grzybowska E, Nowak J, Steffen J, Limon J. Prevalence of the most frequent BRCA1 mutations in Polish population. *J Appl Genet*. 2011; 52 (3): 325–330.
7. Lyubchenko LN, Bateneva EI, et al. Nasledstvennyj rak molochnoj zhelezy i yaichnikov [Hereditary breast and ovarian cancer]. *Zlokachestvennye opuholi [Malignant tumors]*. 2013; 2: 53–61.
8. Shimelis H, LaDuca H, Hu C, Hart SN, Na J, Thomas A, Akinhanmi M, Moore RM, Brauch H, Cox A, Eccles DM, Ewart-Toland A, Fasching PA, Fostira F, Garber J, Godwin AK, Konstantopoulou I, Nevanlinna H, Sharma P, Yannoukakos D, Yao S, Feng BJ, Tiffin Davis B, Lilyquist J, Pesaran T, Goldgar DE, Polley EC, Dolinsky JS, Couch FJ. Triple-negative breast cancer risk genes identified by multigene hereditary cancer panel testing. *J Natl Cancer Inst*. 2018; 110 (8): 855–862.
9. Van der Groep P, Van der Wall E, Van Diest PJ. Pathology of hereditary breast cancer. *Cell Oncol (Dordr)*. 2011; 34 (2): 71–88.
10. Dmitriev VN, Suhoterin IV, et al. Mutacii genov BRCA1, BRCA2 – budushchee prediktivnoj onkologii: obzor literatury [Mutations of the BRCA1, BRCA2 genes – the future of predictive oncology: literature review]. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoj sistemy [Tumors of the female reproductive system]*. 2012; 1: 13-16.
11. Bit-Sava EM, Belogurova MB. Nasledstvennyj rak molochnoj zhelezy [Hereditary Breast Cancer]. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal [Siberian Oncology Journal]*. 2013; 1: 75-81.
12. Lyubchenko LN, Bateneva EI, et al. Nasledstvennyj rak molochnoj zhelezy: geneticheskaya i klinicheskaya geterogennost', molekulyarnaya diagnostika, hirurgicheskaya profilaktika v gruppah riska [Hereditary breast cancer: genetic and clinical heterogeneity, molecular diagnostics, surgical prophylaxis at risk]. *Uspekhi molekulyarnoj onkologii [Advances in Molecular Oncology]*. 2014; 2: 16–25.
13. Yilmaz NK, Karagin PH, Terzi YK, Kahyaoğlu İ, Yilmaz S, Erkaya S, Şahin Fİ. BRCA1 and BRCA2 sequence variations detected with next-generation sequencing in patients with premature ovarian insufficiency. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2016; 17 (2): 77–82.
14. Winter C, Nilsson MP, Olsson E, George AM, Chen Y, Kvist A, Törngren T, Vallon-Christersson J, Hegardt C, Häkkinen J, Jönsson G, Grabau D, Malmberg M, Kristoffersson U, Rehn M, Gruvberger-Saal SK, Larsson C, Borg Å, Loman N, Saal LH. Targeted sequencing of BRCA1 and BRCA2 across a large unselected breast cancer cohort suggests that one-third of mutations are somatic. *Ann Oncol*. 2016; 27 (8): 1532–1538.
15. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 1329-1333.
16. Klinicheskie rekomendacii «Profilaktika raka molochnoj zhelezy i raka yaichnikov u nositelej mutacij genov BRCA1/BRCA2» [Clinical guidelines «Prevention of breast cancer and ovarian cancer in carriers of mutations of the BRCA1/BRCA2 gene mutations»]. 2020; https://promisan.ru/storage/uploads/file/s/i/g/7frzhgbv/Protokol_BRCA.pdf

REFERENCES

1. Laptiev SA, Korzhenevskaya MA, Imyaninov EN. Molekulyarno-geneticheskij «portret» raka molochnoj zhelezy [Molecular genetic «portrait» of breast cancer]. *Uchenye zapiski SPbGMU imeni akademika IP Pavlova [Scientific notes of St Petersburg State University named after IP Pavlova]*. 2017; 2: 12-22.
2. Snigireva GP, Rumyancheva VA, Novikova EI, et al. Algoritm molekulyarno-geneticheskogo obsledovaniya dlya vyyavleniya nasledstvennogo BRCA-associirovannogo raka molochnoj zhelezy [Molecular genetic screening algorithm for detecting hereditary BRCA-associated breast cancer]. *Al'manah klinicheskoy mediciny [Clinical Medicine Almanac]*. 2019; 47 (1): 54–65.
3. Lyubchenko LN, Bateneva EI. Mediko-geneticheskoe konsul'tirovanie i DNK-diagnostika pri nasledstvennoj predispozitsionnosti k raku molochnoj zhelezy i raku yaichnikov [Genetic counseling and DNA diagnostics for an inherited predisposition to breast and ovarian cancer]. *Moskva: IG RONC [Moscow: IG RONC]*. 2014; 76 p.