

Для цитирования: Гервас П.А., Молоков А.Ю., Панферова Е.В., Писарева Л.Ф., Чердынцева Н.В. Этнические аспекты наследственного рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18 (2): 102–108. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-102-108.

For citation: Gervas P.A., Molokov A.Yu., Panpherova E.V., Pisareva L.Ph., Cherdyntseva N.V. Ethnic aspects of hereditary breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18 (2): 102–108. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-102-108.

## ЭТНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

П.А. Гервас<sup>1</sup>, А.Ю. Молоков<sup>2</sup>, Е.В. Панферова<sup>3</sup>, Л.Ф. Писарева<sup>1</sup>,  
Н.В. Чердынцева<sup>1,2</sup>

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия<sup>1</sup>

Россия, г. Томск, 634009, пер. Кооперативный, 5. E-mail: pgervas@yandex.ru<sup>1</sup>

Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск, Россия<sup>2</sup>

Россия, г. Томск, 634050, пр. Ленина, 36<sup>2</sup>

ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», г. Иркутск, Россия<sup>3</sup>

Россия, г. Иркутск, 664035, ул. Фрунзе, 32<sup>3</sup>

### Аннотация

**Цель исследования** – провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о спектре мутаций генов BRCA1 и BRCA2 в различных этнических группах Российской Федерации. **Материал и методы.** В обзор включены данные исследований о частоте встречаемости мутаций РМЖ-ассоциированных генов у различных этнических групп Российской Федерации, опубликованные за последние 10 лет. Поиск производился в системах PubMed, eLIBRARY и др. **Результаты.** В настоящее время тестирование BRCA1/2 мутаций является стандартом в лечении наследственного РМЖ у «славянских» пациентов с семейной историей, достигнут прогресс в разработке новых противоопухолевых препаратов и значительный рост показателей выживаемости, идентифицировано более 1000 мутаций гена BRCA1, продолжается поиск патогенных клинически значимых мутаций для данной группы больных. Однако на данный момент отсутствуют сведения о молекулярных факторах, которые обуславливают риск развития наследственных форм РМЖ для коренного населения Российской Федерации (буряты, эвенки, якуты, алтайцы, тувинцы, хакасы и др.). Таким образом, современные достижения молекулярной онкологии в лечении наследственных форм РМЖ не доступны для коренного населения Российской Федерации. **Заключение.** Представленные данные подтверждают актуальность поиска маркеров ранней диагностики, эффективности терапии, риска прогрессирования РМЖ у коренных этносов. Данные о молекулярных механизмах наследственного РМЖ у этнических групп с семейной историей, принадлежащих к монголоидной расе, позволят в перспективе разработать инновационные стратегии персонализированной молекулярной терапии.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, эпидемиология рака молочной железы, мутации в генах BRCA1 и BRCA2, этнические различия.

## ETHNIC ASPECTS OF HEREDITARY BREAST CANCER

P.A. Gervas<sup>1</sup>, A.Yu. Molokov<sup>2</sup>, E.V. Panpherova<sup>3</sup>, L.Ph. Pisareva<sup>1</sup>,  
N.V. Cherdyntseva<sup>1,2</sup>

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia<sup>1</sup>

5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: pgervas@yandex.ru<sup>1</sup>

Tomsk State University, Tomsk, Russia<sup>2</sup>

36, Lenin Ave, 634050-Tomsk, Russia<sup>2</sup>

Regional Oncological Dispensary, Tomsk, Russia<sup>3</sup>

32, Frunze Street, 664035-Irkutsk, Russia<sup>3</sup>

## Abstract

This study aimed to reveal the spectrum of BRCA1 and BRCA2 genes mutation in various ethnic groups of the Russian Federation. A systematic literature search includes data for the past 10 years and was conducted by using electronic databases of Pubmed, eLIBRARY and ect. **Material and Methods.** The review includes research data on the frequency of mutations of breast cancer-associated genes in various ethnic groups of the Russian Federation. **Results.** For «Slavic» patients with a family history, the BRCA1/2 mutation testing is the standard of care. In addition, the development of new antitumour drugs has resulted in improved survival rates. More than 1000 mutations of the BRCA1 gene have been identified. Recent research is focused on the confirmation of the beneficial effect of identified mutations. For the indigenous population (Mongoloid ethnic groups), there are no standards for the treatment of inherited breast cancer. Thus, the advances in molecular oncology for the treatment of hereditary breast cancer are not available for the indigenous population of the Russian Federation. **Conclusion.** In this context, the search for markers of early cancer detection and the development of criteria for therapy response are relevant for indigenous people. The development of new predictive and prognostic criteria of breast cancer among Mongoloid ethnic groups with a family history will allow the innovative strategies for personalized molecular therapy to be developed.

**Key words:** breast cancer, epidemiology of a breast cancer, BRCA1 and BRCA2 mutations, ethnic differences.

### Эпидемиологические аспекты РМЖ

В мире ежегодно регистрируется более миллиона случаев рака молочной железы (РМЖ), в Российской Федерации – свыше 50 тысяч. Абсолютное число заболевших РМЖ с каждым годом увеличивается на 0,1–0,2 % [1]. В России РМЖ является ведущей онкологической патологией у женского населения. В 2017 г. зарегистрировано 70 569 новых больных РМЖ, заболеваемость составила 51,95 случая на 100 тыс. населения. Максимальный стандартизованный показатель заболеваемости РМЖ приходится на Нижегородскую область (63,12 на 100 тыс. женщин), Ивановскую область (62,03 на 100 тыс. женщин), г. Санкт-Петербург (60,11 на 100 тыс. женщин), г. Севастополь (58,70 на 100 тыс. женщин). Также высокие показатели заболеваемости зарегистрированы в Республике Карелия – 57,46 на 100 тыс., в г. Москве – 56,3 на 100 тыс. женщин. Низкие цифры заболеваемости характерны для республик Ингушетия – 25 на 100 тыс., Дагестан – 20,14 на 100 тыс., Чечня – 19,6 на 100 тыс. Следует отметить, что заболеваемость РМЖ за 10 лет выросла в 1,5 раза: в 2007 и 2017 гг. стандартизованные показатели заболеваемости составили 67,95 и 89,6 на 100 тыс. населения соответственно. Показатели онкологической смертности от РМЖ в России находятся на первом месте и составляют от 18,46 до 22,1 на 100 тыс. женщин. Статистические данные заболеваемости и смертности от РМЖ в России существенно превышают показатели развитых стран [2]. Снижение показателей смертности может быть достигнуто совершенствованием подходов ранней диагностики, в том числе на основе идентификации молекулярных маркеров высокого риска заболевания, и повышением эффективности противоопухолевой терапии.

### Наследственно обусловленный РМЖ

До 10 % случаев РМЖ обусловлено накоплением мутаций генов репарации BRCA1/2

(наследственный синдром РМЖ), фатально увеличивающих риск возникновения данной патологии до 85–100 %. Мутации в генах BRCA1/2 приводят к потере функции белков, кодируемых этими генами, а также к нарушению основного механизма репарации двунитевых разрывов ДНК, следствием чего является повышенный риск возникновения злокачественных новообразований [3, 4]. Мутации генов BRCA1/2 предрасполагают к злокачественным новообразованиям молочной железы, яичников и желудка, раку поджелудочной железы, раку молочной железы у мужчин и раку простаты [5]. В РФ проведены исследования по идентификации мутаций, ассоциированных с наследственными формами РМЖ. Для населения России славянского происхождения была выявлена наиболее распространенная «founder» мутация 5382insC, которая составляет до 90 % всех мутаций гена BRCA1 у пациенток с РМЖ независимо от региона проживания [5, 6]. Идентификация мутаций в генах репарации ДНК BRCA1/2, приводящих к нарушениям в работе системы репарации и высокому повреждающему эффекту ДНК-токсичных агентов (ионизирующая радиация), позволяет не только прогнозировать эффективность режимов химиотерапии (производные платины, PARP-ингибиторы), но и определять прогноз заболевания [7]. Отмечены более высокие показатели выживаемости у пациентов с BRCA2-ассоциированным РМЖ по сравнению с BRCA1-ассоциированным спорадическим РМЖ. Необходимость выявления мутаций генов BRCA1/2 у больных РМЖ связана не только с возможностью профилактики заболевания у «здоровых» родственников носителей мутации BRCA1/2, но и с ранней диагностикой РМЖ, когда лечение наиболее эффективно. Так, проведение профилактических мастэктомий среди здоровых носительниц мутаций генов BRCA1/2 позволяет снизить риск возникновения РМЖ до 2–5 % [8]. Все вышеперечисленные преимущества и достижения молекулярной онкологии в лечении

наследственных форм РМЖ остаются в настоящее время доступными только для биологически изолированных народностей, характеризующихся выраженным эффектом предшественника (founder effect), то есть преобладанием повторяющихся мутаций в BRCA1 и BRCA2 генах.

### Этноспецифические мутации генов BRCA1/2

В работе К. Fatemeh et al. [9] подробно описаны «founder» мутации, ассоциированные с наследственными формами РМЖ, у различных этносов по всему миру. Авторы акцентируют внимание на этнических группах, для которых до сих пор не найдены «founder» мутации: этнические народности в странах Латинской Америки (Куба, Мексика, Бразилия, Чили, Венесуэла), Европы (Норвегия, Швейцария, Румыния, Хорватия), Азии (Иран, Ливан, Шри-Ланка, Вьетнам, Израиль, Тайланд), а также Африки (Нигерия, Тунис, Алжир), Австралии. Поиск «founder» мутаций среди этнических групп актуален не только для вышеперечисленных территорий, но имеет важное значение и для России. Согласно данным переписи населения 2010 г., в России проживают представители более 200 национальностей (этнических групп). Около 80 % населения России составляют русские (славяне), до 10 % – татары, белорусы, украинцы, башкиры, чуваша, чеченцы, армяне и по 0,5 % приходится на долю казахов, якутов, бурят, ингушей, удмуртов, осетин и др. Для коренного населения азиатской части Российской Федерации (буряты, эвенки, якуты, алтайцы, тувинцы, хакасы и др.) вопрос о молекулярных факторах, обуславливающих риск развития наследственных форм РМЖ, остается малоизученным. В табл. 1 представлены этнические группы РФ, в которых изучался спектр мутаций генов, ассоциированных с РМЖ.

### Генетические особенности этносов России

Широкомасштабные исследования сотрудников НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ на территории Сибири позволили получить уникальные данные о генетической компоненте наследственных заболеваний в разных этносах, в основном это касается моногенных болезней, заболеваний сердечно-сосудистой системы и других патологических состояний, исследований в области наследственных злокачественных новообразований не проводилось. Тем не менее проведенное ранее изучение разнообразия генома этносов России является базой не только для генетики мультифакториальных болезней заболеваний, но и молекулярной эпидемиологии наследственных заболеваний. Так, по генетическим характеристикам этносы азиатской части России можно разделить на три группы: тюркоязычные народы Южной Сибири (южные и северные алтайцы, тувинцы) и киргизы, народы Восточной Сибири (буряты,

эвенки, якуты), европеоидные этносы Средней Азии (таджики и узбеки). Четвертую группу составляют славянские популяции. Показано, что популяции тюркских этносов Южной Сибири (алтайцы и тувинцы) являлись реципиентами значительного потока генов извне и при анализе населения мира кластеризуются с популяциями регионов индийского субконтинента, что говорит о преимущественно индоиранской основе их генофонда. Популяции народов Восточной Сибири (буряты, эвенки, якуты) не характеризуются разнообразием и интенсивным потоком генов извне и демонстрируют тесное генетическое родство, несмотря на выраженные лингвистические различия. Однако для бурят характерно выраженное молекулярное разнообразие, что свидетельствует о длительном времени генерации разнообразия или смешанном характере происхождения. Этносы Средней Азии (таджики и узбеки) характеризуются наибольшим внешним потоком генов извне, а при анализе населения мира кластеризуются с популяциями индийского субконтинента, что свидетельствует о преимущественно индоиранской основе их генофонда. Генофонд славянских популяций сходен с генным пулом европейских народов, при этом доля «монголоидной» компоненты очень невысока [28–31].

По данным С.А. Федоровой и Э.К. Хуснутдиновой [32], европеоидный компонент в генофонде якутов, принадлежащих к народам Восточной Сибири (буряты, эвенки, якуты), составляет менее 10 %, что предполагает низкую распространенность у народов Восточной Сибири наследственных болезней, специфичных для популяций Европы.

### Перспективы генетического тестирования этносов РФ

Данные многих исследований указывают на необходимость изучения полиморфизма генов и их клинической значимости в качестве модификаторов риска развития РМЖ [33]. Так, широко распространенные мутации генов BRCA1/2, характерные для славян, были описаны в базе PubMed SNP, скорее всего, изначально эти находки рассматривались как «вероятно патогенные» (likely pathogenic) или «вариант с неясным функциональным значением» (variant of uncertain significance) и только в последующем были признаны как «высоко патогенные» мутации (pathogenic), ассоциированные с наследственными формами РМЖ в различных этнических группах.

В литературе описаны регионспецифичные полиморфизмы генов, которые могут быть вовлечены в патогенез РМЖ этнических групп России. Установлена ассоциация полиморфизма генов интерлейкинов (IL-17A, IL-17F, IL-12B, IL-4, IL-10) у жителей Республики Адыгея со злокачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы, разработаны клиниче-

Таблица

## Этнические группы РФ, в которых изучался спектр мутаций генов, ассоциированных с РМЖ

Этническая принадлежность	Изученные мутации генов BRCA1/2	Число обследованных	Мутации генов BRCA1/2	Литература
Чеченцы	BRCA1: 5382insC	568	Не обнаружена	[10]
Башкиры*	BRCA1: с.181T>G, с.5266dupC, с.4034delA	128	с.5266dupC	[11, 12]
	CHEK2: с.1100delC, с.444+1G>A, del5395, p.I157T и p.R145W	120	Не обнаружены	
Украинцы*	BRCA1: с.181T>G, с.5266dupC, с.4034delA	68	с.5266dupC, с.4034delA	
	CHEK2: с.1100delC, с.444+1G>A, del5395, p.I157T и p.R145W	65	с.1100delC, с.444+1G>A, del5395, p.I157T и p.R145W	
Мордвинцы*	BRCA1: с.181T>G, с.5266dupC, с.4034delA	5	с.5266dupC	
Марийцы*	BRCA1: с.181T>G, с.5266dupC, с.4034delA	9	с.5266dupC	
Чуваши*	BRCA1: с.181T>G, с.5266dupC, с.4034delA	20	Не обнаружены	
Киргизы*	BRCA1, BRCA2 и CHEK2	100	Не обнаружены	[13, 14]
		50	BRCA1: 5382insC, 185delAG, 4154delA185, C61G и 2080delA	
Ханты*	BRCA1: 185delAG, 300T>G, 4153delA, 4158A>G и 5382insC; BRCA2: 695insT, 6174delT; CHEK: 1100delC	130	5382insC	[15]
Кабардинцы, Балкарцы	BRCA1: 5382insC, 4154delC, 185delAG, Cys61Gly	400	5382insC, 4154delA	[16]
	BRCA1: 5382insC, 4154delA, 185delAG, BRCA2: 6174delT	300	5382insC, 4154delA, 6174delT	[17]
	CHEK2: 1100delC, Ile157Thr BRCA2: 6174delT	400	6174delT	[18]
Армяне*	NGS	6	Не обнаружены	[19]
	BRCA1: 185delAG, 300T>G, 2080delA, 4153delA, 5382insC BRCA2: 6174delT	67	300T>G (C61G)	[20]
	BRCA1: 5382insC, 185delAG, BRCA2: 6174delT	34	Не обнаружены	[21]
Татары*	BRCA1: с.181T>G, с.5266dupC, с.4034delA	257	с.181T>G, с.5266dupC	[22]
	NGS	24	BRCA1: с.5161C>T, с. 5382insC, 300T>G BRCA2: с7544C>T с.468dup	[12]
	CHEK2: с.1100delC, с.444+1G>A, del5395, p.I157T и p.R145W	245	del5395	[11]
Буряты*, Тувинцы*, Алтайцы*	BRCA1: 5382insC, 185delAG, 4153delAG, T300G, BRCA2: 6174delT	197	Не обнаружены	[23, 24]
Якуты	BRCA1: 5382insC, 4153delA, C61G CHEK2: IVS2+1G>A, CHEK2dele9,10 1100delC NBN: 657del5	60	Не обнаружены	[25]
Адыги	BRCA1/2	83	5382insC	[26]
Казахи*	BRCA1/2	122	Не обнаружены	[27]

Примечание: \* – мутации генов репарации изучены у пациентов с учетом семейной истории РМЖ.



ские рекомендации [26]. Кроме того, выявлено, что rs1801133 (677C>T) гена MTHFR участвует в развитии наследственных форм РМЖ у казахов [27]. У татар описан вариант с.1047-2A>G гена CDK12 (циклинзависимая киназа 12), частота встречаемости которого составила 7,6 % [34]. В популяции армян с наследственным РМЖ методом NGS выявлено 39 SNP, 4 Indel, из которых 15 SNP и 3 Indel генов BRCA1/2 были идентифицированы впервые [19]. В статье N. Cherdyntseva et al. [23] представлены данные секвенирования гена BRCA1 бурятских семей с наследственным РМЖ, описано 10 полиморфизмов, 1 Indel (rs80359873, pathogenic) и 6 ранее не описанных нуклеотидных вариантов. Таким образом, в настоящее время идет накопление информации о полиморфных вариан-

тах РМЖ-ассоциированных генов, что, вероятно, в дальнейшем позволит приблизиться к пониманию патогенеза наследственных форм этой патологии среди различных этнических групп России.

### Закключение

Представленные данные подтверждают актуальность поиска маркеров ранней диагностики, эффективности терапии, риска прогрессирования РМЖ у различных этносов. Данные о молекулярных механизмах наследственного РМЖ у этнических групп с семейной историей, принадлежащих к монголоидной расе, позволят в перспективе разработать инновационные стратегии персонализированной молекулярной терапии.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1; 136 (5): E359–86. doi: 10.1002/ijc.29210.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М., 2018. 250. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant tumors in Russian at 2017 (Morbidity and Mortality). Moscow, 2018. 250. (in Russian)].
3. Любченко Л.Н., Батенева Е.И., Воронников И.К., Портной С.М., Крохина О.В., Соболевский В.А., Жукова Л.Г., Хайленко В.А., Тюляндин С.А. Наследственный рак молочной железы: генетическая и клиническая гетерогенность, молекулярная диагностика, хирургическая профилактика в группах риска. *Успехи молекулярной онкологии*. 2014; 2: 16–25. [Lyubchenko L.N., Bateneva Ye.I., Voronnikov I.K., Portnoy S.M., Krokhina O.V., Sobolevskiy V.A., Zhukova L.G., Khaylenko V.A., Tyulyandin S.A. Hereditary breast cancer: genetic and clinical heterogeneity, genetic testing, prophylactic surgery. *Advances in Molecular Oncology*. 2014; 2: 16–25. (in Russian)].
4. Имянитов Е.Н. Молекулярная диагностика в онкологии. *Молекулярная биология*. 2008; 42 (5): 772–85. [Imyanitov E.N. Molecular diagnostics in oncology. *Molecular Biology*. 2008; 42 (5): 772–85. (in Russian)].
5. Имянитов Е.Н., Соколенко А.П., Берлев И.В., Котиев Х.Б., Городнова Т.В., Криворотко П.В., Бессонов А.А., Берштейн Л.М., Щербак А.М., Беляев А.М., Семиглазов В.Ф. Носительство мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у здоровых женщин и мужчин: ДНК-тестирование, диагностические мероприятия и профилактика рака. *Вопросы онкологии*. 2017; 63 (2): 190–198. [Imyanitov E.N., Sokolenko A.P., Berlev I.V., Kotiv Kh.B., Gorodnova T.V., Krivorotko P.V., Bessonov A.A., Berstein L.M., Shcherbakov A.M., Belyaev A.M., Semiglazov V.F. Presence of BRCA1 and BRCA2 in healthy women and men: DNA testing, diagnostic activities and cancer prevention. *Problems in Oncology*. 2017; 63 (2): 190–198. (in Russian)].
6. Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы. *Практическая онкология*. 2010; 11 (4): 258–266. [Imyanitov E.N. Hereditary breast cancer. *Practical Oncology*. 2010; 11 (4): 258–266. (in Russian)].
7. Oza A.M., Cibula D., Benzaquen A.O., Poole C., Mathijssen R.H., Sonke G.S., Colombo N., Spaček J., Vuytsteke P., Hirte H., Mahner S., Plante M., Schmalfeldt B., Mackay H., Rowbottom J., Lowe E.S., Dougherty B., Barrett J.C., Friedlander M. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16 (1): 87–89. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71135-0.
8. Габай П.Г., Карапетян Р.Ю. Профилактическая мастэктомия при мутации генов BRCA1 и BRCA2: правовые аспекты. *Медицинское право*. 2018; 1: 41–47. [Gabay P.G., Karapetyan R.Yu. Preventive Mastectomy in Carriers of a BRCA1 or BRCA2 Gene Mutation: Legal Aspects. *Medical Law*. 2018; 1: 41–47. (in Russian)].
9. Karami F., Mehdipour P. A Comprehensive Focus on Global Spectrum of BRCA1 and BRCA2 Mutations in Breast Cancer. *Biomed Res Int*. 2013; 2013: 928562. doi: 10.1155/2013/928562.
10. Бисултанова З.И., Бисултанова З.Р., Джамбетова П.М. Анализ встречаемости мутации 5382insC BRCA1 в чеченской популяции. II Кавказский экологический форум. *Материалы международного форума*. Грозный, 2015. 154–56. [Bisultanova Z.I., Bisultanova Z.R.,

Dzhambetova P.M. Analysis of the occurrence of 5382insC BRCA1 mutations in the Chechen population. *Materials of International Caucasian Ecological Forum*. Grozny, 2015. 154–56. (in Russian)].

11. Бермишева М.А., Тахирова З.Р., Богданова Н., Хуснутдинова Э.К. Частота мутаций в гене CHEK2 у больных раком молочной железы из Республики Башкортостан. *Молекулярная биология*. 2014; 48 (1): 55–61. [Bermisheva M.A., Takhirova Z.R., Bogdanova N., Khusnutdinova E.K. Frequency of CHEK2 gene mutations in breast cancer patients from Republic of Bashkortostan. *Molecular Biology*. 2014; 48 (1): 55–61. (in Russian)]. doi: 10.7868/S0026898414010029.

12. Бермишева М.А., Богданова Н.В., Гилязова И.Р., Зиннатуллина Г.Ф., Бисултанова З.И., Хуснутдинова Э.К. Этнические особенности формирования генетической предрасположенности к развитию рака молочной железы. *Генетика*. 2018; 54 (2): 233–242. [Bermisheva M.A., Bogdanova N.V., Giljazova I.R., Zinnatullina G.F., Bisultanova Z.I., Husnutdinova Je.K. Ethnic Features of Genetic Susceptibility to Breast Cancer. *Genetics*. 2018; 54 (2): 233–242. (in Russian)]. doi: 10.7868/S0016675818020042.

13. Макиева К.Б., Головачев С.В., Султангазиева Б.Б., Букуев Н.М. Результаты предварительного анализа структуры наследственного рака молочной железы у женщин кыргызской популяции. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2013; 3–4: 41–44. [Makieva K.B., Golovachev S.V., Sultangazieva B.B., Bukuyev N.M. Results of a preliminary analysis of the pattern of hereditary breast cancer in the women of a Kyrgyz population. *Tumors of Female Reproductive System*. 2013; 3–4: 41–44. (in Russian)].

14. Макиева К.Б., Головачев С.В., Алдашев А.А., Султангазиева Б.Б. Анализ полиморфизма в генах BRCA1 и BRCA2 у женщин раком молочной железы в Кыргызской Республике методом биологических микрочипов. *Актуальные вопросы современной медицины. Материалы научно-практической конференции с международным участием*. Екатеринбург, 2014. 163–64. [Makieva K.B., Golovachev S.V., Aldashev A.A., Sultangazieva B.B. Analysis of polymorphism in the BRCA1 and BRCA2 genes in women with breast cancer in the Kyrgyz Republic using the method of biological microchips. *Actual issues of modern medicine. Materials of the scientific-practical conference with international participation*. Yekaterinburg, 2014. 163–64. (in Russian)].

15. Захарова Н.А., Донников М.В., Филимонов А.В. Анализ мутаций в генах BRCA1/2 и CHEK2 на биологических микрочипах в рамках скрининговой программы по ранней диагностике рака молочной железы в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре. *Вестник новых медицинских технологий*. 2011; 18 (3): 67–69. [Zaharova N.A., Donnikov M.V., Filimonov A.V. Analysis of BRCA1/2 and CHEK2 genes mutations using biological microarray method as a part of the breast cancer screening program in The Khanty-Mansiysky Autonomous Okrug – Ugra. *Journal of New Medical Technologies*. 2011; 18 (3): 67–69. (in Russian)].

16. Паридилова С.А., Жантуева Л.А., Канцалиев А.Л., Пирмагомедов А.Ш., Даурова Л.В., Боготова З.И., Биттуева М.М., Паритов А.Ю., Хандохов Т.Х., Гидова Э.М., Ситников М.Н. Анализ наследственных форм рака молочной железы по четырем мутациям гена BRCA1 в Кабардино-Балкарской Республике. *Современные проблемы науки и образования*. 2016; 3: 169. [Paridilova S.A., Zhantueva L.A., Kancaliev A.L., Pirmagomedov A.Sh., Daurova L.V., Bogotova Z.I., Bittueva M.M., Paritov A.Ju., Handohov T.H., Gidova Je.M., Sitnikov M.N. Analysis of hereditary breast cancers, four mutations of the gene BRCA1 in The Kabardino-Balkar Republic. *Modern Problems of Science and Education*. 2016; 3: 169. (in Russian)].

17. Биттуева М.М., Боготова З.И., Даурова Л.В., Гидова Э.М., Паритов А.Ю., Хандохов Т.Х., Ситников М.Н., Керефова М.К. Наследственная предрасположенность и клинико-морфологические особенности рака молочной железы у жительниц Кабардино-Балкарии. Современные проблемы науки и образования. 2014; 6: 1364. [Bittueva M.M., Bogotova Z.I., Daurova L.V., Gidova E.M., Paritov A.Ju., Handohov T.H., Sitnikov M.N., Kerefova M.K. Hereditary predisposition clinical and morphological features of breast cancer from residents of Kabardino-Balkaria. Modern Problems of Science and Education. 2014; 6: 1364. (in Russian)].
18. Жантуева Л.А., Пардилова С.А., Канцалиев А.Л., Пирмагомедов А.Ш., Боготова З.И., Биттуева М.М., Гидова Э.М., Паритов А.Ю., Даурова Л.В., Ситников М.Н., Хандохов Т.Х. Исследования частоты наследственных мутаций у больных с заболеваниями женской репродуктивной сферы в КБР. Современные проблемы науки и образования. 2016; 3: 168. [Zhantueva L.A., Pardilova S.A., Kancaliev A.L., Pirmagomedov A.Sh., Bogotova Z.I., Bittueva M.M., Gidova E.M., Paritov A.Ju., Daurova L.V., Sitnikov M.N., Handohov T.H. Research frequency heritable mutation in patients with diseases of the female reproductive system in the Kabardino-Balkaria. Modern Problems of Science and Education. 2016; 3: 168. (in Russian)].
19. Atshemyan S., Chavushyan A., Berberian N., Sahakyan A., Zakharyan R., Arakelyan A. Characterization of mutations in patients with family BRCA1/2 history of breast cancer in Armenia. F1000Res. 2017 Jan 10; 6: 29. doi: 10.12688/f1000research.10434.1.
20. Водолажский Д.И., Шатова Ю.С., Комова Е.А., Двадненко К.В. Частота встречаемости BRCA-мутаций в Южном федеральном округе у больных с клиническими признаками наследственного рака молочной железы. Современные проблемы науки и образования. 2015; 3: 49. [Vodolazhskij D.I., Shatova Ju.S., Komova E.A., Dvadnenko K.V. RCA mutations among the patients with clinically hereditary breast cancer in the South Federal State. Modern Problems of Science and Education. 2015; 3: 49. (in Russian)].
21. Алиев К.А., Малый К.Д. Анализ встречаемости мутаций генов BRCA1/2 у больных раком молочной железы в Крымском регионе. Материалы III научной конференции профессорско-преподавательского состава, аспирантов, студентов и молодых ученых «Дни науки Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского». Симферополь, 2017. 27–30. [Aliiev K.A., Maly K.D. The assessment of BRCA1/2 gene mutation prevalence in patients with breast cancer in Crimea region. Proceedings of the III scientific conference of the faculty, graduate students, students and young scientists «Days of Science of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University». Simferopol, 2017. 27–30. (in Russian)].
22. Shagimardanova E., Shigapova L., Gusev O., Nikitin A., Druzhkov M., Enikeev R., Gordiev M. Germline BRCA screening in breast cancer patients in Tatar women population. Ann Oncol. 2016; 27 (6): 43–67. doi: 10.1093/annonc/mdw364.26.
23. Cherdyntseva N., Gervas P., Voropaeva E., Denisov E., Pisareva L., Malinovskaya E., Maksimov V., Voevoda M., Perinov D., Panferova Y., Cherdyntsev E., Chozinonov E. New variants in the BRCA1 gene in buryat mongol breast cancer patients: report from two families. Cancer Biomark. 2017; 18 (3): 291–296. doi: 10.3233/CBM-161649.
24. Чердынцева Н.В., Писарева Л.Ф., Панферова Е.В., Иванова А.А., Малиновская Е.А., Одицова И.Н., Дорошенко А.В., Гервас П.А., Слонимская Е.М., Шивит-оол А.А., Дворниченко В.В., Чойнзонев Е.Л. Этнические аспекты наследственного рака молочной железы в регионе Сибири. Вестник Российской академии медицинских наук. 2014; 69 (11–12): 72–79. [Cherdyntseva N.V., Pisareva L.F., Ivanova A.A., Panferova Ye.V., Malinovskaya E.A., Odintsova I.N., Doroshenko A.V., Gervas P.A., Slonimskaya E.M., Shivitool A.A., Dvornichenko V.V., Chozinonov Ye.L. Ethnic Aspects of Hereditary Breast Cancer in the Region of Siberia. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 69 (11–12): 72–79. (in Russian)].
25. Фарахудинова А.Р., Федорова С.А., Николаева Т.И., Иванов П.М., Бермишева М.А., Доерк Т., Хуснутдинова Э.К. Анализ мутаций в генах BRCA1, CHEK2, NBS1 у больных раком молочной железы из РС (Я). Якутский медицинский журнал. 2009; 2 (29): 91–93. [Farahudinova A.R., Fedorova S.A., Nikolaeva T.I., Ivanov P.M., Bermisheva M.A., Doerk T., Husnutdinova E.K. Analysis of mutations in the BRCA1, CHEK2, NBS1 genes in patients with breast cancer from Republic of Sakha (Yakutia). Yakut Medical Journal. 2009; 2 (29): 91–93. (in Russian)].
26. Тугуз А.Р., Муженя Д.В., Анохина Е.Н., Дорошенко А.С., Ашканова Т.М., Алдонина Л.Д., Руденко К.А., Кизянов А.Ф., Соколова О.В., Шумилов Д.С., Смольков И.В. G197/197A полиморфизмы гена провоспалительного IL-17A при сердечно-сосудистых заболеваниях и злокачественных новообразованиях женских репродуктивных органов у жителей Республики Адыгея. Вестник Адыгейского государственного университета. Серия естественно-математических и технических наук. 2012; 1 (98): 120–129. [Tuguz A.R., Muzhenya D.V., Anokhina E.N., Doroshenko A.S., Ashkanova T.M., Aldonina L.D., Rudenko K.A., Kizyanov A.F., Sokolova O.V., Shumilov D.S., Smol'kov I.V. Polymorphisms G197 and 197A of the pro-inflammatory IL-17A gene associated with cardiovascular diseases and malignant new growths of female reproductive organs at inhabitants of the Republic of Adygheya. Bulletin of the Adyghe State University. A series of natural-mathematical and technical sciences. 2012; 1 (98): 120–129. (in Russian)].
27. Akilzhanova A., Nurkina Z., Momyraliev K., Ramanculov E., Zhumadilov Z., Rakhypbekov T., Hayashida N., Nakashima M., Takamura N. Genetic profile and determinants of homocysteine levels in Kazakhstan patients with breast cancer. Anticancer Research. 2013; 33 (9): 4049–4059.
28. Пузырев В.П., Назаренко Л.П. Генетико-эпидемиологическое исследование наследственной патологии в Западной Сибири. Томск, 2000. 192. [Puzyrev V.P., Nazarenko L.P. Genetic-epidemiological study of hereditary pathology in Western Siberia. Tomsk, 2000. 192. (in Russian)].
29. Пузырев В.П., Назаренко Л.П., Лебедев И.Н. Генетический груз и орфанные болезни в сибирских популяциях. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2013; 33 (2): 54–62. [Puzyrev V.P., Nazarenko L.P., Lebedev I.N. Genetic load and orphan diseases in Siberian populations. Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. 2013; 33 (2): 54–62. (in Russian)].
30. Nazarenko L.P., Puzyrev V.P. Hereditary diseases among the Yakuts in Genomics and health in the developing world. Oxford University Press. 2012; 112: 1323–1354.
31. Степанов В.А. Этногеномика населения северной Евразии. Томск, 2002. 244. [Stepanov V.A. Ethnogenomics of the Nord-Eurasian population. Tomsk, 2002. 244. (in Russian)].
32. Федорова С.А., Хуснутдинова Э.К. Генофонд народов Республики Саха (Якутия): структура, происхождение, генетические взаимоотношения. Генетика. 2010; 46 (9): 1244–1246. [Fedorova S.A., Husnutdinova E.K. Gene pool of peoples from the Republic Sakha (Yakutia): Structure, origin, genetic relationships. Genetics. 2010; 46 (9): 1244–1246. (in Russian)].
33. Стытенкова К.В., Гузиева Ж.М., Казаков М.П., Любченко Л.Н., Поддубная И.В. Аллельные варианты в генах BRCA1, BRCA2, TP53, ассоциированные с развитием рака молочной железы. Современная онкология. 2011; 3: 22–26. [Sytchenkova K.V., Guzieva Zh.M., Kazakov M.P., Lubchenko L.N., Poddubnaya I.V. Allelic variants in the BRCA1, BRCA2, TP53 genes associated with the development of breast cancer. Modern Oncology. 2011; 3: 22–26. (in Russian)].
34. Бровкина О.И., Гордиев М.Г., Шиганова Л.Х., Дружков М.О., Шигимарданова Е.И., Еникеев Р.Ф., Ходырев Д.С., Гусев О.А., Никитин А.Г. Гены BRCA1 и BRCA2: популяционные особенности развития рака молочной железы у татарских женщин. Медицинская генетика. 2016; 15 (10): 50–52. [Brovkina O.I., Gordiev M.G., Shigapova L.H., Druzhkov M.O., Shagimardanova E.I., Enikeev R.F., Khodyrev D.S., Gusev O.A., Nikitin A.G. BRCA1 and BRCA2 genes: population aspects of breast cancer between Tatar woman. Medical Genetics. 2016; 15 (10): 50–52. (in Russian)].

Поступила/Received 10.01.19  
Принята в печать/Accepted 28.02.19

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Гервас Полина Анатольевна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2934-7970. Author ID (РИНЦ): 183827. Researcher ID (WOS): C-5846-2012. Author ID (Scopus): 13613767400. ORCID: 0000-0003-0051-8814. E-mail: pgervas@yandex.ru.

**Молюков Алексей Юрьевич**, магистрант автономной магистерской программы «Трансляционные химические и биомедицинские технологии», Томский государственный университет (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1347-8410.

**Панферова Елена Владимировна**, кандидат медицинских наук, заведующая онкологическим отделением, Иркутский областной онкологический диспансер (г. Иркутск, Россия).

**Писарева Любовь Филипповна**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник группы эпидемиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия). SPIN-код: 3529-0202. Author ID (РИНЦ): 183827. Author ID (Scopus): 7003646806. ORCID: 0000-0003-3507-0095.

**Чердынцева Надежда Викторовна**, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; Национальный исследовательский Томский государственный университет (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5344-0990. Researcher ID (WOS): C-79432012. Author ID (Scopus): 66039117744. ORCID: 0000-0003-1526-9013.

### **Финансирование**

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №18-29-09046.*

### **Конфликт интересов**

*Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.*

## ABOUT THE AUTHORS

**Polina A. Gervas**, PhD, Researcher, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-5846-2012. Author ID (Scopus): 13613767400. ORCID: 0000-0003-0051-8814. E-mail: pgervas@yandex.ru.

**Aleksey Yu. Molokov**, Master's student at Autonomous Educational Program of Translational Chemical and Biomedical Technologies, Tomsk State University (Tomsk, Russia).

**Yelena V. Panferova**, MD, PhD, Head of the Oncology Department, Irkutsk Regional Oncological Dispensary, Russian Federation (Irkutsk, Russia).

**Lyubov F. Pisareva**, MD, DSc, Professor, Principal Researcher, Epidemiology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 7003646806. ORCID: 0000-0003-3507-0095.

**Nadezhda V. Cherdyntseva**, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia); Tomsk State University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-7943-2012. Author ID (Scopus): 66039117744. ORCID: 0000-0003-1526-9013.

### **Funding**

*The study was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research in the framework of the research project № 18-29-09046.*

### **Conflict of interest**

*The authors declare that they have no conflict of interest.*